

Untersuchung möglicher gesundheitlicher Gefährdungen durch Drucker- und Kopierer-Emissionen

(DGUV, Kennziffer FP 294)

Abschlussbericht der Projektpartner

BAM Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung

Dr. Stefan Seeger, Jeanette Langner

**Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und
Umweltmedizin, Klinikum der LMU München**

Prof. Dr.med. Dennis Nowak, PD Dr. Rudolf A. Jörres,

Dr. med. Stefan Karrasch, Myriam Ehret,

PD Dr. Britta Herbig, Dr. Rudolf Schierl

Mai 2014

Inhalt

1. Titel	7
2. Problemstellung	7
2.1 Übersicht: Umweltbelastungen an Büroarbeitsplätzen.....	7
2.2 Belastung durch Emissionen aus LDS.....	8
2.2.1 Partikelemission aus LDS	10
2.2.2 Vergleich der durch LDS erzeugten Partikelanzahlkonzentrationen in realen Räumen und in der Expositions-kammer der LMU	10
2.2.3 Bisherige Forschung zur Wirkung von UFP aus Laserdruckern	13
2.2.4 Öffentliches Interesse am Thema	15
2.3 Psychologische Aspekte der Belastung durch Druckeremissionen	16
2.4 Gesundheitliche Relevanz von UFP	18
2.4.1 Inhalation und Deposition von UFP	18
2.4.2 Biologische Wirkungen	19
3. Forschungszweck/-ziel	21
4. Methodik	23
4.1 Expositionsbedingungen in der Kammer	23
4.1.1 Auswahl und Eigenschaften der Bürogeräte	23
4.1.2 Übersicht der verwendeten Messgeräte	27
4.1.2.1 Klimamessung	27
4.1.2.2 Aerosolmessung	28
4.1.3 Aufbau der Expositions-kammer	29
4.1.4 Modellbildung: Quantitative und qualitative Modellierung der Partikelemissionen in Emissionsmesskammern	31
4.1.5 Festlegung und Beschreibung der Druckerparameter und des experimentellen Ablaufs zur Generierung bestimmter Aerosolkonzentrationen in der Expositions-kammer der LMU	33
4.1.6 Partikelgrößenverteilung in der Expositions-kammer	36
4.1.7 Monitoring der Expositionen	38
4.1.8 Partikelemission	39
4.2 Probanden	41
4.2.1 Probandengruppen und Rekrutierung	41
4.2.1.1 Gesunde mit normoreagiblem Bronchialsystem	41
4.2.1.2 Gesunde mit hyperreagiblem Bronchialsystem	41
4.2.1.3 Asthma-Probanden	42
4.2.1.4 Betroffene	42
4.2.2 Rekrutierungserfolg und Kollektivanalyse	42

4.2.3	Untersuchte Parameter	44
4.2.3.1	Klinische Parameter	45
4.2.3.1.1	Exhalierendes CO	45
4.2.3.1.2	Exhalierendes NO	45
4.2.3.1.3	Kombinierte Diffusionskapazität für NO und CO	48
4.2.3.1.4	Spirometrie und Bodyplethysmographie	50
4.2.3.1.5	Bronchiale Provokation mit Methacholin	51
4.2.3.1.6	Wasserstoffperoxid in der Ausatemluft	52
4.2.3.1.7	Entzündungsmarker in Blut und Nasensekret	56
4.2.3.1.8	ECP und Gesamt-IgE im Blut	58
4.2.3.1.9	Elektrokardiogramm	59
4.2.3.2	Kognitive Leistungstests	59
4.2.3.2.1	Aufmerksamkeits- und Belastungstest	60
4.2.3.2.2	Benton-Test	60
4.2.3.2.3	Labyrinth-Test	61
4.2.4	Fragebögen	62
4.2.4.1	Druckerkontakt	62
4.2.4.2	Vorerkrankungen und Rauchen	63
4.2.4.3	CAUS und PANAS	63
4.2.4.4	Symptomskalen	63
4.2.4.5	Wohlbefinden in der Kammer	63
4.2.5	Zeitprotokoll	64
4.2.6	Probandenanweisung	66
5.	Ergebnisse	68
5.1	Parameter während der Drucker-Expositionen	68
5.1.1	Klimabedingungen	68
5.1.2	Monitoring und Validierung der Partikelexpositionen	68
5.1.2.1	Vergleich der High Emitter-Expositionen und statistische Auswertung	68
5.1.2.2	Vergleich der Low Emitter-Expositionen	71
5.1.3	Reproduzierbarkeit der Partikelgrößenverteilung in den Expositionen	72
5.1.3.1	Partikelgrößenfraktion > 300 nm und Partikelmassenkonzentrationen	74
5.1.4	Räumliche Variation der Partikelgrößenverteilung	75
5.2	Probanden	78
5.2.1	Anamnese	78
5.2.1.1	Vorerkrankungen und Rauchen	78
5.2.1.2	Bisherige Druckerexposition	80

5.2.2	Charakterisierung der Betroffenen	80
5.2.3	Klinische Parameter	82
5.2.3.1	Exhalierendes CO	82
5.2.3.2	Exhalierendes NO	
5.2.3.3	Spirometrie und Bodyplethysmographie	86
5.2.3.4	Diffusionskapazitäten	89
5.2.3.5	ECP und Gesamt-IgE	94
5.2.3.6	Zusätzliche Entzündungsmarker	97
5.2.3.6.1	H ₂ O ₂ in der Ausatemluft	97
5.2.3.6.2	Marker in Blut und Nasensekret	99
5.2.4	Tabellen zu den klinisch-physiologischen Ergebnissen	102
5.2.5	Anhang zu den klinisch-physiologischen Ergebnissen	112
5.2.6	Zusammenfassung der klinisch-physiologischen Ergebnisse	135
5.2.6.1	Ausgeatmetes NO	135
5.2.6.2	Lungenfunktion	136
5.2.6.3	Biochemische Messgrößen in Blut und Nasensekret	138
5.2.6.4	Unterschiede der Probandengruppen	141
5.2.7	Psychologische Merkmale der Teilnehmer	143
5.2.7.1	Psychologische Merkmale in den Probandengruppen	143
5.2.7.2	Psychologische Merkmale in den Gruppen mit und ohne BHR	147
5.2.8	Psychologische Merkmale der Situation	150
5.2.8.1	Überprüfung der Verblindung	150
5.2.8.2	Wahrnehmung der Exposition in den Probandengruppen	152
5.2.8.3	Wahrnehmung der Exposition in den Gruppen mit und ohne BHR	154
5.2.8.4	Wahrnehmung der Exposition nach Emitterbedingung	155
5.2.8.5	Interaktionseffekte bei der Wahrnehmung der Exposition	156
5.2.9	Psychologische Veränderungen: Symptomlisten	161
5.2.9.1	Symptome in den Probandengruppen	161
5.2.9.2	Symptome in den Gruppen mit und ohne BHR	170
5.2.10	Psychologische Veränderungen: Kognitive Leistungstests	175
5.2.10.1	Ergebnisse der kognitiven Leistungstests in den Probandengruppen	176
5.2.10.2	Ergebnisse der kognitiven Leistungstests versus BHR	186
5.2.11	Anhang zu den psychologischen Testungen	193
5.2.12	Zusammenfassung der psychologischen Aspekte der Untersuchung	205
6.	Auflistung für das Vorhaben relevanter Ergebnisse	207
7.	Bewertung der Ergebnisse	210

8. Abbildungsverzeichnis	213
9. Tabellenverzeichnis	218
10. Literaturverzeichnis.....	220

Abkürzungsverzeichnis

AST	Probanden der Gruppe „Asthma“
ATS	American Thoracic Society
BET	Probanden der Gruppe „Betroffene“
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
°C	Grad Celsius
CAUS	Skalen zu chemischen Geruchssensitivität
CO ₂	Kohlendioxid
CO	Kohlenmonoxid
COe	exhalierendes Kohlenmonoxid
DLCO	Diffusionskapazität für CO
DLCO/VA	Diffusionskapazität für CO, korrigiert für Alveolarvolumen
DLNO	Diffusionskapazität für NO
DLNO/VA	Diffusionskapazität für NO, korrigiert für Alveolarvolumen
EBC	Atemkondensat (exhaled breath condensate)
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
FEV ₁	forciertes Einsekundenvolumen
FP	Feinpartikel
FVC	forcierte Vitalkapazität
GES	Probanden der Gruppe „Gesunde“
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HE	High Emitter
HYP	Probanden der Gruppe der Hyperreagiblen
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
kU	Kiloeinheiten
L	Liter
LDS	Laserdrucksysteme
LE	Low Emitter
MCH	Methacholin
MCS	multiple chemische Sensitivität
min	Minuten
mL	Milliliter
µg	Mikrogramm
µL	Mikroliter
µm	Mikrometer
NaCl	Kochsalz
NHYP	Probanden der Gruppe der nicht Hyperreagiblen
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NO _{alv}	alveoläres Stickstoffmonoxid
NO _{bro}	bronchiales Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
O ₃	Ozon

PANAS	Skalen zu positiver und negativer Affektivität
PER ₁₀	Prüfparameter für Drucker (Blauer Engel)
PM _{2.5}	Partikel mit aerodynamischem Durchmesser <2,5µm
PM ₁₀	Partikel mit aerodynamischem Durchmesser <10µm
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
R _{tot}	Atemwegswiderstand
s	Sekunde
SBS	Sick Building Syndrome
SD	Standardabweichung
sMCS	Selbstberichtete multiple chemische Sensitivität
sR _{tot}	spezifischer Atemwegswiderstand
UFP	Ultrafeine Partikel
VA	Alveolarvolumen
VOC	Flüchtige Kohlenwasserstoffe
VU	Voruntersuchung (Screening-Visite)

1. Titel

Forschungsvorhaben „Untersuchung möglicher gesundheitlicher Gefährdungen durch Drucker- und Kopiereremissionen“

Laufzeit: 1.2.2011 – 30.11.2013

2. Problemstellung

Zu den Büromaschinen mit auf Lasertechnik basierender Druckfunktion zählen Laserdrucker, Laser-Fotokopierer, Faxgeräte und Multifunktionsgeräte, die in dieser Studie zusammengefasst als Laserdrucksysteme (LDS) bezeichnet werden. LDS können im Gebrauch Gase wie z.B. Ozon, VOCs und SVOCs sowie feine und ultrafeine Partikel unterschiedlicher Zusammensetzung und Art in die Umgebung emittieren. Seit einer Reihe von Jahren häufen sich Beschwerden von Personen, die ihre Gesundheit durch Emissionen aus solchen Bürogeräten beeinträchtigt sehen. Häufig wurden Erkrankungen wie z.B. Asthma, pseudo-allergische Entzündungen der Atemwege, Haut- und Augenirritationen, Kopfschmerz und das sogenannte "Sick Building Syndrome" mit diesen Emissionen in Verbindung gebracht. Gewerbliche Anwender und Privatanwender in Deutschland nutzen Laserdrucksysteme seit langem millionenfach. Die Nachfrage nach Laserdruckern und insbesondere nach Multifunktionsgeräten nimmt weiter zu, und die jährlichen Verkaufszahlen übersteigen die Millionengrenze.

Die Aufgabe des Verbundvorhabens bestand darin, das mögliche Auftreten gesundheitlicher Effekte bei Gesunden, Asthmatikern und beschwerdeführenden Personengruppen im Zusammenhang mit den Partikelemissionen aus LDS durch eine aussagekräftige Expositionsstudie zu überprüfen.

2.1 Übersicht: Umweltbelastungen an Büroarbeitsplätzen

Gesundheitliche Beschwerden an Büroarbeitsplätzen sind keine Seltenheit. Viele Beschäftigte leiden unter - häufig unspezifischen - arbeitsplatzbezogenen Beschwerden. Nicht immer gelingt eine Verknüpfung mit klinischen Diagnosen wie allergischem Asthma oder einer Erkrankung des Bewegungsapparates. Der Begriff „Sick Building Syndrome“ (SBS) beschreibt das Auftreten unspezifischer Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerz oder Haut- und Schleimhautreizungen bei Personen, die in einem Gebäude arbeiten. Die Symptome treten nur während des Aufenthalts dort auf. Meist wird die auslösende Noxe nicht gefunden und es lässt sich kein kausaler Zusammenhang zwischen den Beschwerden und einer klinischen Diagnose oder abweichenden Laborwerten plausibel machen.

Viele Studien haben den Zusammenhang von Raumbedingungen und Auftreten der Beschwerden untersucht. Tietjen et al. berichteten, dass Kopfschmerzen häufiger in Bürogebäuden mit schlechten Innenraumbedingungen angegeben wurden. Stiegen die CO₂-Konzentrationen in der Raumluft über 800 ppm, so traten vermehrt Augenreizungen und Symptome des oberen Atemtraktes auf [1]. Feuchtigkeit und Schimmel im Gebäude sind ebenfalls mit einem vermehrten Auftreten von Symptomen eines SBS verbunden [2]. Die Qualität der Raumluft in Bezug auf Frischluftzufuhr, Staubbelastung, Luftfeuchte und Temperatur spielt eine wesentliche Rolle [3]. Sowohl Gegenstände der Büroeinrichtung, Teppiche und Farben, die partikuläre oder gasförmige Substanzen in die Raumluft

absondern, als auch von außen eindringende Abgase können die Symptome eines SBS auslösen [4-8].

In der Grenzwerteliste 2013 hat das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) die wichtigsten arbeitsplatzrelevanten Grenzwerte zu chemischen, biologischen und physikalischen Einwirkungen zusammengestellt [9]. Für Stäube bis zu 2,5 µm wird die von der Weltgesundheitsorganisation als Tageswert festgelegte Konzentration von 25 µg/m³ [10] herangezogen. Die Autoren betonen jedoch, dass dieser Leitwert möglichst unterschritten werden sollte, da keine Schwellenkonzentration festgestellt werden konnte, unterhalb derer der Feinstaub keine gesundheitlichen Auswirkungen hat.

Für Innenraumarbeitsplätze gibt es spezielle Beurteilungswerte. Für die CO₂-Konzentration, die auch ein Maß für die Effektivität der Raumlüftung ist, „gilt allgemein, dass eine Konzentration von 0,1 Volumen-% CO₂ (1000 ppm bzw. 1800 mg/m³) nicht überschritten werden sollte.“ [9]. Die Konzentration an flüchtigen organischen Verbindungen kann nach dem fünfstufigen Konzept nach Seifert beurteilt werden.

Gelegentlich treten jedoch selbst bei optimalen Raumluftbedingungen Beschwerden auf. Keinesfalls sollte man dies als rein psychisches Problem betrachten. Laut Epstein [11] zeigen die Ergebnisse psychologischer Tests keine Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Beschwerden. Andererseits belegen Studien, dass das psychosoziale Arbeitsumfeld einen Einfluss auf das Auftreten von Symptomen eines SBS hat: Stress am Arbeitsplatz und unzureichende soziale Eingliederung sind Risikofaktoren, genauso wie die Veranlagung zu allergischen Erkrankungen [12,13]. Edvardsson et al. [14] schlussfolgerten nach einer Befragung von Personen mit Gebäude-assoziierten Symptomen, dass bestimmte Persönlichkeitseigenschaften das Risiko erhöhen, Stress am Arbeitsplatz zu erleben. Dies könne die Empfänglichkeit für arbeitsplatzbedingte Belastungen erhöhen.

Zahlreiche Studien untersuchten auch Geschlechterunterschiede in Hinsicht auf das SBS. Eine Literaturzusammenfassung bezüglich des Temperaturkomforts liefert Karjalainen [15]; Frauen empfinden schneller ein Unbehagen, besonders in kühleren Räumen. Kinman et al. [12] fanden zwar keine Unterschiede bezüglich des Auftretens selbstberichteter Symptome, allerdings hatten die Symptome bei Männern und Frauen einen unterschiedlichen Stellenwert. Nach Sahlberg et al. [16] traten bei Frauen häufiger Allgemeinsymptome und Reizungen der Schleimhaut auf. Eine Studie, in der Personen befragt wurden, die wegen ihrer Symptome beim Arzt vorstellig waren, wies entsprechend einen deutlich höheren Frauenanteil auf [17].

2.2 Belastung durch Emissionen aus LDS

Zum Verständnis der Emissionen aus LDS ist ein Einblick in deren Funktionsweise hilfreich. Der nachfolgende Exkurs beschreibt deshalb die beiden für Büro und für Privatnutzung zurzeit am häufigsten verwendeten Druckverfahren.

Exkurs: Druckverfahren

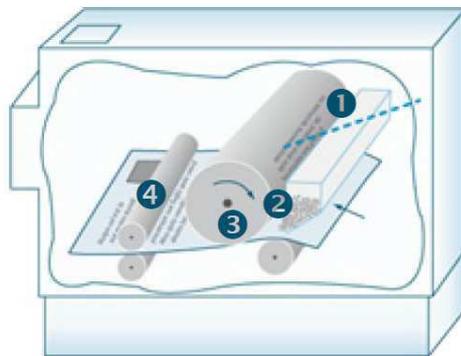
Tintenstrahldruck

Beim Tintenstrahldruck bewegt sich ein Düsenkopf zeilenweise über das Papier und spritzt aus sehr feinen Düsen Tintentropfen gezielt auf das Papier, das von einem Schrittmotor durch den Drucker gezogen wird. Die Tinte auf dem Papier trocknet anschließend. Auf diese

Weise entsteht das Druckbild. Farbdrucke werden durch parallelen Betrieb von je einem Druckkopf für die Farben schwarz, rot, blau und magenta erzeugt. Bei Tintenstrahldruckern sind Partikelemissionen nicht beobachtbar.

Laserdruck

Die prinzipielle Funktionsweise eines LDS ist in Abb. 1 veranschaulicht. Die Bildtrommel (auch Photo- oder OPC-Trommel) wird vor dem Druck elektrostatisch homogen aufgeladen. Mit einem Laser oder einem LED-Array wird dann das Druckbild auf die Trommel als elektrisches Raumladungsmuster übertragen. Die Trommel dreht sich an der Toner-Rolle vorbei. Die entgegengesetzt geladenen Tonerteilchen werden dabei auf der Trommel dem Raumladungsmuster entsprechend abgelagert. Das Papier wird elektrisch aufgeladen und in Kontakt mit der Trommel gebracht. Die geladenen Tonerteilchen werden von der Trommel auf die Papieroberfläche gezogen. In der nachgelagerten Fixiereinheit wird der auf dem Papier befindliche Toner bei einer Temperatur von 150-180 °C aufgeschmolzen und durch Druckwalzen dauerhaft fixiert. Vor Erzeugung einer neuen Seite wird die Bildtrommel entladen und der überschüssige Toner entfernt. Farblaserdrucker arbeiten nach dem gleichen Prinzip, mit dem Unterschied, dass vier Tonerkartuschen inklusive OPC-Trommeln in einer Revolver- oder Tandem-Anordnung die farbigen Tonerpulver direkt oder über ein Transportband auf das Papier aufbringen [Information von BITKOM in Zusammenarbeit mit der Verwaltungs-Berufsgenossenschaft und dem Fachausschuss Verwaltung, BITKOM e.V., 2002].



- ❶ Laserstrahl oder LED „schreibt“ Druckbild auf die Bildtrommel
- ❷ An elektrostatisch geladenen Stellen haften Tonerpartikel an
- ❸ Toner wird auf das Papier übertragen
- ❹ Toner wird unter Druck und Wärme zum Druckbild fixiert (aufgeschmolzen)

Abb. 1: Prinzipielle Funktionsweise eines LDS [gemäß BITKOM Präsentation Benutzersicherheit Laserdrucker, BITKOM e.V., Dezember 2010]

Der elektrische Ladungstransfer erfolgt in modernen LDS häufig mit der Transferroller-technologie. Dadurch wird ein Koronaeffekt weitestgehend vermieden, der bei älteren Laserdruckern und Kopiergeräten während des Druckens bzw. Kopierens zur Bildung von Ozon führt. Moderne LDS - auch diejenigen mit Koronadraht-Technologie - emittieren in nur sehr geringem Maß Ozon, und die vorgeschriebenen Grenzwerte werden erheblich unterschritten. Handelsübliches schwarzes Tonerpulver besteht aus Harzpartikeln mit Durchmessern von einigen Mikrometern, in die Kohlenstoff und/oder zum Teil magnetisierbare Metalloxide oder andere Schwarzpigmente eingebettet sind. Farbigen Tonerpulvern sind spezielle Farbpigmente beigefügt. Originaltoner werden nach den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaften (88/379/EWG, ab 30.7.2002: 1999/45/EG, mit Ergänzungen) und der Gefahrstoffverordnung qualifiziert und auf die Einhaltung von für Gesundheit und Arbeitsplatzsicherheit relevanten Standards überprüft.

2.2.1 Partikelemission aus LDS

Während des oben beschriebenen Laserdruckvorgangs werden volatile Substanzen aus dem Papier, dem Tonerpulver und der Fixiereinheit verdampft und als Gase freigesetzt. Einige dieser Gase bleiben nicht in der Gasphase, sondern bilden durch Abkühlung und Rekondensation oder auch durch chemische Reaktionen in einem komplexen Prozess Partikel. Voraussetzungen für die Partikelbildung sind hohe Gaskonzentrationen und effektive Abkühlung. Auch durch den mechanischen Stress des Papiers (Walken, Abrieb) entstehen Partikel. Durch den in Laserdrucksystemen vorhandenen Luftstrom werden die Partikel als Aerosole aus den Gehäusen transportiert und gelangen in die Umgebung.

Die Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM) sowie weitere Institutionen haben die chemische Zusammensetzung der emittierten Partikel für einige im Handel befindliche LDS analysiert [18,19]. Demnach bestehen die Partikel überwiegend aus SVOCs und/oder Siloxanen, ferner sind die Elemente Si, Fe, Ca, Zn, Cr, S, und Cl nachweisbar. Eine Liste der Bestandteile der Aerosole der bei den Expositionen verwendeten Drucker ist weiter unten zusammengestellt.

Die Durchmesser der Partikel liegt zwischen 7 und 300 nm, d.h. im Bereich der ultrafeinen (UFP) und feinen (FP) Partikel. Tonerteilchen mit Durchmessern $> 1 \mu\text{m}$, so, wie sie in den Tonerkartuschen als Pulver vorhanden sind, tragen zur Anzahl emittierter Partikel praktisch nicht bei.

Die Partikelemission aus LDS kann durch das zeitabhängige Partikelgrößenspektrum, die zeitabhängige Partikelanzahlkonzentration sowie die Partikelemissionsrate beschrieben werden. Die entsprechenden Werte sind bei gleichbleibenden Randbedingungen und Betriebsbedingungen reproduzierbar und jeweils kennzeichnend für ein LDS. Partikelemissionsraten verschiedener LDS-Typen können sich um mehrere Größenordnungen unterscheiden [20].

2.2.2 Vergleich der durch LDS erzeugten Partikelanzahlkonzentrationen in realen Räumen und in der Expositionskammer der LMU

Der Nachweis der FP- und UFP-Emissionen aus LDS wurde möglich durch den Einsatz der - gegenüber den gravimetrie-basierten Aerosolmessmethoden - wesentlich empfindlicheren Partikelzählung. Damit können selbst sehr kleine Anzahlkonzentrationen mit hoher Zeitauflösung gemessen werden.

Eine gemeinsame Eigenschaft nahezu aller „realen“ Innenräume ist das Vorhandensein mehrerer Aerosolquellen sowie von Quellen für gasförmige Stoffe. Aerosole und Gase (wie z. B. Ozon, VOCs) können in Innenräumen auf komplexe Weise miteinander wechselwirken (für eine Übersicht möglicher Emissionsquellen siehe z.B. [21]).

Gegenwärtig gibt es nur wenige belastbare Daten oder theoretische Modelle zur Unterscheidung der Beiträge aus LDS-Aktivitäten und anderer Quellen zur Partikelanzahlkonzentration. Die in der Fachliteratur dokumentierten Messungen von UFPs in Innenräumen sind zahlreich, aber hinsichtlich der Messbedingungen und sonstigen Randbedingungen nur bedingt vergleichbar. Dies liegt daran, dass in Innenräumen die UFP- sowie die Feinstaubkonzentrationen erheblich von folgenden Faktoren beeinflusst werden (die Aufzählung ist nicht erschöpfend):

- Raumgröße
- Raumklima (Lüftung, Klimatisierung, Heizung, Luftwechsel)
- Raumnutzung (z.B. Büroraum, Schulklasse, Wohnung, Copycenter etc.)
- durchschnittliche Anzahl der Personen im Raum (z.B. Einzelbüro, Großraumbüro)
- Art und Intensität von Aktivitäten (z.B. Laserdruckerbetrieb, Kochen, Betrieb offener Feuerstellen und Kamine, Abbrennen von Kerzen, Rauchen, Betrieb von Maschinen)
- Beiträge von außen, bedingt durch die Lage des Raums (z.B. Innenstadtlage, verkehrsreiche Umgebung, Industriegebiet) sowie bedingt durch Zutrittsfrequenzen

In der Folge sind die bisher in der Fachliteratur veröffentlichten Daten zur Innenraumbelastung aus LDS-Aktivitäten und aus anderen Quellen uneinheitlich und lassen deshalb bestenfalls grob orientierende Aussagen zu. Einige Ergebnisse werden im Folgenden zur Orientierung zusammengefasst:

Wensing et. al. [22] führten Aerosolmessungen bei Laserdruckerbetrieb in einem Büroraum mit 72 m³ Volumen bei einer Luftaustauschrate von 0,35 h⁻¹ durch. Nach Druck von 100 Seiten lag für Partikel < 100 nm, d.h. für den typischen Partikelgrößenbereich der Laserdruckeremissionen, die Anzahlkonzentration $\leq 30.000 \text{ cm}^{-3}$.

In einer großen Feldstudie [23] wurden - neben einer Vielzahl anderer Messungen - in 30 von 63 speziell für die Studie ausgewählten Verwaltungs- und Büroräumen mit Volumina zwischen 20 und 100 m³ die Partikelanzahlkonzentrationen bei Laserdruckeraktivitäten zwischen 5 und 60 Minuten, entsprechend dem Druck von 500 Seiten im monochrome-Mode und 250 Seiten im color-Mode, gemessen. Die Untersuchungen umfassten jeweils drei Phasen: Ruhebetrieb vor Arbeitsbeginn (RB) nach der nächtlichen Ruhephase (Drucker ausgeschaltet), die Messung während des Druckbetriebs (DB) sowie die Messung im unmittelbar anschließenden normalen Arbeitsbetrieb (AB), bei dem die Beschäftigten normalen Aktivitäten in den Räumen nachgingen. Die gemessenen Zeitmittelwerte der Anzahlkonzentrationen für Partikel zwischen 10 und 1.000 nm Durchmesser (UFP und FP) sind in der Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Zeitmittelwerte der Anzahlkonzentrationen für Partikel zwischen 10 und 1000 nm Durchmesser in 30 Büro- und Verwaltungsräumen unterschiedlicher Größe (aus: [23])

Phase	Maximum [cm ⁻³]	Minimum [cm ⁻³]	arithm. Mittel über alle Räume [cm ⁻³]
RB	70.405	808	11.057
DB	68.000	< 2.000	23.647
AB	46.000	< 7.000	18.923

In einzelnen Fällen wurden sehr kurzzeitige Konzentrationsspitzen bis ca. $2 \times 10^5 \text{ cm}^{-3}$ dokumentiert, die durch das druckerspezifische Emissionsverhalten („initial burst“) bedingt waren. In anderen Fällen wurden während der AB-Phase Erhöhungen der Anzahlkonzentration beobachtet.

Die gemessenen FP- und UFP-Konzentrationen sind zu vergleichen mit denen aus anderen Innenraum-Studien, bei denen Laserdrucker-Emissionen keine Rolle spielten.

Link et al. [24] fanden in Schulen mittlere Teilchenkonzentrationen im Größenbereich 10-100 nm von 10.200 cm^{-3} . Ebenso wie bei Mersch-Sundermann [25] konnten kurzfristige Maximalwerte bis zu 287.000 cm^{-3} nachgewiesen werden.

Morakswa et al. [26] fanden in australischen Appartements im Größenbereich 70-800 nm 24-h-Mittelwerte unterhalb ca. 30.000 cm^{-3} . Die maximale gemessene Anzahlkonzentration betrug 816.000 cm^{-3} ; dies ist ein Ausnahmewert, der Mittelwert der Peak-Konzentrationen in allen Büros betrug 269.000 cm^{-3} . Auch hier traten die Peaks nur kurzzeitig auf und konnten jeweils dem Beginn spezifischer Aktivitäten (Kochen, Putzen etc.) zugeordnet werden.

Fromme et al. [27] fand in bayerischen Klassenräumen Partikelkonzentrationen unterhalb 13.000 cm^{-3} im Größenbereich 10-487 nm.

Hervorzuheben ist bei allen obigen Ergebnissen der nicht zu vernachlässigende Beitrag der Außenluft-Aerosolkonzentration.

Insgesamt lagen die von Afshari et al. [23] in Büroräumen mit LDS-Aktivitäten gemessenen Partikelkonzentrationen in den Größenordnungen, wie sie auch typischerweise in Wohnungen oder Klassenzimmern ohne Laserdrucker gefunden werden. In der Studie wird weiter berichtet, dass die Konzentration an VOCs in den Räumen während der Druckeraktivitäten nicht signifikant anstieg. Der VOC-Konzentrationslevel war in den Büroräumen nicht einheitlich, sondern variierte - auch ohne den Einfluss von LDS-Aktivitäten - um mehr als eine Größenordnung.

Ein Ansatz zur Abgrenzung der Beiträge aus LDS-Aktivitäten zur Partikelanzahlkonzentrationen von Beiträgen anderen Quellen wurde in einer australischen Studie [28] vorgestellt. Hier wurden 25 Laserdrucker mit unterschiedlichem Partikelemissionsverhalten in Büros zentral platziert (je 1 Drucker pro Büro). Die Büros hatten in der Regel bis zu 6 Bildschirmarbeitsplätze und waren voll klimatisiert (Heizung, Kühlung, Befeuchtung, Filterung). Während einer Beobachtungszeit von 8 h wurden zwischen 3 und 48 Druckjobs durchgeführt und dabei zwischen 6 und 168 Seiten ausgedruckt. Die Partikelanzahlkonzentration wurde jeweils 1 m entfernt vom Drucker gemessen. Die Autoren kamen zu folgendem Resultat: In 6 Fällen wurden kurzzeitige Peakkonzentrationen oberhalb 10^5 cm^{-3} gemessen. Die lokale Untergrund-Konzentration ohne den Beitrag aus Laserdruckeraktivität lag maximal bei $1.2 \times 10^4 \text{ cm}^{-3}$. Der Betrieb der Laserdrucker bewirkte in 18 Fällen ein signifi-

kantes Ansteigen der Partikelanzahlkonzentration. Diese zusätzlichen Beiträge der Laserdrucker konnten auf maximal 4.000 cm^{-3} abgeschätzt werden.

Folgende Schlüsse können aus den vorgestellten Studien gezogen werden:

- Die bei den High-Level-Expositionen in der Expositions-kammer der LMU-erzeugte Partikelanzahlkonzentration von ca. 10^5 cm^{-3} (s.u.) lag im Bereich der Peak-Konzentrationen an FP/UFP, die in der Fachliteratur für Innenräume mit und ohne Laserdruckeraktivität beschrieben wurden. Die entsprechenden Zeitmittelwerte der in Realräumen mit oder ohne Laserdruckeraktivität berichteten FP/UFP-Konzentrationen liegen deutlich darunter.
- Bei den High-Level-Expositionen in der Expositions-kammer lag die Partikelanzahlkonzentration somit weit oberhalb des maximalen, auf Laserdrucker-Partikelemissionen zurückzuführenden Beitrags zu FP/UFP-Anzahlkonzentrationen in Realräumen.
- Wie weiter unten berichtet, war die Untergrundkonzentration an Fein- und Ultrafeinpartikeln in der Expositions-kammer der LMU klein gegenüber den aus Realräumen berichteten Werten. Eine Beeinträchtigung oder Verfälschung der Studienergebnisse durch Untergrund-Aerosol ist demnach nicht wahrscheinlich.
- Die in Realräumen auch bei Laserdruckeraktivität beobachtbaren kurzzeitigen hohen Peak-Konzentrationen lassen sich in einem experimentellen Expositionsszenario nicht reproduzierbar berücksichtigen.

2.2.3 Bisherige Forschung zur Wirkung von UFP aus Laserdruckern

Hinweise auf eine besondere Wirksamkeit ultrafeiner Partikel beim Menschen ergeben sich aus epidemiologischen Untersuchungen zur Verunreinigung der Luft durch Aerosole. In Innenräumen, an Arbeitsplätzen sowie generell in der Umwelt werden Fein- und Ultrafeinstäube daher als potentiell gesundheitsgefährdend betrachtet [28-35].

Die möglichen Auswirkungen von Laserdruckeremissionen auf die menschliche Gesundheit wurden bislang nur unzureichend untersucht. Die Forschung befasste sich vor allem mit dem Tonerpulver. Diesem sind in relevantem Maße aber allenfalls Personen ausgesetzt, die mit der Tonerproduktion oder der Wartung der Geräte beschäftigt sind. Es gibt zahlreiche *in vitro*-Studien und Tierversuche, in denen Tonerpulver direkt instilliert wurde. Hierbei ist zu bemerken, dass die eingesetzten Konzentrationen in der Regel bei weitem diejenige Menge an Toner übersteigen, die ein Mensch durch Einatmung aufnehmen könnte.

Eine höhere und weiter reichende gesundheitliche Belastung könnte von den Partikeln und VOCs ausgehen, die beim Drucken selbst erzeugt und abgegeben werden. Zahlreiche Einzelfallberichte beschreiben das Auftreten von klinischen Symptomen nach der Exposition gegenüber Druckeremissionen, allerdings fügen sie sich bislang nicht zu einem kohärenten, pathophysiologisch plausiblen Bild zusammen; dennoch gibt es einzelne hinweisende Befunde.

So litt eine 44-jährige Nichtraucherin, die acht Jahre lang als Sekretärin in einer Grundschule gearbeitet hatte, über 2 Jahre an Rhinorrhoe, Dyspnoe und Hustenattacken [36]. Diese Symptome traten fünfzehn bis zwanzig Minuten nach dem Anfertigen von Schwarz-Weiß-Kopien auf. Der verwendete Toner enthielt Polystyren-n-butyl Methacrylat. Die Ergebnisse der Voruntersuchungen der Patientin waren unauffällig bis auf den Nachweis einer bronchialen Hyperreaktivität im Histamin-Provokationstest.

Die Patientin wurde im Folgenden verschiedenen Einzelsubstanzen des Toners und einem Placebo ausgesetzt. Außerdem wurde eine Bürosituation nachgestellt, in der sie 30 Minuten lang Schwarz-Weiß-Kopien anfertigen musste. Nach 18 Minuten zeigte die Patientin Dyspnoe und ein um 21% reduziertes forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV₁). Binnen einer Stunde fiel es um 24%. Bei der isolierten Exposition gegenüber Methylmethacrylat reduzierte sich das FEV₁ um 30% binnen einer Stunde. Die Tests mit anderen Tonerbestandteilen und dem Placebo verursachten weder klinische noch spirometrische Veränderungen.

Die Analyse der nach Bürosimulation sowie Methacrylatexposition gewonnenen Nasenlavageflüssigkeit zeigte einen Anstieg der Zahl der eosinophilen Granulozyten und des Permeabilitätsindex [36].

Eine weitere Fallbeschreibung berichtet von einer 44-jährigen Frau, die sechs Jahre lang in einem Kopierladen gearbeitet hatte und unter produktivem, nicht-purulentem Husten, Kopfschmerzen und anstrengungsabhängiger Dyspnoe litt [37]. In Röntgenaufnahmen der Lunge zeigte sich ein diffuses interstitielles mikronoduläres Muster. Lungenfunktionstests ergaben eine periphere Obstruktion, fortschreitende Restriktion und eine verminderte CO-Diffusionskapazität. In Lungenbiopsieproben fand man geringgradige interstitielle Fibrose und eisenpigmenthaltige Makrophagen. Das Biopsiematerial und Kopierstaub vom Arbeitsplatz der Patientin wurden elektronenmikroskopisch untersucht. Da in beiden Proben Silizium und Eisen aufgefunden wurden, nahmen die Autoren eine durch Tonerpartikel verursachte Siderosilikose an [37].

Eine weitere Fallbeschreibung betraf eine 39-jährige Nichtraucherin, die eineinhalb Jahre in einer Zeitungsagentur arbeitete [38]. Sie litt seit einem Jahr unter trockenem Husten und anstrengungsabhängiger Dyspnoe. Auf Röntgenaufnahmen zeigten sich ein mikronoduläres interstitielles Muster und eine Vergrößerung der Hilus- und Mediastinallymphknoten. Lungenfunktionstests ergaben eine periphere Obstruktion und reduzierte CO-Diffusionskapazität. In der histologischen Untersuchung von Lungen- und Lymphknotengewebe wurden nicht nekrotisierende Granulome mit Epitheloid- und Langerhansschen Riesenzellen, sowie pigmenthaltige Makrophagen gefunden. Die Analyse von Toner und Lungenbiopsieproben ergab Übereinstimmungen bei den Elementen Silizium und Kupfer, weshalb die Autoren Tonerpartikel als Ursache für die granulomatöse Pneumonitis und mediastinale Lymphadenopathie ansahen [38].

Die Autoren vermuteten, dass die Metalle im Toner indirekt toxisch wirken könnten, indem sie an Proteine binden und so ein Antigen bilden, welches eine spezifische zelluläre Immunantwort induziert [39].

Die beiden letzten Fallbeschreibungen bezogen sich auf die Exposition gegenüber originärem Tonerstaub. Der Großteil der Personen, die mit Laserdruckern und -kopieren arbeiten, hat jedoch kaum Umgang mit den Kartuschen und dem darin enthaltenen Pulver. Sie sind vielmehr gegenüber den beim Druckvorgang entstehenden Substanzen exponiert.

In einer kürzlich erschienenen Studie wurden neun Personen in einem Copyshop mehrere Stunden den Druckeremissionen ausgesetzt, jedoch waren die Bedingungen nicht

standardisiert und eine Kontrollexposition bei ausgeschalteten Druckern fehlte. Wie hoch die Exposition einer Einzelperson war, unterlag starken Schwankungen. Dies war in der verwendeten Expositionssituation unvermeidlich, da immer wieder die Tür des Ladens geöffnet wurde und der Anfall von Druckaufträgen stark schwankte. Die Untersucher fanden einen Anstieg von 8-OHdG im Urin als Marker des oxidativen Stresses sowie von pro-inflammatorischen Zytokinen in der Nasenlavage der Testpersonen [40]. Die Forschergruppe untersuchte auch zyto- und genotoxische Effekte der emittierten Partikel auf verschiedene Zelllinien und beobachtete hier einen Konzentrationsanstieg pro-inflammatorischer Zytokine [41].

Gut standardisierte Untersuchungen am Menschen unter realitätsnahen Bedingungen und für eine große Gruppe, die Betroffene miteinschließt, fehlen bislang. Mersch-Sundermann et al. [42] führten eine Pilotstudie durch, in der sie sechs Personen gegenüber Laserdruckern exponierten. Es erfolgten umfangreiche Messungen der Raumluft sowie von Lungenfunktionsparametern und Entzündungsmarkern. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen waren für die sechs untersuchten Probanden nicht einheitlich. Die Exposition einer größeren Gruppe und Hinzunahme weiterer Messgrößen schien daher sinnvoll.

2.2.4 Öffentliches Interesse am Thema

In den vergangenen beiden Jahrzehnten gerieten Laserdruckgeräte vermehrt in den Fokus öffentlichen Interesses. Der früheste Fallbericht, der im Rahmen der Recherche für diese Studie gefunden wurde, stammt aus dem Jahre 1976. Mitarbeiter eines Postamtes hatten über juckenden Hautausschlag im Gesicht, Augenreizung und Kopfschmerzen geklagt. Erst zwei Jahre später, als dieselben Beschwerden in einem anderen Büro aufgetreten waren, schloss man auf einen Zusammenhang mit Photokopierern, die im Raum aufgestellt und mit jeweils demselben Tonertyp betrieben worden waren. Die genaue Zusammensetzung des damals verwendeten Flüssigtoners wurde nicht untersucht, ebenso nicht, ob die Geräte Ozon emittierten. In Allergietests und Untersuchungen von Büroausstattung, Raumklima und verwendeten Reinigungsmitteln hatten sich keine Auffälligkeiten gezeigt, so dass auf einen Zusammenhang mit den im Raum aufgestellten Kopierern geschlossen wurde. Für die Autoren schien eine Veröffentlichung sinnvoll, da sie davon ausgingen, dass ähnliche Fälle auch in Zukunft auftreten könnten.

In den letzten Jahren berichteten Fernsehbeiträge über Büroangestellte, die im Zusammenhang mit den Geräten gesundheitliche Beschwerden äußerten [43,44]. Hier wurde jedoch primär über Tonerstaub, also das in den Kartuschen enthaltene Pulver, gesprochen. Wenn Ergebnisse aus Tierversuchen herangezogen wurden, in denen große Mengen des Tonerpulvers direkt in die Lunge instilliert wurden und daraus auf die Büroexposition extrapoliert wird, liegt dem eine für die Exposition der weitaus meisten Betroffenen inadäquate Vorstellung zugrunde. Der Artikel „Toner im Tumor“ [45] berichtete über einen an Lungenkrebs verstorbenen Servicetechniker, der mit den Tonerkartuschen gearbeitet hatte. Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung fand man Tonerpartikel in den Tumorzellen.

Büroangestellte, die über Beschwerden im Zusammenhang mit Laserdruckern klagen, kommen normalerweise nicht mit den Tonerkartuschen in Berührung. Es stellt sich also die Frage, ob Gesundheitsbelastungen durch die nanopartikulären Emissionen, die beim Betrieb entstehen, auftreten und wie sie vermieden werden könnten.

Wie die Hannoversche Allgemeine am 17.11.2012 berichtete, ließ das niedersächsische Justizministerium 4033 Drucker wegen ihrer Nanopartikel-Emissionen ersetzen [46]. Verbraucher hatten bisher keinen Einblick in die von verschiedenen Laserdruckern abgegebenen Mengen an Nanopartikeln und deren Zusammensetzung, da beispielsweise in den bisherigen Prüfkriterien für das Umweltsiegel „Blauer Engel“ diese Partikel nicht eingeschlossen sind. Das Umweltbundesamt hat die Vergabegrundlage des „Blauen Engels“ für Laserdrucker nun überarbeitet. Vermutlich werden die meisten auf dem Markt befindlichen Geräte diese Kriterien nicht erfüllen [47,48].

Die „Interessengemeinschaft Tonergeschädigter“ hat eine Fallsammlung von inzwischen über 2500 Personen erstellt, die über gesundheitliche Beschwerden im Zusammenhang mit Laserdruckern klagen. Der Internetauftritt dieser Vereinigung bietet außerdem eine Übersicht aller zum Thema erschienenen Medienbeiträge [49]. Auch wenn diese Fallsammlung keine genuin wissenschaftlichen oder gutachterlichen Kriterien erfüllen kann, zeigt sie doch, dass eine große, anhaltende Besorgnis existiert, deren wissenschaftlich stringente Bearbeitung geboten ist.

2.3 Psychologische Aspekte der Belastung durch Druckeremissionen

Bei der Untersuchung der Auswirkungen potenzieller Umwelttoxene treten - insbesondere wenn sie mit wahrnehmbaren Sinneseindrücken wie Gerüchen oder Geräuschen verbunden sind – zwei größere, miteinander verbundene Probleme auf. Die erste Schwierigkeit ergibt sich daraus, dass nicht für alle subjektiv berichteten körperlichen Symptome und vor allem nicht für die verarbeiteten Bewertungen dieser Symptome durch die Person objektive Maße und Indikatoren vorliegen. Dies wiegt umso schwerer, da die besonders häufig berichteten Befindlichkeitsstörungen oftmals mit unspezifischen, d.h. nicht einer eindeutigen Ursache zuzuordnenden Symptomatiken einhergehen. Das zweite Problem ergibt sich daraus, dass Sinneseindrücke selbst Marker oder Stressoren sein können (vgl. z.B. Herr, Wiesmüller & Twardella [50]). Marker bedeutet, dass der Sinneseindruck, v.a. Gerüche, selbst oder aber andere in einer Emission enthaltene Stoffe eine physiologische Wirkung entfalten, der Geruch also nur ein wahrgenommener Hinweis darauf ist, dass eine physiologische Reaktion stattfinden wird. Stressor hingegen bedeutet, dass ein bestimmter Sinneseindruck selbst eine emotionale Reaktion im Sinne einer Belästigung auslöst und damit eine körperliche Stressreaktion provoziert. Bei dem letzteren Vermittlungspfad spielen die Kontextfaktoren, in denen die Eindrücke auftreten, eine erhebliche Rolle, beim ersteren sind sie nur von untergeordneter Bedeutung.

Das Fehlen objektiver Indikatoren plus Sinneseindrücke als Stressoren stellen zusammen die Forschung vor das Problem, dass subjektiv berichtete Symptome ohne andere Erfassungsmöglichkeit immer sowohl Hinweis auf die Wirkung einer Noxe als auch Ausdruck eines subjektiven Stress sein können. D.h. es bleibt unklar, ob bestimmte Aspekte einem psychologischen oder einem somatischen Formenkreis angehören. Eine klare Abgrenzung ist kaum möglich. Mølhav [51] beschreibt daher die Notwendigkeit, neben objektiven Kriterien somatischer Probleme drei unterschiedliche Arten von Bewertungen zu erfassen: Wahrgenommene körperliche Funktionen/Symptome, Wahrnehmungen der Umgebung in Bezug zur Exposition (z.B. Sinneseindrücke), sowie bereits verarbeitete Bewertungen (z.B. belästigend oder nicht). Zu den wahrgenommenen körperlichen Funktionen zählt Mølhav dabei nicht nur Symptome, die bestimmte Organsysteme betreffen, sondern auch wahrgenommene erhöhte körperliche Reaktionsbereitschaften (z.B. Allergien) und Veränderungen des zentralen Nervensystems, die sich z.B. in veränderter kognitiver Leistungs-

fähigkeit und Fehlern ausdrücken. Gleichzeitig sollte auch die objektive Erfassung der Exposition nicht vernachlässigt werden.

Mit Blick auf Schimmelpilze, aber auch vermutlich auf andere Umwelttoxine übertragbar, fassen Link et al. [24] diese Problematik folgendermaßen zusammen: „[...] wie schwierig es im Einzelfall ist, einen belastbaren Zusammenhang zwischen einer Schimmelpilzexposition und möglichen gesundheitlichen Wirkungen herzustellen. So werden Zusammenhänge zwischen Schimmelpilzexpositionen und Geruchswirkungen, Belästigungen und/oder Befindlichkeitsstörungen durch diverse vermittelnde Faktoren, wie beispielweise Expositionsbedingungen und persönliche Merkmale der Exponierten, moduliert. Zudem stehen Geruchswirkungen, Belästigungen und Befindlichkeitsstörungen in komplexen wechselseitigen Beziehungen zueinander. Darüber hinaus spielen in diesen Interaktionen nicht umweltbedingte Einflussfaktoren auf Geruchswahrnehmung, Befindlichkeit und Belästigung eine nicht zu vernachlässigende Rolle.“

Vor diesem Hintergrund verwundert es nicht, dass bisherige Forschung (sofern sie für Drucker- und Kopiereremissionen überhaupt erfolgte) sich entweder mit den physiologischen Auswirkungen auf den menschlichen Körper (z.B. Khatri et al. [40,41]) oder aber unter Stichwörtern wie „MCS“ oder „Idiopathic Environmental Intolerance“ eher mit psychologischen bzw. psychophysiologischen Mechanismen unabhängig von spezifischen Noxen beschäftigt (z.B. Eis et al.; Papo et al.; Sucker, Both & Winneke [52-54]). Ausnahmen von dieser Trennung stellen bisher vor allem zwei Pilotstudien dar: Von Mersch-Sundermann et al. [25] wurden insgesamt 69 Angestellte in realen Büroraumsituationen untersucht, und von Luszpinski [55] wurden 22 gesunde Probanden ohne vorher berichtete Beschwerden durch Laserdruckeremissionen kontrolliert gegenüber derartigen Emissionen exponiert. In beiden Studien wurden sowohl physiologische als auch psychologische Aspekte analysiert.

In der Studie von Mersch-Sundermann et al. [25] zeigten sich signifikante Effekte in der subjektiven Beurteilung seitens der Angestellten bezüglich respiratorischer Symptome nach Druckvorgängen, allerdings konnte dies durch keine der lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen anhand objektiv messbarer Effekte untermauert werden. Persönlichkeitsbezogen fanden sich bei nach Eigenangabe Tonergeschädigten in dieser Studie minimal unterhalb des Normbereichs liegende Werte im Bereich Offenheit und minimal oberhalb des Normbereichs liegende Werte für Erregbarkeit. Hinsichtlich der kognitiven Leistung (Konzentration) ergaben sich kaum relevante Unterschiede.

Unter kontrollierten Expositionsbedingungen fand Luszpinski [55] bei ihren gesunden Probanden, die keine vorherigen Beschwerden aufgrund von Laserdruckern angaben, nur tendenziell differenzielle Effekte in einigen physiologischen Parametern und zugleich eine Verbesserung subjektiv berichteter Symptome sowohl bei einem High als auch bei einem Low Emitter. Letzteres wurde im Wesentlichen auf bessere klimatische Bedingungen in der Expositions-kammer im Vergleich zur Außensituation zurückgeführt (Untersuchungszeitraum Herbst/ Winter).

Aufgrund der uneindeutigen Ergebnisse dieser Studien bleibt unklar, ob mögliche somatische Reaktionen und Beschwerden auf die beschriebenen Expositionen eher auf physiologische oder auf psychologische Mechanismen oder beides zurückzuführen sind bzw. wie im Detail, möglicherweise in Abhängigkeit von den Probanden, diese Mechanismen miteinander interagieren. Dies ist auch wichtig zur Beurteilung der Frage, ob ein Umwelteinfluss eine Noxe im engeren Sinne darstellt oder nicht. Beispielhaft seien einige der Befunde im Bereich MCS und Umweltpatienten benannt. Eis et al. [54] kamen in ihrer multizentrischen Studie zu

MCS zu dem Schluss, dass die Annahme einer toxikologisch-somatischen Basis für MCS nicht gerechtfertigt sei. Im Gegenteil sprächen eine Reihe von Indikatoren für die Relevanz verhaltensbezogener Akzentuierungen, psychologischer Veränderungen oder psychosomatischer Problematiken.

Auf der anderen Seite berichteten Herr et al. [56] zwar von auffälligeren Befunden bei Umweltpatienten, zeigen aber gleichzeitig, dass stärkere somatische Beschwerden nur bei Personen gefunden wurden, die tatsächlich Noxen ausgesetzt waren, während die reine Exposition gegenüber belästigenden Gerüchen nicht ausreichend war, um die subjektiven Beschwerden zu erhöhen. Die Autoren verweisen dementsprechend auf die Notwendigkeit, somatische Beschwerden vor dem Hintergrund einer genauen Erfassung der Exposition zu bewerten, um Gesundheitsbeschwerden nicht ungerechtfertigt alleine auf den Geruch als Stressor zurückzuführen. Schließlich fanden sich in experimentellen Studien von Dalton sowie Dalton & Jaen [57,58] Hinweise, dass sich selbst bei gesunden Personen Beschwerden und Leistungseinbußen allein durch das Priming bestimmter Gerüche als „gefährlich“ herbeiführen ließen und damit die kognitive Verarbeitung einen zentralen Mechanismus auch für besser objektivierbare Reaktionen darstellt.

2.4 Gesundheitliche Relevanz von UFP

In unserer Umwelt existiert ein immenses Spektrum an unterschiedlichen Aerosolen, bedingt durch vielfältige natürliche oder anthropogene Quellen wie beispielsweise Straßenverkehr, Verbrennungsvorgänge, Haushaltsgeräte oder Industrie. Sie unterscheiden sich in chemischer Zusammensetzung, Größe, Oberflächenbeschaffenheit, Ladung und Dichte. Die in der Umwelt vorkommenden Stäube lassen sich nach ihrer Größe in inhalierbaren Feinstaub (2,5-10 µm), lungengängigen Feinstaub (1-2,5 µm) und ultrafeine Partikel (UFP, <100 nm) unterteilen. Allen UFP gemeinsam ist die hohe chemische beziehungsweise katalytische Reaktivität aufgrund ihrer großen Partikeloberfläche in Verhältnis zum Volumen.

2.4.1 Inhalation und Deposition von UFP

Effekte wie die Brownsche Molekularbewegung spielen eine große Rolle bei der Deposition der UFP in der Lunge. UFP verbleiben allerdings nicht nur an der epithelialen Oberfläche der Alveolen, sondern können offenbar auch durch das Surfactant in die wässrige Phase eindringen. Sie sind dann nicht mehr für die mukoziliäre Clearance zugänglich (siehe Abbildung 2). Dort können sie von Makrophagen phagozytiert werden oder innerhalb einer Stunde die Epithelzellen penetrieren und ins tiefere Lungengewebe vordringen, wie für Titandioxid-Nanopartikel nachgewiesen wurde (Übersicht in [59]). Umgekehrt fanden Geiser et al. [60] in Versuchen mit radioaktiv markierten Nanopartikeln Hinweise auf ein Wiederscheitern von im Interstitium abgelagerten Nanopartikeln auf der epithelialen Oberfläche. Es ist noch nicht nachgewiesen, ob dies auf einer Einwanderung von Makrophagen ins Interstitium beruht; dies wäre jedoch der wahrscheinlichste Mechanismus [61]. Diese Aussagen gelten primär für feste Partikel, und es ist zu beachten, dass zumindest einige der Rekondensatpartikel von Laserdruckern flüssig sein können und sich daher möglicherweise eher auf der Oberfläche spreiten oder (partiell) lösen als in diese eindringen.

Wenn Partikel von der Lungenoberfläche ins Lungengewebe gelangen, können sie auch lymphatisch drainiert werden und ins Blutgefäßsystem gelangen. Dies erlaubt im Prinzip ihre Verteilung in alle Organe inklusive Zentralnervensystem, wie dies für Nanopartikel verschiedener Art vielfach gezeigt wurde. Eine Proteincorona aus mehr oder weniger fest an die Nanopartikel angehefteten Proteinen, die aus dem Serum oder anderen Körper-

flüssigkeiten wie der sogenannten lung lining fluid stammen, ermöglicht den Partikeln die Interaktion mit Zellen. Die Proteincorona charakterisiert die biologische Identität der Nanopartikel [62] und entscheidet über ihre subzelluläre Lokalisation. Sie ist keine starre Hülle; dies ist beim Übergang der Partikel vom Blut in ein Organ oder beim Transport vom Zytosol in den Zellkern von Bedeutung. Einige Nanopartikel binden an Apolipoproteine, die in Lipoproteinkomplexe eingebunden sind. Da viele Zelloberflächen Rezeptoren für Apolipoproteine haben, können Nanopartikel mit adsorbierten Apolipoproteinen auf diese Weise in Zellen eindringen. Apolipoprotein E ermöglicht auch den Übergang durch die Blut-Hirn-Schranke. Die Lokalisation von Nanopartikeln in Organen ist jedoch nicht statisch, auch hier findet eine Clearance statt [63]. Diese Möglichkeiten sollen hier nur angedeutet werden, da derzeit die experimentellen Daten fehlen, um aus ihnen für den Verbleib von Druckermissionen sichere Schlüsse zu ziehen.

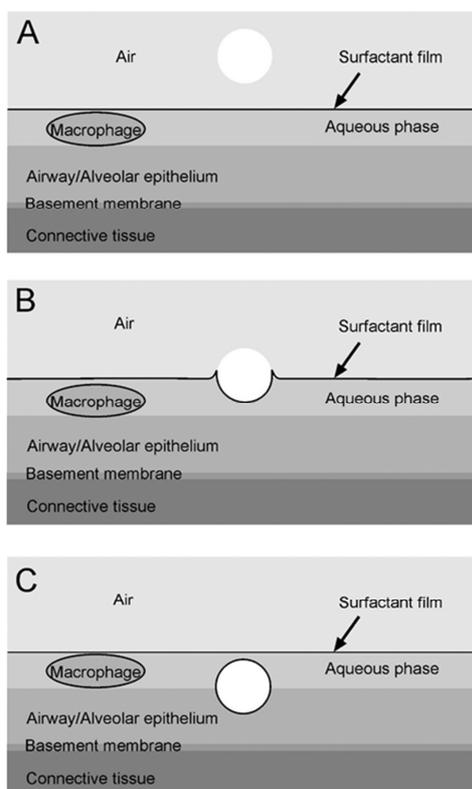


Abb. 2: Teilbild A: Partikeldeposition und sofortige Befeuchtung, Teilbild B: beginnendes, Teilbild C: vollständiges Eindringen in die wässrige Phase [64]

2.4.2 Biologische Wirkungen

Als einer der wesentlichen Pathomechanismus der Wirkung von Nanopartikeln gilt die Bildung freier Radikale. Diese können auch direkt auf der Oberfläche der Partikel entstehen; beispielsweise können metallische Partikel als Katalysatoren fungieren. Radikale wie das Hydroxylradikal, das Superoxid-Anion und auch aus dem Superoxidanion gebildetes Wasserstoffperoxid lösen für Zellen oxidativen Stress aus. Sie können Makromoleküle wie Lipide, Proteine und Nukleinsäuren zerstören bzw. funktionell beeinträchtigen. Werden sogar die lysosomale Membran und Mitochondrien destabilisiert, kommt es zum Zelltod [64]. Die Oxidantien lösen oft eine entzündliche Reaktion aus, die nicht auf den Eintrittsort der Partikel

beschränkt sein muss.

Über die Auslösung oxidativen Stresses hinaus sind weitere Mechanismen für die Pathogenität von Nanopartikeln verantwortlich. So kann bei Nanoröhrchen die nadelartige Form ein pathogener Faktor sein. Gereinigte einwandige Karbonröhrchen zeigten im Versuch mit Makrophagen keine zytotoxischen Effekte oder erhöhte Oxidantienproduktion, führten aber bei Mäusen, die sie inhalierten, zu interstitieller Fibrose [65]. Nanopartikel können durch Proteininteraktion zum Verlust der Sekundärstruktur von Proteinen führen. Die Bindung an Proteine der Zellmembran kann deren Integrität stören und Apoptose bzw. Nekrose auslösen oder die Zellproliferation behindern [65,66].

Die Einschätzung der Toxizität von Nanopartikeln beim Menschen ist jedoch derzeit schwierig. So wurde argumentiert [67], dass die geringe Zahl von Nanopartikeln, die in sekundären Zielorganen nach Kurzzeitexposition anzutreffen ist, wahrscheinlich noch nicht zu negativen Gesundheitseffekten führe. Jedoch könnten Nanopartikel in den primären Aufnahmeorganen wie der Lunge zur Freisetzung von Mediatoren führen, die wiederum eine Schädigung des Herz-Kreislauf-Systems und des Immunsystems bewirken könnten. Auch könne eine chronische Exposition zur Akkumulation von Nanopartikeln in sekundären Zielorganen mit nachfolgender Schädigung führen. Derartige Mechanismen sind aufgrund der Beobachtungen an Feinstaub der Umwelt durchaus plausibel bzw. belegt.

In Versuchen mit dem sogenannten Langendorff-Herzen, einem außerhalb des Körpers autonom schlagenden Schweineherzen, konnten nach Perfusion mit verschiedenen Nanopartikel-Lösungen ein Anstieg der Herzfrequenz, Arrhythmien, ein Anstieg des koronaren Flusses, ST-Hebungen und AV-Blockaden gezeigt werden. Dies beruhte auf einer Katecholamin-Ausschüttung aus Nervenendigungen der inneren Herzwand nach Partikel-Herzwand-Interaktionen [68]. Es sind also auch solche Aktionen auf Organe möglich, die nicht unmittelbar über eine Entzündung in der Lunge oder systemischer Art vermittelt sind.

Diese Überlegungen legen nahe, dass eine Untersuchung der Wirkung von UFP am Menschen ein breites Spektrum möglichst sensitiver Methoden umfassen sollte, da es schwer ist, einen Effekt im Vorfeld als vermuteten Haupteffekt zu definieren. Diese Methoden sind auszuwählen anhand der Beobachtungen an Tieren, der pathophysiologischen Plausibilität, sowie vor allem der Symptome und Beschwerden, die von betroffenen Personen berichtet wurden. Zur Gewinnung biologischer Proben kommen aus Gründen der Akzeptanz und Praktikabilität nur nichtinvasive oder wenig invasive Verfahren in Frage; diese bedeutet allerdings nicht selten einen höheren technischen Aufwand als dies für mehr direkte Verfahren der Fall ist. Andererseits muss sich der Gesamtaufwand der eingesetzten Verfahren in Grenzen halten, alleine schon, um die Probanden nicht zu überfordern. Ferner erscheint es vorteilhaft, sich der Sensitivität und der Interpretierbarkeit der eingesetzten Methoden auch anhand anderer Stimuli als Druckeremissionen zu versichern. Der Studie mit Exposition freiwilliger Probanden gegenüber Druckeremissionen ging daher eine Vorstudie voran, in der einige der eingesetzten Verfahren methodologisch überprüft wurden. Diese wird im Folgenden nicht beschrieben, jedoch wird auf ihre Ergebnisse in der Diskussion Bezug genommen.

3. Forschungszweck/-ziel

Die Zielstellungen des Vorhabens sind durch folgende Arbeitshypothesen beschrieben:

Erste Hypothese

Ergebnisse und Erfahrungen der Emissionsmessungen aus Bürogeräten unter kontrollierten, speziellen Bedingungen in Testkammern sind nutzbar für das Design von Expositionsversuchen mit Versuchspersonen in Expositions-kammern.

Erstes Ziel

Bürogeräteauswahl. Übertragung der Ergebnisse aus Emissionskammermessungen auf die Bedingungen der Expositions-kammer der LMU. Modellierung von Versuchsbedingungen.

Zweite Hypothese

Reproduzierbare, quantitativ und qualitativ kontrollierbare Expositionen von Probanden in einer Expositions-kammer gegenüber Emissionen aus Laserdrucksystemen sind durchführbar. Sie sind so gut standardisierbar und kontrollierbar, dass sie Schlussfolgerungen über mögliche gesundheitsschädliche Effekte zulassen, die solchen von Vor-Ort-Messungen an Arbeitsplätzen und anderen Expositionsorten überlegen sind.

Zweites Ziel

Entwicklung eines praxisnahen, kontrollierten Versuchsdesigns für Expositionen von Probanden gegenüber Emissionen aus Bürogeräten unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen in einer speziellen Expositions-kammer.

Dritte Hypothese

Das Auftreten gesundheitlicher Effekte bei Gesunden, Asthmatikern und beschwerdeführenden Personengruppen aufgrund von Partikelemissionen aus Bürogeräten lässt sich durch eine experimentelle Studie beim Menschen erfassen und mit hoher Genauigkeit durch physiologische (funktionelle und biochemische) und psychologische und psychometrische Kenngrößen überprüfen.

Drittes Ziel

Auswahl von Probanden. Feststellung möglicher Reaktionen der Probanden auf Emissionen aus Laserdrucksystemen mittels eines umfassenden Satzes von Messmethoden.

Diese Ziele wurden in zwei Teilvorhaben bearbeitet:

Im Teilvorhaben "Charakterisierung der Emissionen in einer Versuchskammer" wurden je zwei Laserdrucker mit hoher und niedriger Partikelemission aus einem zuvor untersuchten Druckgerätepool der BAM ausgewählt. Das Design der Expositionen (Quantität, Qualität, Dauer, Ablauf, Messgeräteauswahl, experimenteller Aufbau in der Expositionskammer) wurde sodann auf dieser Grundlage entwickelt. Im Ergebnis lag ein gut reproduzierbares experimentelles Ablaufprotokoll zur Generierung hoher und niedriger Aerosolkonzentrationen in der Expositionskammer der LMU zur Durchführung der Expositionen auf zwei Partikelkonzentrationsstufen (High Emitter und Low Emitter als Laserdrucker) vor. Dieses Ablaufprotokoll wurde in den nachfolgenden Expositionen angewendet. Zur Qualitätssicherung und Dokumentation wurden die experimentellen Parameter bei allen Expositionen messtechnisch erfasst und ausgewertet.

Im Teilvorhaben "Exposition von Probanden in einer Expositionskammer" wurden zunächst freiwillige Probanden aus drei Gruppen (Betroffene, Asthmatiker, Gesunde/Kontrollpersonen) in einem Auswahlprozess rekrutiert und in einer ersten Visite klinisch charakterisiert. Die Probanden (23 Kontrollpersonen, 15 betroffene Personen, 14 Asthmatiker) wurden sodann in der Expositionskammer unter Anwendung des zuvor entwickelten Ablaufprotokolls in einem randomisierten, einfach verblindeten cross-over-Design gegenüber Laserdruckeremissionen in zwei Partikelkonzentrationsstufen (Low Emitter, High Emitter) exponiert. Die Reaktionen der Probanden wurden mittels Lungenfunktionsmessungen (Spirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität der Lunge), Verfahren des Entzündungsmonitorings in Ausatemluft, Nasensekret und Blut, sowie verschiedener psychologischer und psychometrischer (kognitive Leistungsfähigkeit) Methoden erfasst.

4. Methodik

4.1 Expositionsbedingungen in der Kammer

4.1.1 Auswahl und Eigenschaften der Bürogeräte

Die Auswahl der Laserdrucker erfolgte aus einem vorhandenen Druckerpool der BAM, der im Rahmen eines Forschungsprojekts [18] gebildet worden war. In diesem Projekt waren unter anderem die Quantitäten und die chemischen Bestandteile der Partikelemissionen bestimmt worden. Die chemische Analyse der emittierten Aerosole erfolgte anhand von Aerosolproben, die mit einem Kaskadenimpaktor größen aufgelöst gesammelt wurden. Die Proben wurden mit den Methoden Thermodesorptions-Chromatographie-Massenspektroskopie (TD-GC-MS) und Microbeam-Röntgenfluoreszenzspektroskopie (μ XRF) qualitativ analysiert. Anhand des Vergleichs der Element- und Substanzsignaturen im Aerosol mit denen von involvierten Materialien (Papier, Tonerpulver, Strukturmaterialien) konnten Quellen der Partikelemission identifiziert werden. Calciumhaltige Partikelbestandteile stammen aus dem Papier, während Partikel mit Si-, Cr-, Fe- und Zn-Bestandteilen aus Tonermaterialien stammen. Alkane stammen vornehmlich aus den Tonermaterialien. Ester, teilweise auch Alkene, stammen aus dem Papier. Die Kunststoffteile des Druckergehäuses und der Strukturteile sind der Ursprung von Phthalaten. Die im Aerosol nachgewiesenen Siloxane werden ihrer Verwendung als Schmiermittel zugeschrieben. Bromverbindungen stammen mit hoher Wahrscheinlichkeit aus Flammenschutzmitteln, freigesetzt aus thermisch belasteten Strukturbauteilen (Fixiereinheit) in Laserdruckern. Die Auswahl von vier Druckern für die vorliegende Studie erfolgte anhand folgender Kriterien:

- a) Low / High Emitter (LE/HE) bezüglich Partikelemission,
- b) Betriebszuverlässigkeit,
- c) Druckgeschwindigkeit,
- d) minimale Geruchsentwicklung im Betrieb,
- e) chemische Zusammensetzung der Partikel

Zu a): Die Partikelemissionen der Drucker wurden im Neuzustand nach einem standardisierten Verfahren ([69], Annex S-M) unter kontrollierten Bedingungen in einer 1 m³-Emissionsmesskammer der BAM gemessen und anhand des Prüfparameters PER₁₀ quantifiziert. PER₁₀ gibt die Zahl der während eines 10-minütigen standardisierten Druckbetriebs unter kontrollierten Bedingungen in die Umgebung freigesetzten Partikel an. PER₁₀ ist nicht abhängig vom Messkammervolumen, vom Luftwechsel oder von Partikelverlusten in einer Messkammer und stellt daher einen geeigneten Vergleichsparameter zur Beurteilung der Partikelemission aus Laserdruckern dar. Die PER₁₀-Werte der für die Expositionen ausgewählten Laserdrucker sind in Tabelle 2 angegeben.

Die verwendeten Drucker waren:

- LE1: Hewlett-Packard HP 1215 N CLP (Farblaserdrucker),
- LE2: Hewlett-Packard HP 1515 CLJ CP (Farblaserdrucker),
- HE1: Epson N 3000 (s/w-Laserdrucker),
- HE2: Kyocera FS 1100 (s/w-Laserdrucker).

Diese Drucker sind inzwischen nicht mehr als Neugeräte am Markt verfügbar; teils werden Nachfolgemodelle mit verbessertem Emissionsverhalten angeboten.

Tabelle 2: PER₁₀-Werte der für die Expositionen ausgewählten Laserdrucker

Laserdrucker	PER ₁₀
High Emitter 1	1x10 ¹²
High Emitter 2	3x10 ¹²
Low Emitter 1	Emission zu gering für quantitative Auswertung
Low Emitter 2	2x10 ⁹

Der zulässige PER₁₀-Prüfwert für die Vergabe des Umweltzeichens „Blauer Engel“ gemäß RAL-UZ-171 beträgt 3x10¹¹. Die ausgewählten High Emitter überschritten diesen Wert und lagen im oberen Bereich der Partikelemissionen des BAM-Gerätepools. Die Partikelemissionen der Low Emitter lagen an der Untergrenze der nach der RAL-Prüfrichtlinie quantifizierbaren Partikelemission. Die Diagramme in Abbildung 3 zeigen die Zeitentwicklung der Partikelgrößenverteilungen der Low und High Emitter während und nach 10-minütiger Druckaktivität in einer 1 m³-Emissionsmesskammer der BAM mit einer Luftwechselrate von 1/h.

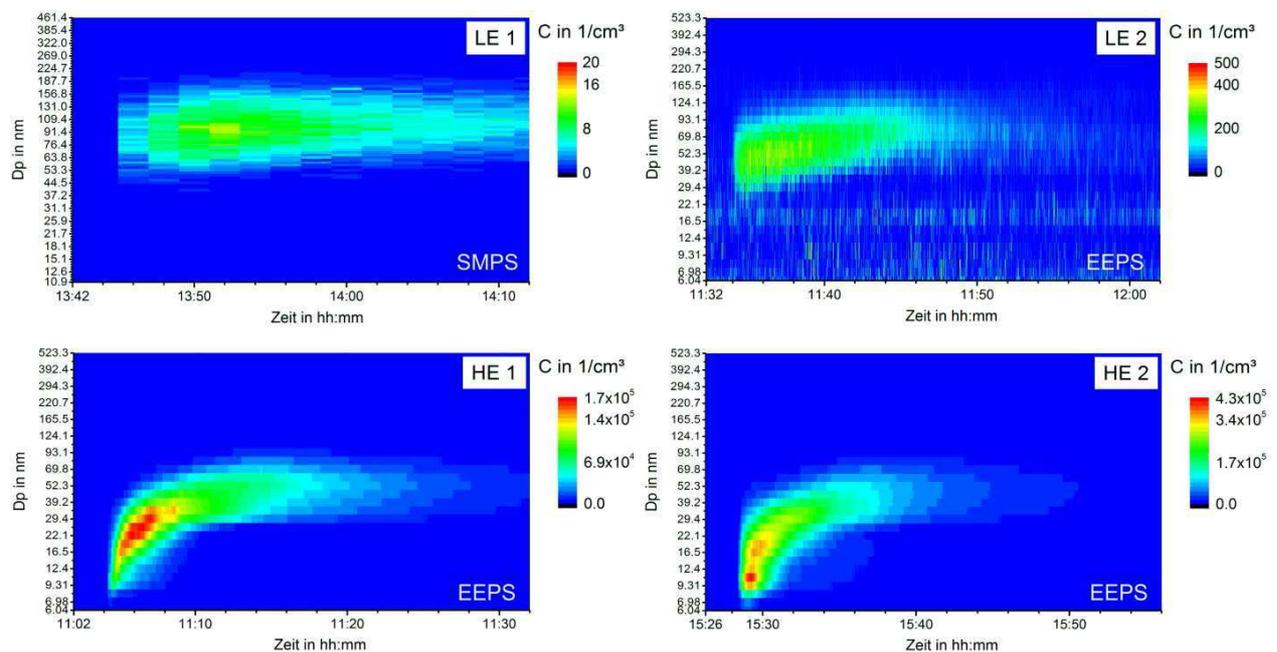


Abb. 3: Zeitabhängige Partikelgrößenverteilungen während und nach 10-minütiger Druckeraktivität

PER₁₀-Werte und Größenverteilungen der Partikelemission aus Laserdruckern können sich bei fortschreitendem Gebrauch sowie abhängig von der Gebrauchsfrequenz technisch bedingt verändern. Die zu erwartenden Änderungen sind modellabhängig. Die Abhängigkeit der Partikelemission von der Druckleistung (Gesamtzahl der Ausdrücke) ist für die ausgewählten zwei High Emitter in Abbildung 4 dargestellt.

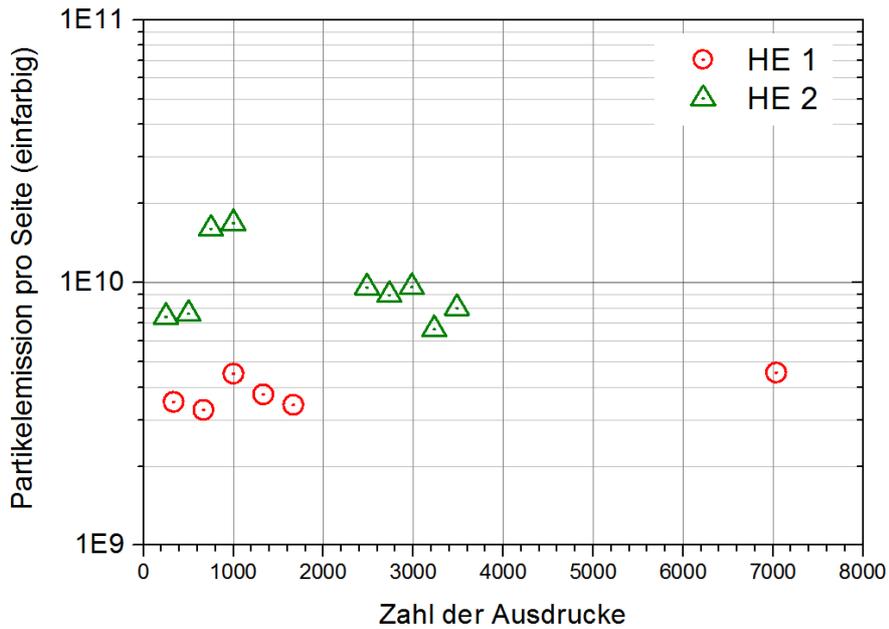


Abb. 4: Abhängigkeit der Partikelemission vom Druckvolumen

Abbildung 5 zeigt die Abhängigkeit der Partikelemission von der Druckfrequenz. Ein Laserdrucker wurde in einer 1 m³-Messkammer der BAM im Pulsbetrieb (10 Druckjobs a 25 Seiten im Abstand von 10 Minuten) betrieben. Deutlich ist die kontinuierliche Abnahme der Partikelemissionen nach jedem Druckjob zu erkennen. Die Höhe der Emission des 1. Druckjobs ist in der Regel nach ca. 1-tägiger Betriebspause des Druckers wieder reproduzierbar.

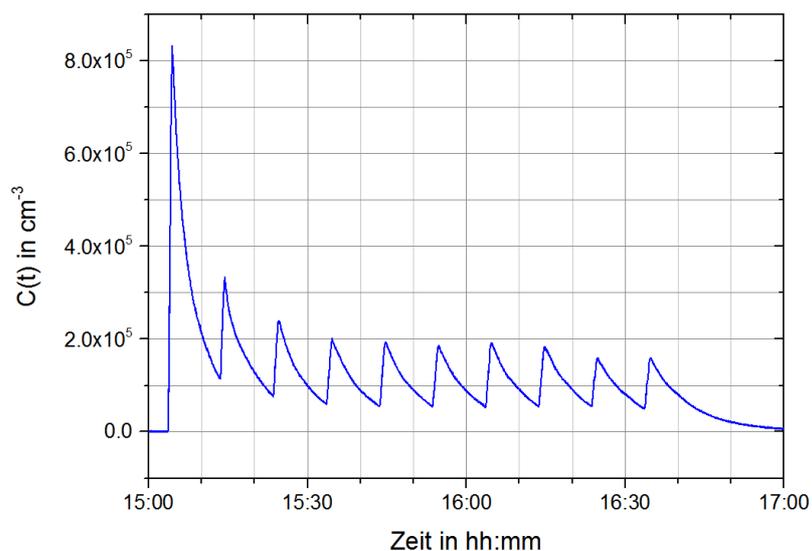


Abb. 5: Typische Abhängigkeit der Partikelemission eines Laserdruckers von der Druckfrequenz

Zu b): Aufgrund der Erfahrungen im o.g. UFOPLAN-Projekt kamen bestimmte Drucker für die Expositionsstudie nicht in die engere Wahl, da sie sich als zu störanfällig für Expositionsversuche erwiesen hatten.

Zu c): Die Druckgeschwindigkeit der ausgewählten High Emitter liegt im monochrome-Modus mit mindestens 25 Seiten/min im üblichen Bereich kleinerer Tischgeräte.

Zu d): Aus Voruntersuchungen war bekannt, dass einige Drucker eine deutlich wahrnehmbare Geruchsentwicklung zeigen. Daher wurden Drucker ausgewählt, deren Geruchsentwicklung unter den Bedingungen der Exposition so gering wie möglich war. Um dies zu prüfen, wurden in Vorversuchen Probanden eingesetzt, die in der Expositions-kammer der LMU exponiert wurden und anschließend anhand eines Fragebogens ihre Geruchswahrnehmung bewerteten. Diese Probanden nahmen nicht an den nachfolgenden Expositionen teil.

Zu e): Eine Übersicht der in den emittierten Aerosolen der ausgewählten Drucker identifizierten Elemente und Verbindungen ist in Tabelle 3 gegeben.

Tabelle 3: Übersicht der in Laserdruckeraerosolen nachgewiesenen Elemente und Verbindungen

Drucker	Elemente	Verbindungen
High Emitter 1	Si, Fe, Ca, Zn, Cr, S, Cl, Br	Essigsäure-Ester C23-Alkan C24-Alkan C25-Alkan C26-Alkan C27-Alkan C28-Alkan Phthalat Ester/Wachs
High Emitter 2	Ca	Alken C23-Alkan C24-Alkan C25-Alkan C26-Alkan C30-Alkan C31-Alkan C32-Alkan C33-Alkan C34-Alkan cyclisches Siloxan lineares Siloxan Phthalat Aromat Ester/Wachs
Low Emitter 1	n.n.	n.n.
Low Emitter 2	n.n.	n.n.

n.n.: nicht nachweisbar

Als High Emitter (HE) wurden zwei Drucker ausgewählt, die ein breites Spektrum an Substanzen und Elementen im Aerosol emittierten. Das von diesen Druckern emittierte chemische Spektrum repräsentiert das Spektrum in Laserdruckeraerosolen insgesamt identifizierten Substanzen und Elemente (siehe Blauer-Engel-Studie). Die geringen Emissionen der Low-Emitter (LE) ließen eine chemische Charakterisierung dieser Aerosole nicht zu. Die ausgewählten Drucker waren keine Neugeräte, sondern stammten aus dem Gerätepool, den die BAM zu Forschungszwecken gebildet hat. Die Drucker hatten jeweils vor der Verwendung für die Expositionen schon ca. 10.000 Ausdrücke produziert und waren hierbei ordnungsgemäß und ausschließlich mit Original-Tonerkartuschen der Hersteller sowie ausschließlich mit Papier einer Sorte betrieben worden. Für die Expositionen an der LMU wurden die ausgewählten Drucker zuvor gewartet, funktionsgeprüft und mit neuen Original-Tonerkartuschen ausgestattet. Da an den Druckern keine Funktionsstörungen auftraten, waren Reparaturen, ein Austausch von Ersatzteilen oder die Verwendung von Ersatzgeräten nicht erforderlich. Die Verwendung gebrauchter Drucker anstatt von Neugeräten bei den Expositionen kam den realen Nutzungsbedingungen von Laserdruckern in Büros und bei Privatanwendern näher. In dieser Studie war nicht beabsichtigt, eventuelle Einflüsse der zahlreichen real genutzten Druckerpapiersorten auf das Emissionsverhalten zu berücksichtigen. Dies hätte eine erhebliche Ausweitung des Studiendesigns erfordert.

4.1.2 Übersicht der verwendeten Messgeräte

4.1.2.1 Klimamessung

Während der Expositionen wurden mit einem Datenlogger des Typs Almemo 3290-8 (Ahlborn Mess- und Regelungstechnik GmbH, Deutschland) Temperatur, Luftfeuchte sowie die Strömungsgeschwindigkeit kontinuierlich aufgezeichnet. Folgende Sensoren wurden verwendet:

Feuchtesensor:	Typ FH A 646-R
Messbereich:	5 % bis 98 % rel. Feuchte
Max. Linearitätsabweichung:	± 2 % rel. Feuchte
Betriebstemperatur:	-30 °C bis +100 °C
Nenntemperatur:	25 °C ± 3 K
Temperatursensor:	NTC Typ N
Genauigkeit:	0 °C bis 70 °C ± 0,1 K
Strömungssensor: (Thermoanemometer)	Typ FVA935TH4Kx

4.1.2.2 Aerosolmessung

EEPS (Engine Exhaust Particle Sizer) / FMPS (Fast Mobility Particle Sizer; TSI Inc., USA)

Mit dem EEPS wurden bei jeder Exposition die zeitabhängige Gesamtanzahlkonzentration und die Partikelgrößenverteilung mit einer Zeitauflösung von 1 Spektrum pro Sekunde gemessen. Das nahezu baugleiche FMPS wurde als Ersatzgerät und für Kontroll- und Vergleichsmessungen benutzt. Der Partikelgrößenbereich beider Geräte liegt zwischen 5,6 und 560 nm. Aus Vorstudien ist bekannt, dass dieser Messbereich den Größenbereich der von Laserdruckern emittierten Partikel vollständig abdeckt. Beide Geräte sind insbesondere zur Detektion rascher zeitlicher Veränderungen in einem Aerosol geeignet.

SMPS (Scanning Mobility Particle Sizer; TSI Inc, USA)

Ein SMPS ist ein Aerosolspektrometer zur hochaufgelösten Bestimmung einer Partikelgrößenverteilung in einem Aerosol im Bereich zwischen ca. 3 und 800 nm. Ein Scan über den gesamten Messbereich benötigt typischerweise ca. 100 s. Das Gerät wurde in dieser Studie zur Detektion lokaler Unterschiede der Partikelgrößenverteilung in der Expositions-kammer verwendet. Für ein Monitoring der Zeitentwicklung von Partikelanzahlkonzentration und Partikelgrößenverteilung in der Expositions-kammer ist das SMPS aufgrund der geringen Zeitauflösung nur bedingt geeignet.

OPC (Optical Particle Counter; Grimm Aerosol Technik GmbH & Co. KG, Ainring, Deutschland)

Zur Messung von Partikelgrößenfraktionen ab 300 nm bis 20 µm in 15 Größenklassen wurde ein OPC des Typs Grimm 1.108 an der in Abbildung 6 markierten Position verwendet. Die Zeitauflösung der Messungen (Scanzeit) beträgt 6 Sekunden. Der OPC kann die anzahlbasierten Messdaten in Partikelmassenkonzentrationen (PM₁₀ und PM_{2.5}) konvertieren.

Alle Klima- und Aerosolmessdaten wurden mit einer von der BAM entwickelten Software analysiert und ausgewertet.

Tabelle 4: Parameter der verwendeten Aerosolmessgeräte

Messgerät	SMPS	EEPS FMPS	OPC
Hersteller / Typ	Klassierer TSI 3936 CPC TSI 3775 Neutralisator TSI 3087/X-Ray	TSI 3090 TSI 3091	Grimm 1.108
Arbeitsflüssigkeit	Butanol	-	-
Prüfvolumenstrom [l/min]	1,5 (0,3)	10	1,0
Partikelgrößenbereich ungefähre Angaben [nm]	5 - δ 1000	5,6 - 560	300 – 20E3
Größenauflösung [Klassen]	\sim 100	32	15
Konzentrationsbereich [1/cm ³]	1 – 10E8	min. 5E3 max. 1,5E8 kanalabhängig (EEPS)	< 2E6
Scanzeit [Sekunden]	δ 120	0,1 (EEPS) 1 (FMPS)	6

4.1.3 Aufbau der Expositions-kammer

Der Grundriss der Expositions-kammer, die Einbauten, Gerätestandorte und die Probanden-position sind in Abbildung 6 dargestellt. Um den visuellen Eindruck für die Probanden bei allen Expositionen gleich zu halten, wurden alle vier verwendeten Drucker (2 High Emitter und zwei Low Emitter) in der Kammer positioniert. Bei jeder Exposition wurden zwei Drucker parallel betrieben. Die jeweils betriebenen Drucker standen auf Position 1, die nicht verwendeten auf Position 2 auf Tischen in etwa 80 cm Höhe. Die Abluftschlitze der Drucker wiesen jeweils in den Raum, um eine optimale Verbreitung der Partikel in den Raum zu erreichen. Zum Monitoring der einzelnen Druckvorgänge und Druckpausen wurde mit einem Amperemeter die Stromaufnahme der Drucker gemessen und aufgezeichnet.

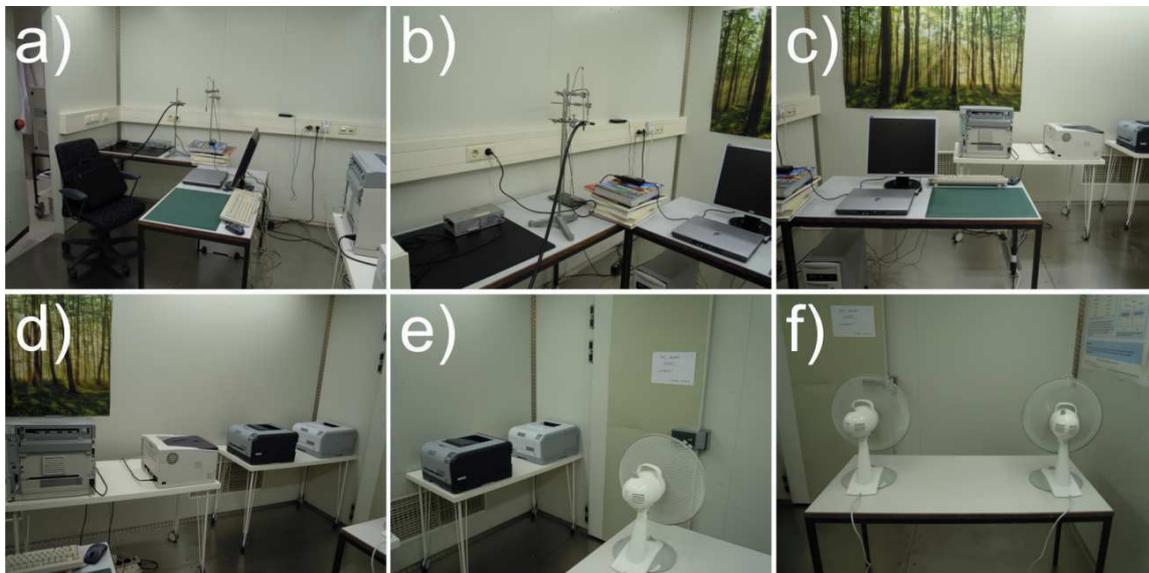
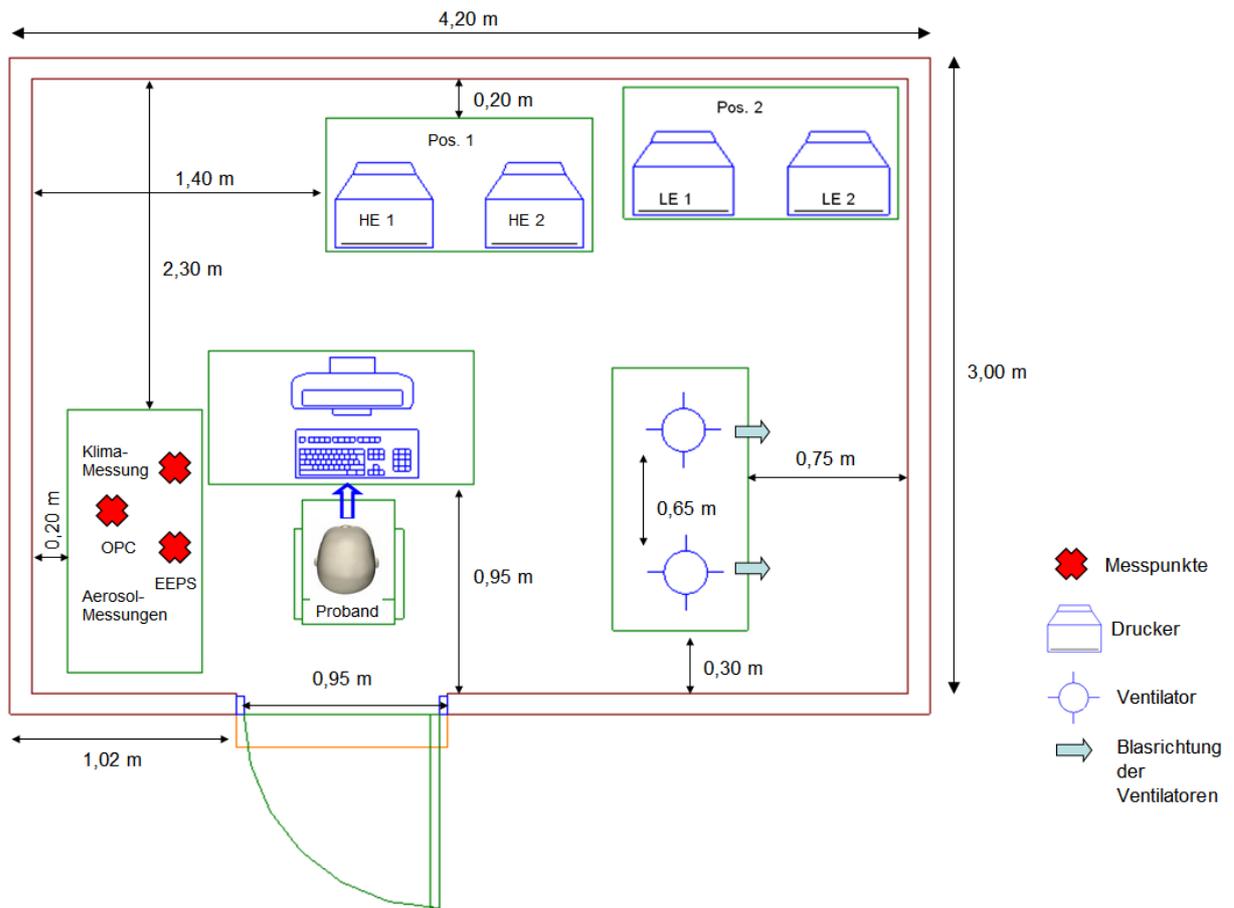


Abb. 6: Oben: Schematischer Aufbau der Expositionskammer; gezeigt ist die Druckeraufstellung bei einer High-Level-Exposition. Unten: Innenansicht der Expositionskammer: a) Eingang und Sitzplatz des Probanden, b) Sensoren und Aerosolmesspunkt, c) Probandenposition, d) Druckerpositionen, e) Position inaktiver Drucker, f) Standort der Ventilatoren

Zur Durchmischung der Kammerluft waren zwei Ventilatoren auf einem Tisch rechts vom Probanden in ca. 80 cm Höhe aufgebaut. Position, Drehzahl und Blasrichtung der Ventilatoren wurden in Vorversuchen so variiert, bis eine gute Durchmischung der Raumluft erreicht wurde, ohne den Probanden einem wahrnehmbaren und als störend empfundenen Luftstrom auszusetzen. Dies konnte durch einen indirekten, gegen die nächstgelegene Wand gerichteten Luftstrom realisiert werden. Die Ventilatoren wurden mit der kleinsten Drehzahl betrieben.

Die Referenzpunkte der Klima- und Partikelmessungen wurden etwa 50 cm links des Probanden festgelegt. Klimasensor und Aerosolentnahmepunkte waren jeweils auf Stativen in einer Höhe von 1,40 m fixiert, was der durchschnittlichen Nasenhöhe des sitzenden Probanden entsprach. Die Messgeräte – mit Ausnahme des OPC – befanden sich außerhalb der Kammer. Das Aerosol wurde durch eine Schlauchleitung aus leitfähigem Silikongummi mit 6 mm Durchmesser und ca. 1,5 m Länge zum Messgerät geleitet. Die Leitungsverluste¹ betragen für den hier relevanten Größenbereich von 5 nm bis 300 nm ca. 1 %. Die Referenzpunkte wurden mit einem lateralen Abstand von etwa 10 cm auf gleicher Höhe angeordnet, um Interferenzen zwischen den Messgeräten zu vermeiden. Diese Anordnung ermöglichte zudem die online-Messung der für die Exposition relevanten Daten, ohne die Exposition negativ zu beeinflussen. Die Laserdrucker wurden vom Probanden nicht einsehbar mit einer speziell entwickelten Software von einem Laptop außerhalb der Kammer gesteuert.

Die typische räumliche Variation der Aerosolgrößenverteilung und des Klimas während einer Exposition in der Kammer wurden in einer Messreihe unter Expositionsbedingungen ohne Probanden charakterisiert. Dazu wurden an 6 Positionen Klimamessungen sowie Partikelgrößenspektroskopie mit einem hochauflösenden SMPS durchgeführt. Die Größenauflösung des zum Monitoring der Gesamtpartikelanzahlkonzentration während der Expositionen verwendeten EEPS reichte hierfür nicht aus. Die Ergebnisse werden weiter unten dargestellt.

4.1.4 Modellbildung: Quantitative und qualitative Modellierung der Partikelemissionen in Emissionsmesskammern

Ein Aerosol, emittiert von einer lokal begrenzten Quelle in einer Expositionsmesskammer, unterliegt einer Reihe von Einflüssen auf dem Weg vom Entstehungsort bis zum Messgerät, die sich auf die Partikelgrößenverteilung, die Partikelkonzentration und die chemische Zusammensetzung auswirken können:

- Strömungseffekte,
- Kammerluftwechsel, Wanddeposition und Koagulation,
- Temperatur- und Feuchteveränderung,
- sowie chemische Reaktionen.

Strömungseffekte können dann auftreten, wenn ein Aerosol in einer Kammer besonders starken Strömungsgradienten oder Scherströmungen unterworfen ist oder bei geringer Luftdurchmischung in der Kammer. Unterschiedliche Partikelgrößenverteilung und Konzentrationen an der Quelle, an der Aerosolreferenzposition sowie an der Probandenposition können die Folge sein. Speziell bei unzureichender Durchmischung eines aus einer lokalen Quelle emittierten Aerosols mit der Kammerluft können Konzentrationsschlieren auftreten, die u.U. große räumliche und zeitliche Fluktuationen der gemessenen Partikelkonzentration zur Folge haben.

Der Laserdruckprozess setzt Wärme durch Ausstoß heißer Luft und warmen bedruckten Papiers frei. Die Feuchte des Papiers, die unter Normklimabedingungen ca. 3 bis 6 Massen-% beträgt, wird während des Druckvorgangs in die Umgebung freigesetzt. Erwärmung und Befeuchtung der Luft in der Expositions-kammer durch Druckaktivitäten und Anwesenheit eines Probanden wurden vorab bei der Entwicklung des Expositionsdesigns als noch tolerierbar erachtet. Diese Annahme wurde durch die Ergebnisse der Expositionen bestätigt.

Die Aerosolverdünnung durch Luftwechsel und Deponierung von Partikeln auf den Kammerwänden bewirken unter den Bedingungen in der Expositions-kammer eine stetige Reduzierung der Partikelanzahlkonzentration. Die Koagulation, d.h. die Bildung weniger größerer Partikel aus vielen kleineren, ist in erster Näherung proportional zum Quadrat der Anzahlkonzentration und kann im Prinzip, ebenso wie mögliche chemische Reaktionen, die Partikelkonzentration und Partikelgrößenverteilung verändern. Bei Betrieb von zwei Laserdruckern in der Expositions-kammer ist davon auszugehen, dass Koagulation und chemische Reaktionen im entstehenden Aerosol hauptsächlich in den Druckergehäusen stattfinden und zu vernachlässigen sind, nachdem das Aerosol sich im Raum ausbreitet und verdünnt.

Bei Luftwechselraten ab ca. $1,3 \text{ h}^{-1}$ dominieren für Partikel unterhalb $1 \mu\text{m}$ Durchmesser in Emissionsmesskammern mit konstantem Luftwechsel und guter Durchmischung die Partikelverluste durch Luftwechsel und Deposition. In diesen Fällen ergibt sich ein exponentieller Abfall der Partikelanzahlkonzentration nach Emissionsende.

Die Modellbildung für eine Aerosolmessung in der Expositions-kammer der LMU kann als Ergebnis der obigen Faktorenabschätzung in guter Näherung von vereinfachten Bedingungen ausgehen. Die sinnvolle primäre Messgröße ist die über einen definierten Partikelgrößenbereich akkumulierte zeitabhängige Partikelanzahlkonzentration $C(t)$. Die hier eingesetzten Aerosolspektrometer bieten zusätzlich die Möglichkeit der kontinuierlichen Aufzeichnung der Partikelgrößenverteilung. Absolute Höhe und Zeitverlauf von $C(t)$ werden wesentlich durch folgende Größen bestimmt:

- Quellstärke und Emissionsrate des/der Laserdrucker(s)
- Kammergröße
- Partikelverluste in der Kammer

In Abbildung 7 sind Verlaufsvarianten der Partikelanzahlkonzentration in einer Expositions-kammer dargestellt. Angenommen wurde ein kontinuierlicher Druckbetrieb während einer 75-minütigen Expositionsphase. In Kurve a) ist die Emissionsrate der Drucker größer als die Verlustrate in der Kammer; Kurve c) zeigt das andere Extrem; die Emissionsrate ist geringer als die Verlustrate. Im Fall b) sind Verlustrate und Emissionsrate annähernd gleich und es ergibt sich ein nahezu konstantes Konzentrationsplateau während der Exposition. Die Quellstärke der Laserdrucker beeinflusst hierbei die absolute Höhe des Plateaus. Der Verlauf nach b) ist für Expositionsversuche ideal, da in diesem Fall die Exposition durch Höhe und Dauer des Plateaus einfach beschreiben lässt.

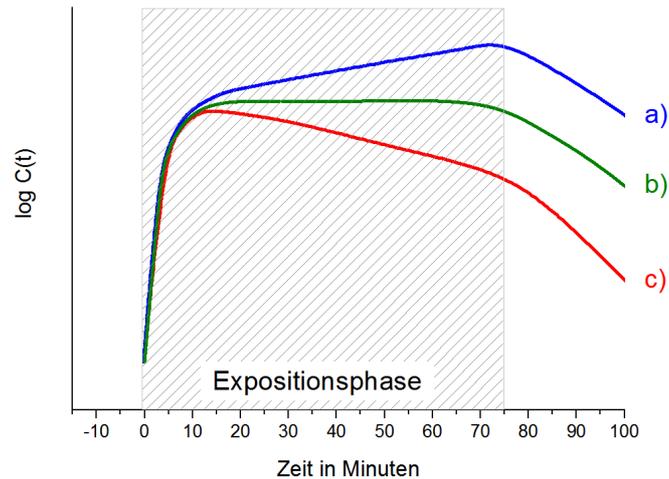


Abb. 7: Varianten des Konzentrationsverlaufs in einer Expositions-kammer bei verschiedenen Modellannahmen

Die maximal mögliche Druckeraktivität während einer 75-minütigen Exposition war durch die Kapazität der Papierablagen und Papiermagazine der Drucker begrenzt. Eine Öffnung der Kammer während der Exposition, um Papier nachzufüllen, hätte eine Störung des Ablaufs bedeutet und kam daher nicht in Frage. Vorversuche hatten ergeben, dass sich bei eingeschalteter Lüftung in der LMU-Expositions-kammer zwangsläufig Konzentrationsverläufe gemäß Fall c) ergaben und die Fälle a) oder b) selbst bei maximal möglicher Druckeraktivität mit zwei Druckern - d.h. ca. 500 Ausdrücke insgesamt - nicht realisierbar waren. In der Konsequenz bedeutete dies, dass die Kammerexpositionen mit ausgeschalteter Klimatisierung, d.h. ohne Zuführung partikelfreier Luft von außen, erfolgen mussten, um über einen längeren Zeitraum eine konstante Partikelkonzentration aufrecht zu erhalten. Unter diesen Bedingungen konnte ein Luftwechsel mittels eingebauter Lüftung nicht realisiert werden. Die Partikelverlustrate in der Kammer war somit nur durch die nicht veränderbaren Faktoren Kammergeometrie, Wandoberfläche und Wandmaterialien beeinflusst. Der gepulste Betrieb beider High Emitter stellte sich somit letztlich als einzige verbleibende Möglichkeit heraus, um ein Konzentrationsplateau gemäß Fall b) zu erreichen.

4.1.5 Festlegung und Beschreibung der Druckerparameter und des experimentellen Ablaufs zur Generierung bestimmter Aerosolkonzentrationen in der Expositions-kammer der LMU

Der Aufbau der Expositions-kammer der LMU mit den Positionen des Probanden, der Drucker, der Messgeräte und weiterer Einrichtungen wurde bereits oben beschrieben.

Für sämtliche Druckeraktivitäten in der Expositions-kammer wurde die monochrome pdf-Druckvorlage nach RAL-UZ-171 mit 5 % Flächenbedeckung verwendet (Abbildung 8). Die Emission aus Druckern kann von dem Bedeckungsgrad abhängen. Es lag daher nahe, diese standardisierte Vorlage zu verwenden, mit der auch bereits in der „Blauer-Engel“-Studie der BAM die Emissionen der hier verwendeten Drucker quantifiziert und verglichen wurden. Alle Drucker wurden ausschließlich mit Standardeinstellungen im monochrome-Modus betrieben.

Für sämtliche Expositionen wurde Büropapier einer Sorte (X'tensa, DIN-A4, flächenbezogene Masse 80 Gramm pro Quadratmeter, Papierfeuchtigkeit zwischen 3,8 % und 5,6 %) verwendet. Das Papier erfüllt die Anforderungen der RAL-UZ-171; der gleiche Papiertyp wurde auch in der „Blauer-Engel“-Studie verwendet.

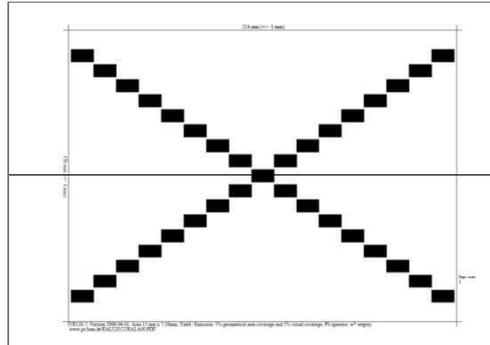


Abb. 8: Monochrome Druckvorlage mit 5 % Bedeckung (aus RAL-UZ 171:2012)

Beim kombinierten Betrieb von jeweils zwei Druckern während der High- wie auch der Low-Level-Expositionen konnten die Probanden sowohl akustisch wie auch optisch den Betrieb der Geräte wahrnehmen. In beiden Expositionsvarianten wurden die Drucker mit dem gleichen Zeitmuster angesteuert, so dass die Probanden in beiden Varianten eine ähnliche Wahrnehmung der Druckeraktivität hatten.

Ein annähernd konstantes Plateau der High-Level-Partikelkonzentration von etwa 100.000 cm^{-3} konnte durch eine Kombination von Druckintervallen mit folgendem Zeitschema erreicht werden:

Zeitliche Abfolge der Druckeraktivität in der Druckphase bei High Emitter-Expositionen

Kontinuierlicher Druck von 100 Seiten durch HE 2, Dauer ca. 5 min.

Parallelbetrieb von HE 1 und HE 2: abwechselnder Ausdruck von 2-5 Seiten alle 2,5 min, Dauer ca. 70 min.

Innerhalb der Druckphase von 75 min werden insgesamt etwa 260 Seiten gedruckt. Schritt 1) bewirkte einen raschen Anstieg der Partikelanzahlkonzentration. Innerhalb von ca. 15 Minuten war das Maximum erreicht. Schritt 2) bewirkte die Aufrechterhaltung einer annähernd konstanten Konzentration über die nächsten 60 Minuten. Nach Ende der Druckphase fiel die Partikelanzahlkonzentration in der Abklingphase exponentiell ab.

Zeitliche Abfolge der Druckeraktivität in der Druckphase bei Low Emitter-Expositionen

Die zeitliche Abfolge der Druckaktivität in der Druckphase bei Low-Level-Expositionen erfolgte in gleicher Weise. Auch hier wurden insgesamt etwa 260 Seiten gedruckt.

Ein Plateau der High-Level-Partikelkonzentration bei ca. 100.000 cm^{-3} über ca. 60 Minuten nach einer Aufbauphase von ca. 15 Minuten wurde für die Expositionsversuche als geeignet angesehen. Aus den bereits oben angeführten Gründen hätte ein höheres Konzentrations-

niveau nicht über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden können und zu Einschränkungen bei der Quantifizierung und der Reproduzierbarkeit der Expositionen geführt. Abb. 9 zeigt den typischen zeitlichen Verlauf der Gesamtpartikelanzahlkonzentration während einer High-Level-Exposition. Die Anzahlkonzentration der Partikel < 560 nm Durchmesser betrug im Kammeruntergrund maximal ca. 6000 cm⁻³.

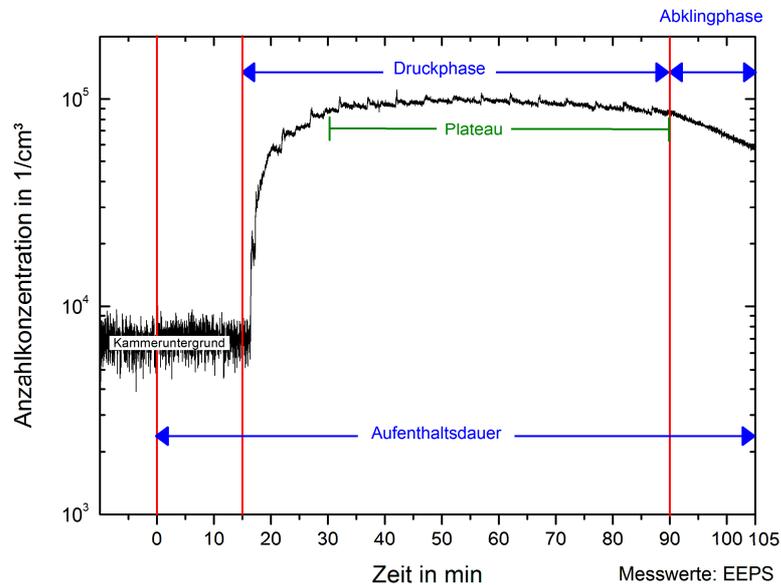


Abb. 9: Typischer zeitlicher Verlauf der Gesamtpartikelanzahlkonzentration bei einer High Emitter-Exposition.

Zur statistischen Auswertung und zum quantitativen Vergleich der Expositionen wurde ein Expositionsparameter M definiert, mit der zeitabhängigen Konzentration $C(t)$:

$$M = \frac{\int_{\text{Aufenthalt}} C(t) dt}{\Delta t_{\text{Aufenthalt}}}$$

$\Delta t_{\text{Aufenthalt}}$ umfasst die Aufenthaltsdauer, d.h. die gesamte Zeit, die ein Proband in der Kammer verbringt. Der Expositionsparameter M ist somit ein Maß für die mittlere quantitative Reproduzierbarkeit der Exposition von Probanden mit Druckeraerosol über die gesamte Dauer. Er berücksichtigt neben den Schwankungen der Aerosolproduktion auch die verfahrenstechnisch bedingten, geringfügig unterschiedlichen Anteile der Aufenthaltszeiten der Probanden in der Kammer, zu denen immer niedrige Expositionslevel herrschten.

Zur Bewertung der Reproduzierbarkeit der Höhe der Partikelanzahlkonzentration in der eigentlichen Expositionsphase wurde ein Plateauparameter M_p definiert:

$$M_p = \frac{\int_{\text{Plateau}} C(t) dt}{\Delta t_{\text{Plateau}}}$$

$\Delta t_{plateau}$ umfasst - wie in Abbildung 9 gezeigt - die 60-minütige Zeitspanne nahezu konstanter Partikelanzahlkonzentration in der Kammer. Der Plateauparameter M_p ist somit ein Maß für die zeitliche Stabilität der Aerosolproduktion in der eigentlichen Expositionsphase.

Abb. 10 zeigt den typischen Konzentrationsverlauf bei einer Low Emitter-Exposition. Die Partikelanzahlkonzentration blieb hierbei auf dem Niveau des Kammeruntergrunds.

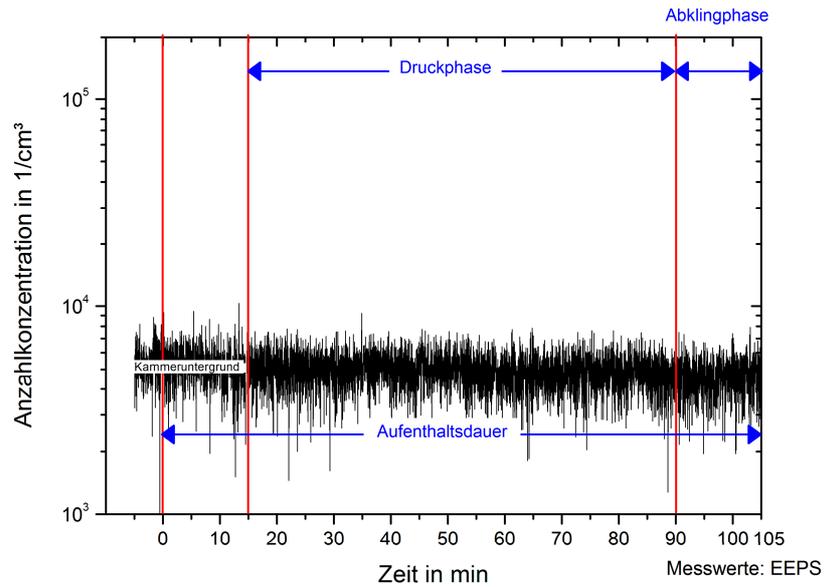


Abb.10: Typischer Verlauf der Gesamtpartikelanzahlkonzentration bei einer Low Emitter-Exposition

4.1.6 Partikelgrößenverteilungen in der Expositions-kammer

Die Maxima der Partikelgrößenverteilung bei den High Emitter-Expositionen zeigten innerhalb einer Exposition einen Trend in Richtung größerer Partikel (Abb. 11). Diese Verschiebung war auf druckerinterne Veränderungen während des Druckbetriebs - wie z.B. Temperaturanstieg im Gehäuse - zurückzuführen, die den Aerosolbildungsprozess beeinflussen.

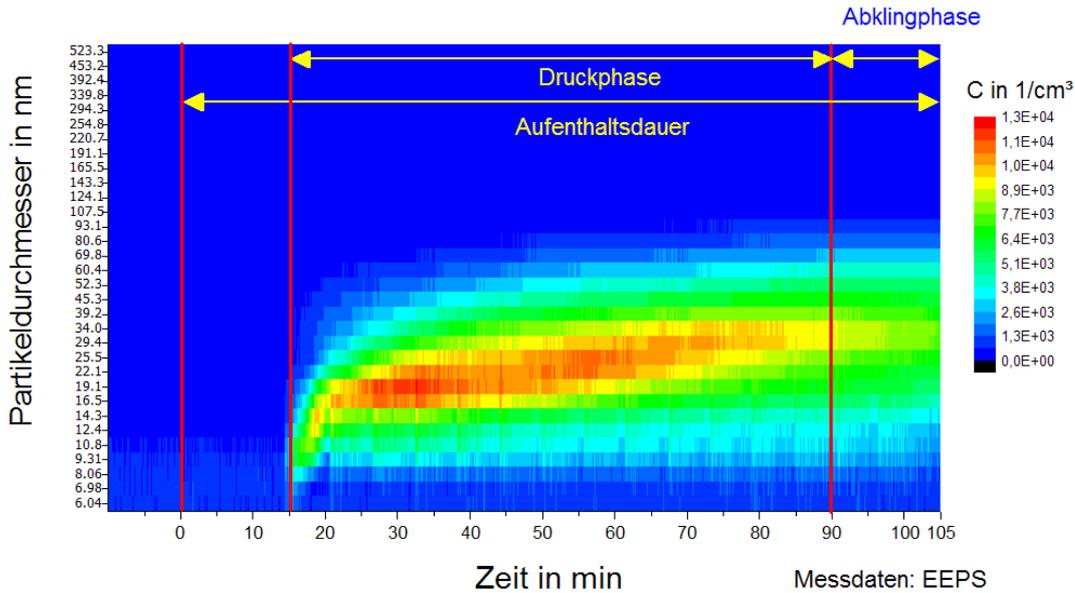


Abb.11: Partikelgrößenverteilung < 560 nm über die gesamte Aufenthaltsdauer bei einer High Emitter-Exposition

Die Partikelgrößenverteilungen wurden auch bei Low Emitter-Expositionen gemessen (vgl. Abbildung 12). Hier lagen die Partikelanzahlkonzentrationen in den einzelnen Größenklassen typischerweise nahe der unteren Nachweisgrenze des EEPS, und die Diagramme zeigen keine auf Druckeraktivität zurückführbare Partikelemissionen.

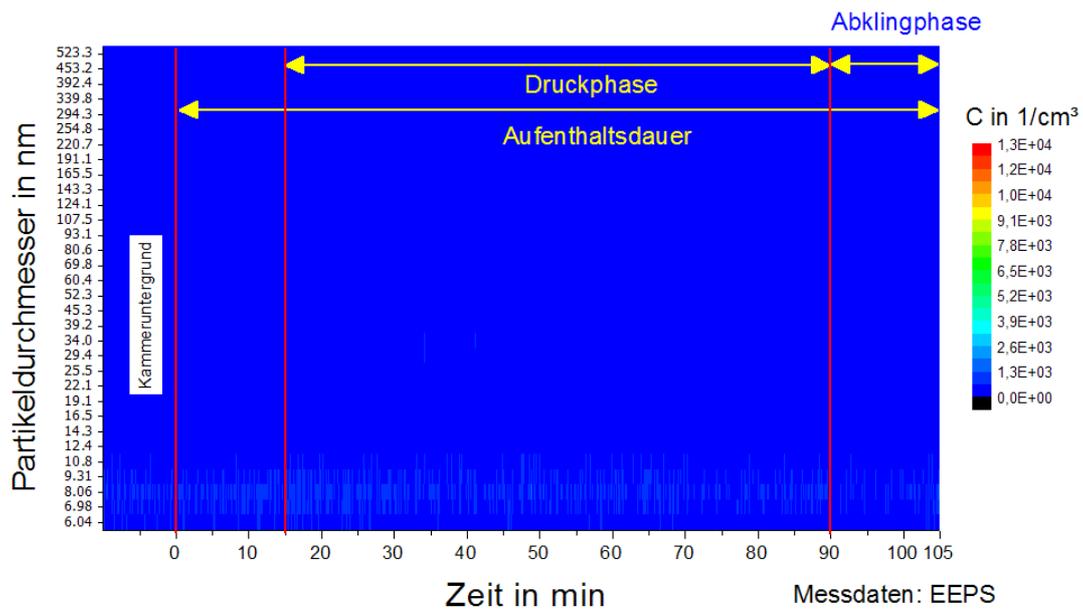


Abb.12: Partikelgrößenverteilung < 560 nm über die gesamte Aufenthaltsdauer bei einer Low Emitter-Exposition (gleicher Konzentrationsmaßstab wie Abb. 11)

In Abbildung 13 sind die mit dem OPC gemessenen Anzahlkonzentrationen der Größenfraktionen größerer Partikel ab 300 nm Durchmesser exemplarisch vor, während und nach einer High-Level-Exposition dargestellt. Das OPC hat eine deutlich niedrigere untere Nachweisgrenze als das EEPS, und es sind auch sehr kleine Konzentrationen messbar. Die Konzentrationen in einzelnen Größenklassen stiegen während der Expositionen nicht an, sondern blieben auf dem Niveau des Kammeruntergrunds. In der Größenklasse 0,350 μm wurden maximal 6 Partikel pro cm^3 gemessen. Der Beitrag in allen Größenklassen zwischen 525 nm und 20 μm zur Gesamtanzahlkonzentration lag typischerweise unterhalb 50 cm^{-3} und war damit gegenüber dem Beitrag der vom EEPS erfassten Fraktionen kleinerer Partikel vernachlässigbar. Zur Berechnung der Expositionsparameter wurde daher darauf verzichtet, die Daten von EEPS und OPC zu kombinieren; es wurden nur die Messwerte des EEPS berücksichtigt.

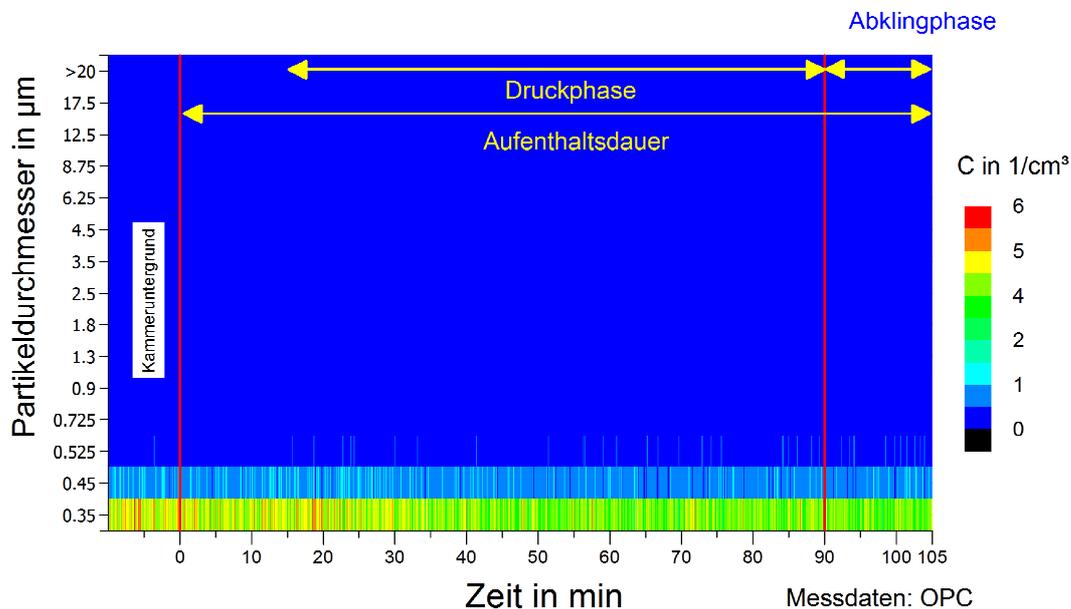


Abb. 13: Partikelgrößenverteilung > 300 nm über die gesamte Aufenthaltsdauer bei einer High Emitter-Exposition

4.1.7 Monitoring der Expositionen

Bei jedem Expositionsdurchgang wurden die Klimadaten (Temperatur, Feuchte, Strömungsgeschwindigkeit), die Partikelanzahlkonzentration sowie die Stromaufnahme der Laserdrucker aufgezeichnet.

Die Entwicklung der Raumtemperatur und Luftfeuchte ist in Abbildung 14 exemplarisch für den Probanden GES13 dargestellt. Die klimatischen Standardbedingungen in der Expositionskammer zu Anfang der Exposition betragen typischerweise 21 °C Raumtemperatur und 40 % relative Luftfeuchte. Aufgrund der jahreszeitlichen und witterungsbedingten Klimaschwankungen der Umgebung variierten auch diese Anfangsbedingungen. Die Veränderung von Temperatur und relativer Feuchte während der Exposition war allerdings - unabhängig von den Startwerten - ähnlich. Wie Abbildung 14 zeigt, lag der typische

Temperaturanstieg bei etwa 6 °C innerhalb der gesamten Aufenthaltsdauer des Probanden von ca.105 Minuten.

Die relative Luftfeuchte sank im Laufe der Expositionen durchschnittlich um 3-4 %. Zwar führen die hohen Temperaturen im Drucker bei der Fixierung der Tonerpartikel dazu, dass Feuchtigkeit aus dem Papier austritt, allerdings war das freigesetzte Volumen an Wasserdampf im Vergleich zum Kammervolumen zu gering, um die Gesamtfeuchte im Raum ansteigen zu lassen. Mit steigender Temperatur und gleichbleibender absoluter Luftfeuchte sank die relative Luftfeuchte während der Aufenthaltsdauer des Probanden in der Kammer leicht ab. Dieser Trend war bei beiden Expositionsarten zu beobachten.

Die Strömungsgeschwindigkeiten durch Einsatz von Ventilatoren lagen unterhalb 0,46 m/s, mit einem Mittelwert von 0,07 m/s, und unterschritten somit den für den Probanden als unangenehm empfundenen, durch Befragung ermittelten Grenzwert von 0,5 m/s.

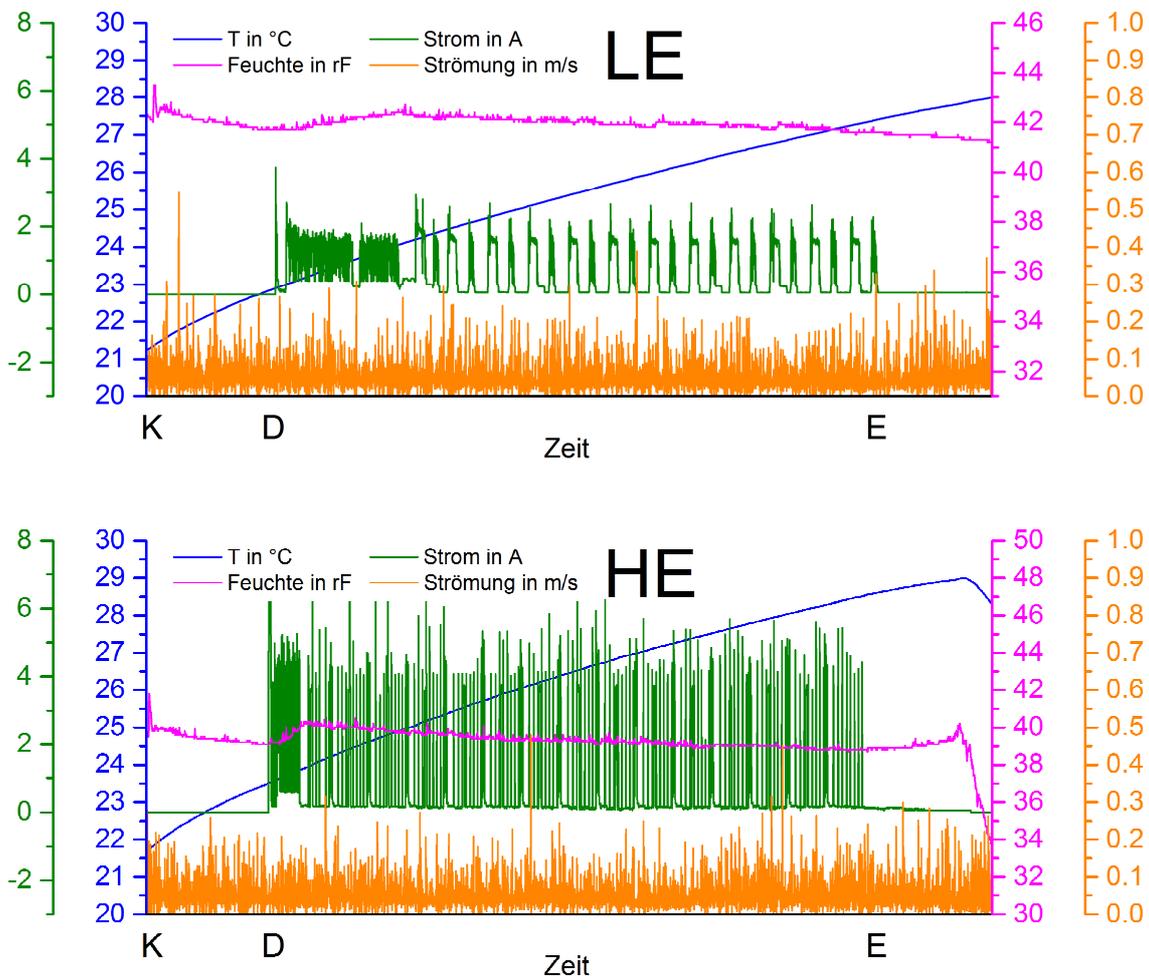


Abb. 14: Low (LE) und High (HE) Emitter-Expositionen: Klimadaten und Druckintervall am Beispiel der Exposition DKEGES13. **K:** Betreten der Kammer, danach Tests am Computer; **D:** Druckbeginn, **E:** Ende des Druckprogramms.

Die Druckintervalle wurden anhand der Stromaufnahme der Drucker über den Monitoring-PC überwacht. In Abbildung 14 sind die Stromaufnahme-Zeitkurven im Intervalldruck zu sehen. Die Phase gleichmäßigen Druckens zu Beginn der Exposition diente dazu, rasch die gewünschten Partikelanzahlkonzentrationen in der HE-Exposition zu erreichen.

4.1.8 Partikelemission

Zur Messung der Partikelemissionen während der Expositionen diente ein Engine Exhaust Particle Sizer (EEPS™). Wegen einer unumgänglichen Gerätewartung wurde zwischendurch kurzfristig ein Fast Mobility Particle Sizer (FMPS™) desselben Herstellers eingesetzt. Das FMPS beruht auf dem gleichen Messprinzip und ist technisch nahezu baugleich. Parallelmessungen mit beiden Geräten ergaben im Rahmen der Messfehler übereinstimmende Messwerte.

4.2 Probanden

4.2.1 Probandengruppen und Rekrutierung

Die Probanden wurden auf mehreren Wegen rekrutiert:

- Patienten der Ambulanz des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
- Bekanntenkreis der Studienbeteiligten (ohne Vorinformation bzgl. der Studie)
- Aushänge und Einträge im Intranet des Klinikums der LMU
- Anschreiben an pneumologische Fachpraxen in München
- Anschreiben an umweltmedizinische Ambulanzen
- Anschreiben an den betriebsärztlichen Dienst der Landeshauptstadt München
- Ein Zeitungsartikel im „Münchner Merkur“ am 14.08.2012 [70]

Es wurden Personen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren eingeschlossen, da für die arbeitsmedizinische Fragestellung berufstätige Personen untersucht werden sollten. Die Probanden mussten Nichtraucher sein und einen guten allgemeinen Gesundheitszustand aufweisen. Insbesondere schwere Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und schwere Herzerkrankungen, wie ein vorangegangener Herzinfarkt waren Ausschlusskriterien. Eine Kortikosteroidmedikation (oral, inhalativ oder Hautcremes) musste mindestens 21 Tage zurückliegen. Ein Studienabbruch durch die Teilnehmer war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

Das Probandenkollektiv gliederte sich gemäß Fragestellung in die drei Hauptgruppen. Zusätzlich wurde eine Einteilung aller Probanden gemäß Hyperreagibilität „quer“ zu den genannten drei Gruppen eingeführt; diese Einteilung galt auch für die Gruppe der Gesunden. Somit ergaben sich zwei alternative Gruppen gemäß Hyperreagibilität und insgesamt 5 sich teils überlappende Gruppen, die in Subgruppenanalysen berücksichtigt wurden.

- Gesunde
- Asthma-Probanden
- Personen, die anamnestisch Beschwerden im Umgang mit Laserdruckern oder -kopierern angaben (Betroffene)

bzw.

- Personen ohne bronchiale Hyperreagibilität (BHR)
- Personen mit bronchialer Hyperreagibilität

Diese Gruppen werden im Folgenden genauer beschrieben.

4.2.1.1 Gesunde mit normoreagiblem Bronchialsystem

Für die Aufnahme in die Gruppe „Gesunde mit normoreagiblem (nicht hyperreagiblem) Bronchialsystem“, im Folgenden ggf. kurz „Gesunde“ genannt, waren neben den oben geschilderten Kriterien folgende speziellen Ein- und Ausschlusskriterien erforderlich:

- allgemein guter Gesundheitszustand
- keine Allergiesymptome im Studienzeitraum
- kein Asthma oder andere Lungenerkrankung
- anamnestisch keine Beschwerden durch Laserdrucker
- negatives Ergebnis in der bronchialen Provokation mit Methacholin (MCH)

4.2.1.2 Gesunde mit hyperreagiblem Bronchialsystem

Personen mit bronchialer Überempfindlichkeit (Hyperreagibilität, Hyperreaktivität, BHR) unterschieden sich von den „Gesunden“ nur darin, dass sie eine positive bronchiale Provokation mit Methacholin aufwiesen, bei Fehlen jeglicher Atemwegsbeschwerden. Eine derartige positive Reaktion kommt auch in Abwesenheit einer manifesten respiratorischen Erkrankung in der Bevölkerung nicht selten vor. Man nimmt an, dass sie zu pulmonalen Reaktionen auf Noxen disponieren kann.

4.2.1.3 Asthma-Probanden

In diese Gruppe wurden Personen mit folgenden Charakteristika aufgenommen:

- aktuelle ärztliche Diagnose eines allergischen oder belastungsinduzierten Asthma
- Untersuchung nur in der jeweils symptomfreien Jahreszeit
- keine Einnahme von Bronchodilatoren binnen 12 Stunden vor den Terminen

Eine bronchiale Hyperreagibilität war nicht zwingend gefordert, obgleich sie normalerweise bei Asthma vorliegt. Entsprechend dem Ergebnis der Provokation wurden die Probanden den beiden alternativen Gruppen der Hyperreagiblen oder nicht Hyperreagiblen zugeordnet.

4.2.1.4 Betroffene

Personen, die anamnestisch Beschwerden nach Umgang mit Laserdruckern und Laserkopiergeräten angaben, wurden in die Gruppe „Betroffene“ eingegliedert. Die geschilderten Symptome konnten spezifisch sein, z.B. Atemnot, Husten, Augenreizung, oder unspezifisch, z.B. Müdigkeit und Konzentrationsschwäche. Eine bronchiale Hyperreagibilität war nicht zwingend gefordert. Entsprechend dem Ergebnis der Methacholin-Provokation wurden die Probanden dieser Gruppe den alternativ ausgewerteten Gruppen der Hyperreagiblen und nicht Hyperreagiblen zugeordnet.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der genannten Gruppen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Ergebnis dieser Gruppeneinteilungen war, dass bei der Analyse der Daten zum einen alle Probanden zusammen, sodann die drei Hauptgruppen der Gesunden, Asthmatiker und Betroffenen unabhängig vom Bestehen einer Hyperreagibilität ausgewertet wurden, sodann die beiden Gruppen der Hyperreagiblen und der nicht Hyperreagiblen unabhängig von der Zugehörigkeit zu den genannten drei Hauptgruppen. Angesichts der Kleinheit der Effekte und der mit multiplen Tests verbundenen Probleme schien es in der Auswertung nicht sinnvoll, die Gruppe der Gesunden oder die anderen beiden Gruppen für sich genommen noch einmal nach der Hyperreagibilität aufzuspalten.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden

	Normoreagible Gesunde	Hyperreagible Gesunde	Asthma- Probanden	Betroffene
Allgemein	Alter zwischen 18 und 60 Jahren, guter Gesundheitszustand, keine Kortikosteroidmedikation, Nichtraucher			
Bronchiale Hyperreagibilität	-	+	*(a)	~
Asthma	-	-	+	~
Beschwerden nach Umgang mit Laserdruckern/- kopierern	-	-	-	+

a: Das Fehlen bronchialer Hyperreagibilität bei Vorhandensein asthmatischer Beschwerden ist möglich [71,72] und trat bei 2 Probanden auf; ~: in der Gruppe der Betroffenen gab es keine Einschränkung bezüglich Asthma/bronchialer Hyperreagibilität.

4.2.2 Rekrutierungserfolg und Kollektivanalyse

Die Rekrutierung der Probanden gestaltete sich ob der vielen zu beachtenden Merkmale teilweise als schwierig. Bereits nach dem telefonischen Vorgespräch mussten einige Personen wegen Rauchens oder schwerwiegender gesundheitlicher Probleme von der Teilnahme ausgeschlossen werden. Insbesondere in der Gruppe der Betroffenen nahmen viele Personen Kortikosteroid-Präparate ein. In zwei Fällen wurde in Absprache mit den behandelnden Ärzten eine Medikationskarenz binnen drei Wochen vor und während der Teilnahme vereinbart. Voraussetzung hierfür war, dass die Personen trotz Aussetzens der Medikation gesundheitlich stabil waren.

Von den ursprünglich 58 rekrutierten Probanden, die zumindest die inhalative Methacholin-Provokation absolviert hatten, kamen 51 Probanden zu allen Studienterminen.

Aus der Gruppe der Betroffenen musste ein Proband seine Teilnahme abbrechen, da über mehrere Wochen gesundheitliche Probleme auftraten, die er zum einen auf den Druckerkontakt am Arbeitsplatz zurückführte, zum anderen auf Atemwegsinfekte. Dieser Proband absolvierte lediglich die Voruntersuchung. Ein weiterer Proband brach nach der High Emitter-Exposition die Teilnahme ab, da circa vier Wochen nach der Exposition das „Gefühl eines wachsenden Kloßes im Hals“ aufgetreten war, das den Teilnehmer beunruhigt hatte. Jeweils eine Person aus der Gruppe der Betroffenen musste wegen erhöhter Werte des ausgeatmeten CO, die auf einen Raucherstatus hinwiesen, beziehungsweise der Einnahme von Kortikosteroiden von der Studie ausgeschlossen werden.

Eine Person konnte wegen nicht eindeutiger Asthma-Diagnose bei Fehlen bronchialer Hyperreagibilität nicht in die Gruppe der Asthmatiker aufgenommen werden. Ein Asthma-Proband war zum Zeitpunkt des Methacholin-Tests symptomatisch. Nach der ersten Messung der Lungenfunktion wurde die Untersuchung abgebrochen, da die Voraussetzungen für eine nicht medikamentös oder anderwärts beeinflusste Provokation nicht gegeben waren. Eine Person sagte die Teilnahme aufgrund von Terminproblemen ab. Die Termine der Asthma-Probanden wurden in deren saisonal symptomfreie Zeit gelegt, da es sonst zu einer Überlagerung von Effekten hätte kommen können. Ein noch im Normbereich liegender Wert des bronchialen ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FENO, NO_{bro}) sowie das Fehlen einer bronchialen Obstruktion wurden gefordert und waren in der Regel auch gegeben.

Am Tag des Methacholin-Tests wurden auch die anthropometrischen Daten erfasst. Eine Zusammenfassung dieser Daten gibt Tabelle 6:

Tabelle 6: Anthropometrische Daten der Probanden

	Gesunde	Asthma-Probanden	Betroffene
Anzahl (m; w)	23 (12; 11)	14 (5; 9)	15 (3; 12)
Alter	43,6	35,6	47,6
SD	12,5	11,6	6,8
min; max	20; 60	21; 57	33; 58
Größe (cm)	174,3	169,4	167,5
SD	5,5	9,9	9,8
BMI	25,0	24,6	25,0
SD	3,6	1,8	4,7

Alter in Jahren, BMI in kg/m²

Personen aus der Gruppe der Betroffenen waren durchschnittlich älter als die Teilnehmer der anderen Gruppen. Die Rekrutierung dieser Personen erwies sich als langwierige Aufgabe, so dass die Studie mit den Gesunden und Asthma-Probanden begonnen wurden. Erst mehrere Monate nach Studienbeginn hatten ausreichend viele Betroffene ihre Teilnahme zugesagt.

Nun war das Altersprofil dieser Gruppe auswertbar, und es wurde klar, dass die angestrebte breite Altersspanne aufgrund mangelnder Anmeldungen nicht erreicht werden konnte.

Der Methacholin-Test (siehe 4.2.3.1.5) lieferte wichtige Ergebnisse zur weiteren Charakterisierung der Probanden (Abbildung 15). Zwei Personen, bei denen seit mehreren Jahren ein Asthma ärztlich diagnostiziert war und die während dieser Zeit unter vereinzelt Asthma-Anfällen litten, wiesen keine bronchiale Hyperreagibilität auf. Während des Studienzeitraumes wendeten sie keine Bronchodilatoren oder anti-inflammatorische Therapie an. Die Ausprägung bronchialer Überempfindlichkeit bei Asthma-Probanden kann bekanntlich saisonal variieren, und sie kann in Einzelfällen auch fehlen [71,72].

Hyperreagibilität und Asthma

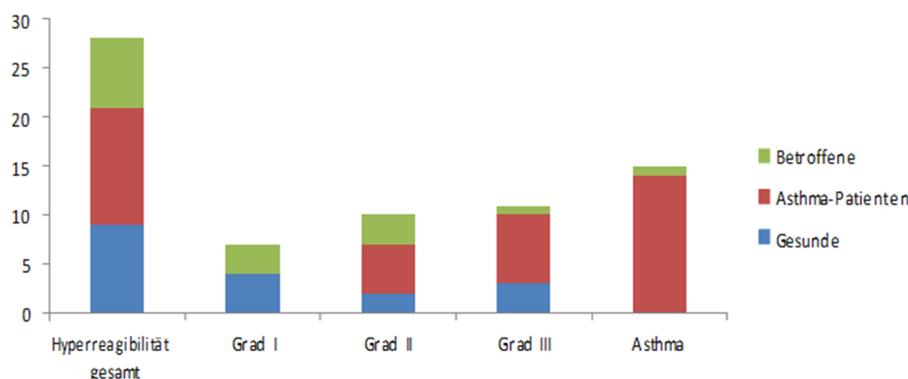


Abb. 15: Bronchiale Hyperreagibilität in den Gruppen (absolute Zahlen)

4.2.3 Untersuchte Parameter

In arbeits- und umweltmedizinischen Ambulanzen kann eine Abklärung druckerassoziierter Beschwerden meist nicht in vollem Umfang erfolgen. Bei Atemwegsbeschwerden ist es möglich, die Lungenfunktion zu überprüfen, sowie eine unspezifische bronchiale Provokation und ein Allergiescreening durchzuführen. Eine Rhinomanometrie und gegebenenfalls unspezifische nasale Provokation können Hinweise auf ein Anschwellen der Nasenschleimhaut nach unspezifischen Stimuli geben.

Es ist jedoch gut vorstellbar, dass diese diagnostischen Möglichkeiten nicht sensitiv genug sind, um mögliche Effekte zu objektivieren. Eine kurzfristige Exposition gegenüber Laserdruckeremissionen könnte zu subtilen Änderungen führen, die nur mit aufwändigen Mess- und Labormethoden zu detektieren sind. Zurzeit gibt es kein nanospezifisches arbeitsmedizinisches Screening. Die Studie hatte zum Ziel, mittels praktikabler Methoden von maximaler Sensitivität mögliche Reaktionen exponierter Personen aufzuspüren. Entsprechend kamen ein breites Spektrum an klinischen und psychologischen Untersuchungen und vor allem avancierte Messverfahren unter größtmöglicher Standardisierung zum Einsatz. Hierbei flossen auch die Erfahrungen der Vorstudie sowie weiterer vorangegangener Untersuchungen vorteilhaft ein.

4.2.3.1 Klinische Parameter

4.2.3.1.1 Exhalierendes CO

Mittels exhalierendes Kohlenstoffmonoxids (CO_e) wurde in jeder Visite sowohl der Nichtraucherstatus des Probanden überprüft als auch der Korrekturwert für die CO-Diffusionskapazität bestimmt. Der Proband atmete durch den Mund maximal tief ein und hielt den Atem für 10 Sekunden an. Danach atmete er gleichmäßig in das Messgerät aus (BreathCO, Vitalograph, North Buckinghamshire; Abbildung 16). Der Wert des exhalierendes CO wurde in parts per million (ppm) angegeben und sollte beim Nichtraucher normalerweise unter 4 ppm liegen.



Abb. 16: Verwendetes Messgerät für das exhalierete CO (CO_e).

4.2.3.1.2 Exhalieretes NO

Stickstoffmonoxid (NO) wird physiologisch aus der Lunge abgeatmet. Bekannt ist, dass die Produktion von NO im Bronchial- und Alveolarepithel vor allem bei eosinophilen bzw. allergischen Entzündungen erhöht ist.

Die Bildung von exhalieretem NO erfordert primär die zelluläre Expression der induzierbaren NO-Synthase (iNOS); diese dauert je nach Zelltyp etwa zwei bis sechs Stunden [73-75]. Man unterscheidet bronchiales NO (NO_{bro}) von alveolärem NO (NO_{alv}). NO_{bro} wird konventionellerweise als fraktionelle NO-Konzentration bei einem Fluss von 50 mL/s bestimmt und stammt aus den Bronchien; dieser Wert wird auch als „FENO“ bezeichnet und in der pneumologischen Diagnostik verwendet. Das alveoläre NO spielt bei dieser Ausatemrate keine nennenswerte Rolle (s.u.). Ein erhöhter FENO-Wert gilt als Anzeichen einer Entzündungsreaktion im bronchialen Bereich und als typisch für ein allergisches Asthma, tritt aber auch bei Patienten mit einer alleinigen allergischen Rhinitis auf oder während einer Infektion des Atemtraktes auf, die ebenfalls in der Regel mit einer eosinophilen Reaktion bzw. Aktivierung einhergeht. Der FENO-Wert eines gesunden Erwachsenen liegt je nach Größe und Geschlecht zwischen 10 und 25 ppb, bei großer Streuung zwischen den Individuen, doch guter Reproduzierbarkeit. Die in der Klinik verwendeten Grenzwerte sind derzeit noch nicht international verbindlich festgelegt. Die American Thoracic Society (ATS) sieht bei Werten über 50 ppb beim Asthmatiker eine eosinophile Atemwegsentzündung als wahrscheinlich an [76]. Beim Raucher sind die Werte erniedrigt, vermutlich aufgrund der Reaktion von NO mit Oxidantien und/oder einer Abregulation der iNOS.

NO_{alv} entstammt den unteren Atemwegen bzw. Alveolen. Durch Messung des exhaliereten NO bei unterschiedlichen Ausatemraten kann zwischen bronchialem und alveolärem NO differenziert werden. Dem liegt die Überlegung zugrunde, dass - relativ zu der als konstant angenommenen Konzentration des alveolären NO - der Beitrag des bronchial erzeugten NO zum ausgeatmeten NO mit zunehmender Ausatemrate immer kleiner wird, weil die

Kontaktzeit mit den Bronchien kürzer wird und damit die Konzentration fällt. Somit wächst die aus den Alveolen stammende Menge bei konstanter alveolärer Konzentration proportional zum Ausatemfluss (Menge/Zeit = Konzentration mal Volumenfluss). Hingegen bleibt der bronchiale Beitrag näherungsweise konstant, da die Zunahme des Volumenflusses durch die Abnahme der Konzentration kompensiert wird. Durch Extrapolation auf eine unendlich rasche Ausatmung kann man den Wert des alveolären NO errechnen, denn in diesem Fall würde es unverfälscht vom bronchialen NO am Mund gemessen.

Seine Bestimmung beruht somit auf einem mathematischen Modell und erfordert sehr präzise Messungen, da die Werte im einstelligen ppb-Bereich liegen und somit an der Grenze der Messgenauigkeit konventioneller Gasanalytoren. Es sei betont, dass das alveoläre NO nur auf diese indirekte Weise erfassbar ist. Eine Fraktionierung der Ausatemluft in einen „frühen“ und einen „späten“ Anteil der Ausatmung liefert aufgrund der Besonderheiten des NO keine Information über zentrale oder periphere Beiträge, da alveoläres und bronchiales NO immer gemischt sind. In einer gleichmäßigen tiefen Ausatmung beispielsweise stammen sowohl die „frühen“ als auch die „späten“ Anteile des ausgeatmeten NO aus den Bronchien. Eine gleichmäßige Ausatmung ist zur Gewährleistung definierter Bedingungen erforderlich, damit überhaupt ein mathematisches Modell angewendet werden kann. Auch muss am Anfang möglicherweise inhaliertes nasales NO erst abgeatmet werden, bevor ein Plateauwert erreicht wird.

Das verwendete Messgerät war ein schnell anzeigender Sievers NO-Analysator (NOA280, Sievers, Boulder, Co, USA), der nach dem Ozon-Chemielumineszenz-Verfahren arbeitet. Hierbei reagiert Ozon mit NO zu angeregtem Stickstoffdioxid (NO_2^*). Dieses gibt Energie in Form von sichtbarem Licht ab. Ein Photomultiplier verstärkt und misst das Signal, dessen Intensität dem NO-Gehalt der zugeführten Probe entspricht. Das Gerät ist zugleich sehr sensitiv und spezifisch für NO und hat sich früheren Untersuchungen auch seiner Versatilität wegen sehr bewährt.

Die erforderlichen Ausatemgeschwindigkeiten wurden durch verschiedene Ausatemwiderstände in Kombination mit einer Druckanzeige erreicht. Als Widerstände dienten längs durchbohrte Schrauben mit definierten Öffnungen am Ende des Mundstücks. Der Messablauf war für alle Probanden gleich. Sie atmeten durch den Mund tief ein und danach sofort gleichmäßig in das Messgerät aus. Über eine graphische Anzeige auf einem Computerbildschirm und/oder eine Zahlenanzeige wurden der tatsächliche und der erforderliche Ausatemdruck angezeigt, so dass die Ausatmung vom Probanden gesteuert werden konnte.

Der für die definierten Flussraten erforderliche Druck lag bei 12 mbar und erzeugte mit verschiedenen Widerständen verschiedene Flussraten. Die Flussraten wurden empirisch in Versuchen mit einem Glockenspirometer und einer Testperson überprüft, die durch Übung den Ausatemfluss sehr konstant halten konnte. Die für das alveoläre NO verwendeten mittleren Flussraten betragen gemäß der Vorstudie 158,1 mL/s und 309,6 mL/s. Die Zahl der Messwiederholungen war mindestens drei. Bei Missglücken eines Manövers wurden noch ein bis zwei weitere Messungen durchgeführt.

Der Wert für NO_{bro} konnte direkt vom Messgerät bei einer Flussrate von 50 mL/s abgelesen werden, unter Verwendung eines separaten Widerstandes.

Die Vorstudie hatte ergeben, dass zur Verbesserung der Messgenauigkeit des alveolären NO ein zusätzlicher Widerstand eingesetzt werden sollte. Gerade bei Frauen mit kleinem Lungenvolumen erwies es sich als schwierig, beim höchsten Fluss noch ein hinreichend langes NO-Plateau bei konstanter Ausatemrate zu erreichen. Daher wurde ein weiterer, mittlerer Widerstand hinzugefügt. Die für die Expositionsstudie verwendeten Flussraten betragen somit 158,1 mL/s, 238,3 mL/s und 309,6 mL/s.

Das alveoläre NO wurde von uns für das gewählte Expositionsszenario als aussichtsreicherer Untersuchungsparameter als das bronchiale NO (NO_{bro}) angesehen. Nanopartikelartige Substanzen dringen tief in die Lunge vor und könnten dort u. A. eine Entzündungsreaktion hervorrufen, die mittels NO_{bro} vermutlich nicht erfasst wird. Zwei Möglichkeiten sind denkbar. Entweder wird die lokale NO-Abgabe in den Alveolen durch pro-oxidative Prozesse verändert, und/oder es wird durch ein geringgradiges Ödem oder einen Flüssigkeitsfilm schwerer permeabler Substanzen der Übertritt von NO aus dem Blut in die Ausatemluft erschwert. In beiden Fällen würde man einen Abfall des NO_{alv} erwarten.

Die Analyse erfolgte analog der Vorstudie. Um NO_{alv} zu bestimmen, wurde als geeignetes Berechnungsmodell das linearisierte Modell mit drei (statt zwei) Ausatemflüssen eingesetzt [77]. Dieses Modell hatte sich – ungeachtet seiner scheinbaren Einfachheit – in experimentellen und theoretischen Voruntersuchungen (numerischen Simulationen) als am stabilsten erwiesen im dem Sinne, dass es erstens die kleinste Streuung der abgeschätzten alveolären Konzentration und zweitens die geringste Verzerrung dieses Parameters lieferte.

Zur Berechnung wurden die bei jeder Flussrate bestimmten NO-Konzentrationen (in ppb) mit dem jeweiligen Fluss (in mL/s) multipliziert. Dies ergab den NO-Output (ausgeatmete NO-Menge pro Zeit), der gegen die Flussrate aufgetragen wurde. Hierdurch entsteht im Idealfall der Theorie nach bei genügend hohen Ausatemraten eine Gerade, deren Steigung den Wert von NO_{alv} direkt in ppb angibt (siehe Abbildung 17). Die Gerade entsteht, wie erwähnt, weil der Beitrag (Menge pro Zeit) des bronchialen NO unter diesen Bedingungen näherungsweise konstant ist (Gradient zwischen Mukosa und Lumen näherungsweise konstant, Konzentration umgekehrt proportional zu Flussrate), hingegen der Beitrag des alveolären NO bei als konstant angenommener alveolärer NO-Konzentration proportional zur Flussrate, d.h. dem pro Zeit ausgeatmeten Volumen, zunimmt.

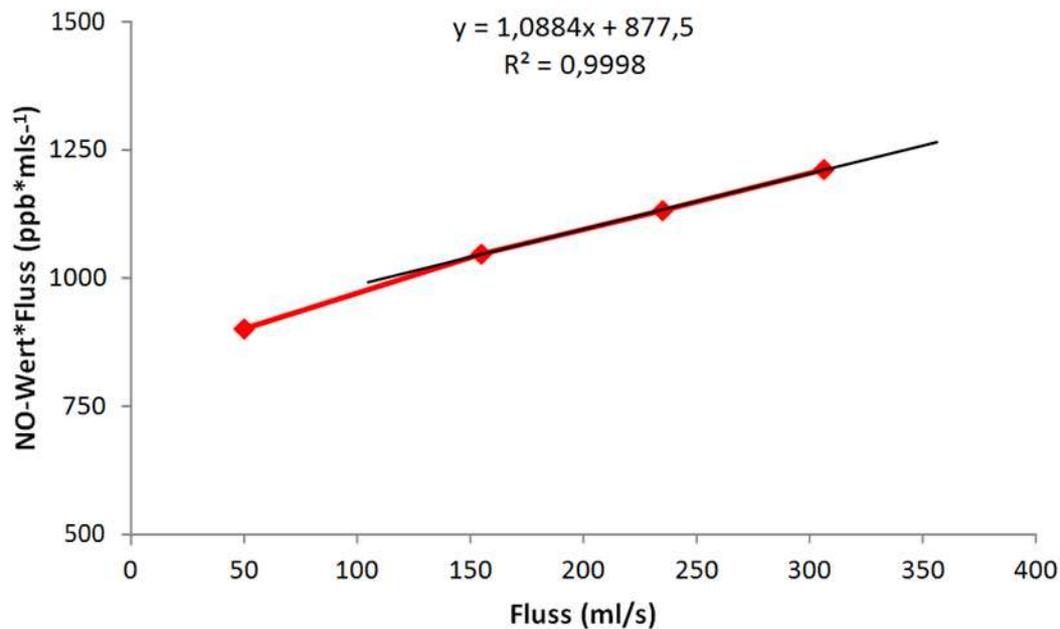


Abb. 17: Berechnung des alveolären NO nach dem linearisierten Modell [77]. Die Steigung der Geraden entspricht NO_{alv} in ppb. Der Wert für NO_{bro} bei 50 mL/s wird nicht mit einbezogen, da er den für die Berechnung erfordernden Modellannahmen nicht genügt.

Wegen eines Gerätedefektes musste das ursprüngliche Analysegerät kurz nach Studienbeginn durch ein bereits bewährtes Ersatzgerät gleichen Typs ersetzt werden. Aufgrund der strikten Kalibrierkontrollen gehen wir jedoch davon aus, dass – von einem technisch bedingten teilweisen Datenverlust abgesehen – die Messwerte vergleichbar waren. Die NO_{bro} -Werte der beiden Kontrollpersonen, die mit beiden Geräten regelmäßig bestimmt wurden, waren nicht systematisch verschieden.

4.2.3.1.3 Kombinierte Diffusionskapazität für NO und CO

Die Aufgabe der Lunge ist der Gasaustausch zwischen Blut und Alveolarluft. Die treibende Kraft für diesen Austausch, der durch Diffusion erfolgt, ist die Partialdruckdifferenz der Gase. Für die Messung der Gasaustauschfähigkeit wird CO bereits seit den 1950er Jahren klinisch verwendet. Ein neueres Verfahren bezieht die Diffusionskapazität für NO mit ein [78]. CO hat eine zweihundertfach höhere Affinität zu Hämoglobin als Sauerstoff. Diese ist für NO noch bis zu vierhundertfach höher als für CO [79,80]. Für Kohlenmonoxid ist trotz der hohen Affinität in der Regel beim Menschen die Menge an Hämoglobin der hauptsächlich limitierende Faktor. Man erfasst also indirekt primär das kapilläre Blutvolumen der Lunge bei bekanntem Hämoglobingehalt. Dieser kann beispielsweise bei Vasokonstriktion vermindert sein. Hieraus resultiert dann eine Abnahme der Diffusionskapazität für CO (DLCO).

Eine Verlängerung der Diffusionsstrecke, z.B. durch ein Ödem oder fibröse Gewebsumbildung, sowie eine Reduktion der Gasaustauschfläche, z.B. beim Emphysem, führen ebenso zu einer Verminderung der Diffusionskapazität für CO, allerdings ist dieser Effekt klein. Sensitiver ist hier die Diffusionskapazität für NO (DLNO), da aufgrund der enormen

Affinität für Hämoglobin die NO-Aufnahme nur geringgradig vom Hämoglobingehalt der Lunge abhängt und NO primär die Gastransporthindernisse erfasst.

Mithilfe der kombinierten Diffusionskapazität für beide Gase kann somit zwischen einer Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens, also der Perfusion, und einer Veränderung der Diffusionsstrecke unterschieden werden. Verlängert sich die Strecke zwischen alveolärem Epithel und Kapillare beispielsweise durch ein geringgradiges Ödem, sollte sich die NO-Diffusion im Vergleich zur CO-Diffusion überproportional verringern. Verschlechtert sich hingegen allein die Lungendurchblutung, sollte nur die CO-Diffusion beeinträchtigt sein.

Es gibt verschiedene Messprinzipien für die Diffusionskapazität. In der vorliegenden Studie wurden die Werte mittels Einatemzugmethode (single breath) an einem Gerät Masterscreen PFT (Viasys, Höchberg) bestimmt. Der Proband atmete hierbei am Mundstück zunächst tief aus und danach zügig maximal ein. Eingeatmet wurde ein Gasmisch aus NO, CO, Helium und Sauerstoff (40 ppm; 0,2-0,3%; 7-10%; 21%; Viasys, Höchberg). Die Luft musste 8 Sekunden angehalten werden; danach sollte zügig ausgeatmet werden. Das Gerät berechnete aus der Differenz zwischen ein- und ausgeatmeten Gaskonzentrationen, dem eingeatmeten Volumen und der faktischen Atemanhaltezeit die Werte [80]. Es wurden mindestens zwei gültige, qualitativ einwandfreie Manöver gefordert. Diese Bedingung galt als erfüllt, wenn der Proband mindestens 85% seiner bekannten Vitalkapazität (VC) eingeatmet hatte, binnen 4 Sekunden 85% des Volumens eingeatmet waren, die Anhaltezeit zwischen 8 und 10 Sekunden betrug und das Sammelvolumen in weniger als 3 Sekunden ausgeatmet wurde [81,82]. Bei Abweichung der Diffusionskapazitäts-Werte um mehr als 10% voneinander wurde eine weitere Messung durchgeführt.

Die Messung der Diffusionskapazitäten ergänzt grundsätzlich die Lungenfunktionsuntersuchung um einen wichtigen Parameter, denn der Gasaustausch kann trotz unauffälliger Spirometriewerte verringert sein. Ferner lieferte der Vergleich von NO und CO eine wichtige Information in Hinsicht auf die Fragestellung.

Auch diese Messung bzw. die Analyse der Werte wurden nach den Erkenntnissen aus der Vorstudie verbessert. Wenn der Proband CO einatmet, diffundiert dieses ins Blut und bindet an Hämoglobin. Das Carboxyhämoglobin steht nicht mehr für die CO-Diffusion zur Verfügung. Folglich sind die Werte für DLCO bei nachfolgenden Manövern erniedrigt, wodurch im Vorher-Nachher-Vergleich der Exposition möglicherweise artifizielle Effekte gemessen werden. Mohsenifar et al. [83] haben gezeigt, dass die DLCO bei Personen mit erhöhten Carboxyhämoglobin-Werten erniedrigt ist. In der Untersuchung von Zavorsky [84] stieg der COHb-Wert nach 5 s Atemanhaltezeit um 0,44% an, nach 10 s Atemanhaltezeit um 0,64%. Dadurch verringerte sich die DLCO um 0,35 bzw. 0,44 mL/min/mmHg. Dies sind geringe Änderungen, die aber doch bei Präzisionsmessungen berücksichtigt werden müssen. Die Diffusionskapazität für inhaliertes NO, DLNO, blieb selbst nach 22 aufeinander folgenden Manövern unverändert, was ihre weitgehende Unabhängigkeit vom verfügbaren Hämoglobingehalt bestätigt.

Um zwecks optimaler Auswertung den Effekt der Messwiederholung rechnerisch zu korrigieren, wurde folgende Korrekturformel nach Graham et al. [85] verwendet:

$$DLCO_{\text{koriert}} = DLCO \times \frac{Hb_{\text{Standard}}}{Hb_{\text{gemessen}} \times \left(1 - \frac{FA_{CO}[\text{ppm}]}{560}\right)}$$

Sie bezieht sowohl das exhalierete CO als auch das gesamte Hämoglobin mit ein. Das exhalierete CO korreliert sehr gut mit dem CO-Gehalt im Blut [86] und ist nichtinvasiv und ohne Blutgasanalysegerät bestimmbar. Eine EDTA-Blutprobe wurde am selben Tag im Labor des Klinikums auf den Hämoglobin-Gehalt hin untersucht. Der so erhaltene Wert wurde in die Korrekturformel für DLCO eingesetzt.

4.2.3.1.4 Spirometrie und Bodyplethysmographie

Die Spirometrie ist ein klassisches Verfahren zur Beurteilung der Lungenfunktion. Mittels dieses Verfahrens lassen sich verschiedene Lungenvolumina und deren Veränderungen bestimmen. Zu den wichtigsten Messgrößen gehören die Forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1), die Forcierte Vitalkapazität (FVC), sowie deren Quotient, der Tiffeneau-Index (FEV_1/FVC). Mittels Spirometrie können Ventilationsstörungen wie eine Obstruktion (Verengung der Atemwege) oder (in Grenzen) eine Restriktion (verminderte Ausdehnungsfähigkeit bzw. vermindertes Volumen der Lunge) nachgewiesen werden.

Ein Nachteil der Spirometrie besteht darin, dass ein forciertes Ausatemmanöver nötig ist. Das Ergebnis ist folglich stark mitarbeitersabhängig. Die Bodyplethysmographie erweitert die lungen-funktionsdiagnostischen Möglichkeiten, da sie weniger mitarbeitersabhängig ist und hiermit auch Volumina bestimmbar sind, die nicht mittels Spirometrie allein gemessen werden können: das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) bzw. die funktionelle Residualkapazität am Ende der normalen Ausatmung, das Residualvolumen (RV) und die Totale Lungkapazität (TLC). Ferner wird der Atemwegswiderstand, also der Grad der Obstruktion, im Bodyplethysmographen während Ruheatmung bestimmt.

Unter den Atemwegswiderständen werden der spezifische Atemwegswiderstand sR_{tot} und der eigentliche Atemwegswiderstand R_{tot} unterschieden. Das Suffix „tot“ bezieht sich auf eine spezielle, in dieser Studie gewählte Auswertemethode der Atemschleifen (s.u.). sR_{tot} wird an der Atemschleife abgelesen, welche die Auftragung von Atemfluss (vertikal) gegen Kabinendruck bzw. Verschiebevolumen (horizontal) darstellt (Abbildung 18). Je flacher die Atemschleife ist, desto mehr Verschiebevolumen muss die Person aufbringen, um den treibenden alveolären Druck aufzubringen und so den Atemstrom zu erzeugen, und desto höher ist die bei der Atmung gegen den Strömungswiderstand der Atemwege zu leistende Volumenarbeit. Der Atemwegswiderstand im engeren Sinne R_{tot} ist der eigentliche, auf den errechneten alveolären Druck bezogene Widerstand und ebenfalls ein Maß für die Atemwegsobstruktion. Er hängt vom Ergebnis der Verschlussdruckmessung (Shutter-Manöver) ab. R_{tot} berechnet sich als Quotient aus sR_{tot} und ITGV. Da der Strömungswiderstand der Lunge von ihrem Volumen abhängt, ist es sinnvoll, sowohl R_{tot} als auch den idealerweise vom Volumen unabhängigen, eher eine Arbeit als einen Widerstand darstellenden sR_{tot} zu bestimmen.

Das ITGV wird in der Verschlussdruckmessung bestimmt. Dies erfolgt nach folgendem Prinzip. Gemäß dem Gesetz von Boyle-Mariotte verhalten sich Druck und Volumen reziprok zueinander. Um das Lungenvolumen um den gleichen Betrag zu verändern, ist bei einer großen Lunge ein geringerer Alveolardruck erforderlich als bei einer kleinen Lunge. Ist der Atemstrom null (durch den Schluss des Shutters), entspricht idealerweise der Alveolardruck dem Munddruck. Letzterer ist im Bodyplethysmographen neben dem Kabinendruck messbar. Aus der Volumenänderung der Lunge, die sich als Volumenänderung der Kabine aus der Änderung des Kabinendrucks bei bekanntem Kabinenvolumen ergibt, sowie der Änderung des Munddrucks kann das Lungenvolumen zum Zeitpunkt des Verschlusses abgeleitet werden.

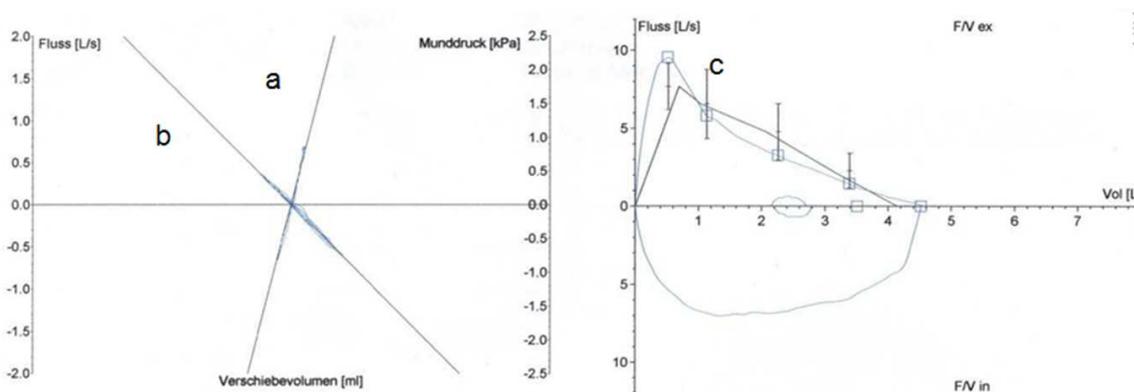


Abb. 18: Darstellung der Atemschleife (a), des Shutter-Manövers(b) und des forcierten Manövers (c) im Bodyplethysmographen.

Das in dieser Studie verwendete Szenario einer Nanopartikel-Exposition sieht die Lunge als Hauptaufnahmeorgan vor. Da die Nanopartikel tief in die Lunge eindringen, ist es denkbar, dass primär die unteren Atemwege von der Partikelinhalation beeinflusst werden. So könnte es neben einem alveolären Ödem zu einer Obstruktion in den Bronchiolen und damit einer Vergrößerung des retinierten Gasvolumens kommen; hierfür wären die Atemwegswiderstände bei Personen mit normaler Lungenfunktion vermutlich wenig sensitiv. Interessante Messgrößen sind deshalb auch das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), d.h. das Volumen am Ende einer normalen Ausatmung, sowie das Residualvolumen (RV). Die Bestimmung der Atemwegswiderstände, die im Bodyplethysmographen nicht wesentlich mitarbeitersabhängig ist, liefert somit direkt und indirekt Informationen über den Obstruktionszustand der gesamten Atemwege.

Der verwendete Bodyplethysmograph war ein bereits zuvor erprobtes Gerät der Fa. Jäger (Bodyscreen). Der Proband atmete in einer geschlossenen volumenkonstanten Plexiglas-kabine durch ein Mundstück und wurde per Mikrophon zu den Atemmanövern angeleitet. Die Nase war mittels Nasenklemme verschlossen. An die Aufzeichnung der Atemschleifen zur Bestimmung des spezifischen Atemwegswiderstandes sR_{tot} und die Verschlussdruckmessung für die Bestimmung von ITGV und die Berechnung von R_{tot} schloss sich eine Spirometrie an. Drei qualitativ gute Spirometrie-Manöver waren zu absolvieren. Bei der Beurteilung der Manöver wurden die Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) befolgt [87].

4.2.3.1.5 Bronchiale Provokation mit Methacholin

Zur Feststellung einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität, auch bei Teilnehmern mit selbstberichteten Beschwerden, sowie zum Zweck der Einordnung der Probanden in die Übergruppen „nicht hyperreagibel“ und „hyperreagibel“ erfolgte ein Methacholin-Provokationstest. Der Test erfolgte, um im Rahmen der Fragestellung Hinweise zu erhalten, ob Personen, die generell überempfindlich auf unspezifische Atemwegsreize reagieren, nach Exposition gegenüber Laserdruckeremissionen vermehrt Beschwerden angaben oder bei den untersuchten Parametern abweichend reagierten.

Dieser fand an einem separaten Untersuchungstag vor dem Voruntersuchungstag statt, an dem die Probanden in die Messabläufe eingewiesen wurden. Etwa 19-25% [88] der

deutschen Bevölkerung weisen ein überempfindliches Bronchialsystem auf, indem sie nicht auf spezifische Allergene, sondern vor allem auf unspezifische Reize wie etwa kalte oder trockene Luft mit einer Bronchokonstriktion reagiert. Die individuelle Feststellung einer Überempfindlichkeit erfolgt allerdings mittels des Provokationstests unabhängig von der Anamnese. Der Methacholintest simuliert auf pharmakologische Weise die Einwirkung eines unspezifischen Reizes auf das Bronchialsystem. Methacholin (MCH) ist ein synthetischer Cholinester, der als nichtselektiver Rezeptoragonist wirkt und für den Test auf bronchiale Hyperreagibilität hervorragend geeignet ist [89-91].

Die Substanz wird routinemäßig in der Diagnostik von Atemwegsbeschwerden eingesetzt. Bei Vorhandensein eines hyperreagiblen Bronchialsystems führt die Inhalation des Methacholins zu einer Bronchienverengung mit damit einhergehender Schweratmigkeit, Engegefühl in der Brust und Hustenreiz. Durch ständige Überwachung des Atemwegswiderstandes im Bodyplethysmographen sowie mittels Spirometrie kann die den Test beaufsichtigende Person jedoch die Reaktion erfassen, auf eine Verschlechterung der Lungenfunktion des Probanden reagieren, den Test gegebenenfalls abbrechen und der Atemnot durch inhalative Verabreichung eines Bronchodilatators entgegenwirken. Dabei tritt binnen Minuten eine vollständige Erholung ein. Der Proband konnte auch bei jeder Art von Unwohlsein den Test vorzeitig beenden. Durch Inhalation einer stufenweise steigenden Dosis von MCH und Messung des Atemwegswiderstandes im Bodyplethysmographen können nicht nur das Vorhandensein einer unspezifischen Hyperreagibilität, sondern auch deren Grad bestimmt werden [92,93].

Zunächst erfolgte eine normale Bodyplethysmographie. Der so gemessene spezifische Atemwegswiderstand durfte für die Durchführung der anschließenden Provokation nicht über 1,5 kPa*s liegen. Während des Methacholintests saß der Proband in der geöffneten Kabine des Bodyplethysmographen. Er atmete während der jeweiligen Inhalationsphasen in Ruheatmung durch ein Mundstück, das an die Verneblerapparatur angeschlossen war. Zur Kontrolle wurde zunächst 0,9%ige vernebelte NaCl-Lösung inhaliert und daraufhin der Atemwegswiderstand gemessen. Danach erhielt der Proband schrittweise steigende Dosen von Methacholin. Zu Beginn jeder Einatmung wurde eine definierte Menge von 3,2%igem Methacholinchlorid vernebelt und vom Probanden inhaliert [94]. Die Inhalation wurde spätestens dann beendet, wenn der spezifische Atemwegswiderstand sich verdoppelt hatte und zugleich mindestens 2 kPa*s betrug. Der Proband hatte inklusive der NaCl-Kontrolle maximal sechs Inhalationsgänge absolvieren, auf die jeweils die Messung im Bodyplethysmographen folgte. Die Messungen beinhalteten eine Ruheatmungsmessung der Atemschleifen, das Shutter-Manöver und ein forciertes Atemmanöver.

4.2.3.1.6 Wasserstoffperoxid in der Ausatemluft

Die Luft, die bei jedem Atemzug ausgeatmet wird, enthält Partikel, Wasser und Biomoleküle in der Dampf- und/oder Aerosolphase, die aus der Lunge nach außen transportiert werden und zumindest teilweise die Zusammensetzung der Flüssigkeit auf den bronchialen und alveolären Oberflächen widerspiegeln. Unter den zahlreichen Mediatoren und Kenngrößen, die im Prinzip aus dem Kondensat bestimmt werden können, beschränkt sich die vorliegende Arbeit auf Wasserstoffperoxid (H_2O_2), das als Marker für oxidativen Stress gilt, wie er bei entzündlichen Atemwegserkrankungen anzunehmen ist. Beispielsweise beschrieben Horvath et al. [95] eine Erhöhung der H_2O_2 -Konzentration im Atemkondensat auch bei Asthmatikern. Endogen gebildetes H_2O_2 stammt vermutlich vornehmlich aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, aus Alveolarmakrophagen sowie Epithel- und Endothelzellen. Eine Übersicht findet sich bei Loukides et al. [96].

Oxidantien wie das Superoxid-Anion, das Hydroxylradikal sowie Wasserstoffperoxid gehören zu den reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). ROS können direkt Makromoleküle wie Lipide, Proteine und Nukleinsäuren zerstören oder die Membran von Zellorganellen wie Lysosomen und Mitochondrien destabilisieren, dies kann zum Zelltod führen [64].

Die von Druckern abgegebenen Nanopartikel könnten im Prinzip in den Atemwegen oxidativen Stress induzieren, wie das für andere, auch industriell hergestellte Nanopartikel beschrieben ist. Nanopartikel sind aufgrund ihrer hohen spezifischen Oberfläche generell sehr reaktiv; ROS werden zum Teil direkt auf der Oberfläche der Partikel gebildet. Vor allem metallhaltige Partikel können hier als Katalysatoren dienen [64]. Eine Schädigung von Makromolekülen und Zellmembranen durch ROS wurde in vielen Untersuchungen beobachtet. Der Vorher-Nachher-Vergleich der Konzentration von H_2O_2 im Atemkondensat könnte einen Hinweis darauf geben, ob Laserdruckeremissionen in der Lunge eine derartige stressinduzierende Wirkung haben, da die Zusammensetzung des Kondensats von der Zusammensetzung der bronchialen und alveolären Flüssigkeit abhängt. Ein vermehrter Anfall von H_2O_2 in der Lunge sollte zu einem Konzentrationsanstieg von H_2O_2 im Atemkondensat (EBC) führen.

Um das Kondensat zu gewinnen, wurde das Gerät „ECoScreen“ (Jaeger, Höchberg) verwendet. Der Proband atmete 15 Minuten lang über einen Krümmer mit Mundstück durch einen Zweiwege-Ventilblock, der In- und Expiration voneinander trennte. Hinter diesem befand sich ein Sammelrohr, das durch ein Kälteaggregat auf maximal ca. $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt wurde. In diesem Sammelrohr kondensierte die exhalierete Flüssigkeit und schied sich an der Wand des Gefäßes ab. Nach dem Auftauen konnte das Sammelrohr zentrifugiert werden, um die Kondensatflüssigkeit entnehmen zu können. Da Wasserstoffperoxid auch in der Raumluft in erheblichen Mengen vorhanden ist, wurde am Ventilblock ein spezieller Einatemfilter angebracht, der die H_2O_2 -Konzentration in der Einatemluft um ca. 80% senkte [97]. Eine Trennung in einen „frühen“ (präsumtiv bronchialen) und einen „späten“ (präsumtiv alveolären) Anteil der ausgeatmeten Luft erfolgte - wie beim exhalieren NO - auch hier nicht, da man nach den vorliegenden Beobachtungen davon ausgehen muss, dass H_2O_2 - ähnlich NO - hauptsächlich als Gas aus den Bronchien in die Ausatemluft übertritt; dies äußert sich in einer nachgewiesenen Flussabhängigkeit der Konzentration. Im Gegensatz zu NO musste allerdings über die Zyklen der normalen Ausatmung gemittelt werden; eine vielfach wiederholte Ausatmung bei konstanter Ausatemrate, die für die Gewinnung eines ausreichenden Probenvolumens erforderlich gewesen wäre, wäre nicht praktikabel gewesen. In allen Fällen befanden sich die Probanden in Ruhe, so dass tatsächlich eine Ruheatmung anzunehmen war.

Der Probanden durften nicht in das Gerät husten oder niesen, um eine Verunreinigung des

Kondensates zu vermeiden. Außerdem wurden sie angewiesen, mindestens alle 5 Minuten vom Mundstück abzusetzen, um im Mund angesammelten Speichel zu schlucken. Für das verwendete Analyseverfahren wurden ca. 1,6 mL Atemkondensat benötigt. Die Proben wurden schnellstmöglich weiterverarbeitet.

Die Messung ist bekanntermaßen diffizil, da es sich effektiv, d.h. auf die Dampfphase umgerechnet, um Konzentrationen im Sub-ppb-Bereich handelt. Daher wurde in Voruntersuchungen viel Zeit auf die Optimierung der Methode verwandt, sowohl im Vergleich zu bereits früher im Labor verwendeten Verfahren als auch im Vergleich zu in der Literatur angegebenen Verfahren. Nunc™ 96-Well-Platten (Thermo Fisher Scientific Inc.), zeigten in Probemessungen die besten Eigenschaften bezüglich der Leerwerte der Platte im verwendeten Fluoreszenzmessverfahren, so dass die Streuung der Werte möglichst gering gehalten werden konnte. Der quantitative Nachweis von H_2O_2 erfolgte indirekt durch Zugabe eines Enzyms, das einen Farbstoff unter Verbrauch von H_2O_2 umsetzt. Durch nachfolgende Messung der Wellenlänge der Probe konnte auf den Gehalt von H_2O_2 im Exhalat geschlossen werden.

Als Enzym wurden 3 μL Peroxidaselösung (aus Peroxidase grade I from horse radish, Nr. 10108090001, Roche, Mannheim) und als Farbstoff 10 μL 92-mmolare p-Hydroxyphenyllessigsäure-(pHPA-) Lösung (Nr. 03213PH-089, Aldrich, Steinheim) verwendet.

Zugegeben wurden jeweils 150 μL H_2O bzw. EBC im Doppelansatz. Für die H_2O -Zugabe wurde Emsure® Wasser zur Analyse (Merck, Darmstadt) verwendet. Die Eigenschaften des Wassers wurden in Vorversuchen überprüft, da sie sich als kritisch für die Werte herausstellten. Für die Anwendung war neben einer möglichst geringen basalen H_2O_2 -Konzentration auch entscheidend, dass bei der Entnahme aus dem Gefäß das Wasser nicht verunreinigt wurde. Besonders die Kontamination mit H_2O_2 aus der Raumluft galt es zu vermeiden. Als praktikables System erwies sich das in Cubitainer abgefüllte Laborwasser, das mittels Zapfhahn aus einem Beutel entnommen wird, der durch einen Karton geschützt ist. Im Beutel herrscht Vakuum, das heißt Raumluft wird bei korrekter Handhabung nicht eingesogen. Merck Emsure® wies zwar eine höhere basale H_2O_2 -Konzentration auf als Wasser von AnalaR Normapur®, die Abpackung im Vakuum-Cubitainer war jedoch das entscheidende Auswahlkriterium für Merck Emsure®-Wasser. Für AnalaR Normapur® ist lediglich ein starrer Cubitainer erhältlich, der zum Druckausgleich Raumluft einsaugt. Der zusätzliche Doppelansatz von Laborwasser mit den Standards auf jeder Mikrowellplatte ermöglichte eine Überprüfung der Standard-Konzentrationen.

Wasserstoffperoxid wurde in vier Verdünnungen zwischen 4 und 16 μmol im Rahmen einer Standardaddition zugegeben. Anschließend wurde der Inhalt der einzelnen Wells durchmischt. Die Messung der Wellenlänge der Proben erfolgt in einem Fluoreszenzreader der Firma Thermo Scientific (Varioskan Flash, Waltham). Nach Ausgabe der gemessenen Werte wurde der durchschnittliche Leerwert der Wells abgezogen. Danach wurden die Werte in einem Diagramm gegen die zugehörigen Konzentrationen der Standardlösung aufgetragen. Teilte man den Achsenabschnitt durch die Steigung, so erhielt man die absolute Konzentration in pmol . Teilte man den Wert durch die Probenmenge (150 μL), so erhielt man den Gehalt an H_2O_2 in μmol .

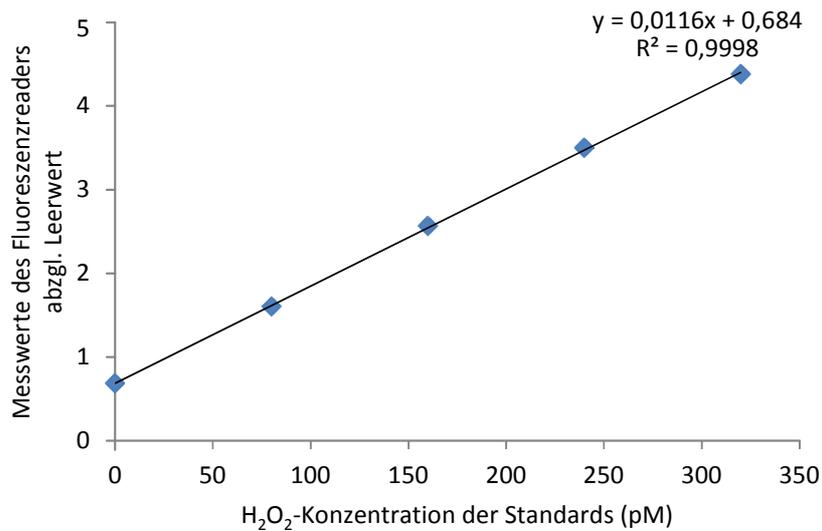
Da sich der Studienort am Campus Großhadern befand, wurden die Mikrowellplatten für den Transport zum Messgerät am Campus Innenstadt luftdicht abgeklebt in Kühlboxen der Firma Biocision gelagert (Abbildung 19). Diese garantierten durch einen vorgekühlten Akku für bis zu 10 Stunden eine Temperatur von 4 °C. Zum Abkleben wurden PE-Adhäsiv-Folien der Firma Kisker Biotech verwendet. Diese verhinderten Verdunstung und Kontamination. Die

Folien wurden zuvor auf ihre inerten Eigenschaften und ihre unproblematische Handhabbarkeit hin überprüft.

Ein Beispiel der Analyse gibt Abbildung 20.



Abb. 19: Transport-Box für Mikrowell-Platten



Steigung	0,0116
Achsenabschnitt	0,6840
Absolute Konzentration in pmol	58,8855
H ₂ O ₂ -Konzentration in µmol/µL	0,3926

Abb. 20: Beispiel der Bestimmung des H₂O₂-Gehaltes im Atemkondensat; Proband DKEBET15.0

4.2.3.1.7 Entzündungsmarker in Blut und Nasensekret

Bei der Voruntersuchung sowie vor und nach jeder Exposition wurde den Probanden Blut entnommen. Aliquots des Serums wurden in Mikroröhren der Firma Sarstedt gefüllt und bei -20 °C eingefroren. Die Mikroröhren wiesen Biosphere-Qualität®, also höchste biologische Reinheit auf.

Ebenso wurden den Probanden bei jedem Untersuchungsdurchlauf Baumwoll-Wattepads in den mittleren Nasengang eingelegt. Diese saugten während der 15-minütigen Verweilzeit die von der Nasenschleimhaut gebildete Flüssigkeit auf. Durch Zentrifugation in speziell konzipierten Sammelröhren konnte dieses Sekret gewonnen werden. Je nach Feuchtigkeitsgrad der Schleimhäute mussten die Wattepads zwischen ein- und sechsmal eingelegt werden. Die Flüssigkeit wurde ebenfalls in Mikroröhren mit Biosphere-Qualität® gefüllt und bei -20 °C asserviert.

Sowohl Serum also auch Nasensekret wurden auf die Konzentrationen von Zytokinen untersucht. Zytokine sind Signalstoffe der zellulären Kommunikation (Übersicht z.B. in [98]). Sie regulieren Wachstum, Differenzierung und Aktivierung von Zellen. Im Folgenden können nur einige Stichworte zur Charakterisierung dieser Mediatoren genannt werden. Man unterscheidet folgende Hauptgruppen:

- Interleukine
- Interferone
- Tumornekrosefaktoren
- Chemokine
- Koloniestimulierende Faktoren (CSF)
- Andere

Interleukine werden von Leukozyten produziert. Sie führen zur Reifung oder Aktivierung von Immunzellen. Interferone besitzen eine antivirale, teils auch eine antitumorale Wirkung. Tumornekrosefaktoren führen zu lokalen Entzündungsreaktionen und erhöhen die vaskuläre Permeabilität, um das Austreten von Zellen, Protein und Flüssigkeit zu ermöglichen. Der Name rührt daher, dass Tumornekrosefaktoren unter anderem dazu in der Lage sind, Tumorzellen abzutöten. Die Aufgabe der Chemokine ist die Chemotaxis und Aktivierung von Leukozyten. Koloniestimulierende Faktoren sind Wachstumsfaktoren und werden nach ihrer Zielpopulation benannt.

Aufgrund der Vermutung, dass die inhalierten Nanopartikel eine Entzündungsreaktion im Organismus auslösen könnten, wurden folgende sieben Zytokine ausgewählt, die diesem Pathomechanismus entsprechen: Interleukin 1 β (IL-1 β), Interleukin 5 (IL-5), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF), Interferon gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α). In die Auswahl gingen auch Vorerfahrungen zur Nachweisbarkeit aus der Pilotstudie ein, in der ebenfalls ein Panel von Entzündungsmediatoren gemessen worden war.

IL-1 β wird vor allem in Makrophagen und Blut-Monozyten produziert, ist ein pro-inflammatorisches Zytokin und führt nach Ausschüttung unter anderem zu Fieber und einer Akute-Phase-Reaktion. Es triggert die Ausschüttung von IL-6 [99].

IL-5 spielt eine maßgebliche Rolle bei der Bildung, Reifung und Rekrutierung von eosinophilen Granulozyten und somit in der Pathogenese eosinophiler Entzündungen [100].

Die Funktionen von IL-6 sind vielfältig. Unter anderem induziert es die Synthese von Akute-Phase-Proteinen, führt zur Differenzierung von B-Zellen in Immunglobulin-seziernde Zellen und stimuliert die Hämatopoese [101]. Außerdem wurde beobachtet, dass IL-6 die Osteoklastenbildung fördert und so den Knochenabbau beeinflusst [102]. Erhöhte IL-6-Werte im Serum treten bei allen Entzündungsreaktionen auf, z.B. Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Gewebsschäden oder Infektionen. IL-6 ist also ein relativ unspezifischer Marker.

Das Chemokin IL-8 wird von Phagozyten und Gewebszellen nach Infektionen oder anderen Stimuli freigesetzt. Es bewirkt eine chemotaktische Einwanderung von neutrophilen Granulozyten aus dem Blut in das betroffene Gewebe und die Freisetzung von Enzymen aus deren Granula [103].

GM-CSF stimuliert die Differenzierung von hämatopoetischen Vorläuferzellen zu Granulozyten und Makrophagen und beeinflusst die Eigenschaften reifer Entzündungszellen wie deren Überlebenszeit und Phagozytose-Aktivität [104].

IFN γ hat eine aktivierende Wirkung auf Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Diese werden beispielsweise zur Phagozytose und Produktion bakteriziden Stickstoffmonoxids angeregt [105].

Zu den Aufgaben von TNF α , einem pro-inflammatorischen Protein, das unter anderem Fieber, Knochenabbau und Anämie verursachen kann, gehören auch die Aktivierung von Granulozyten und T-Zellen, die Rekrutierung von Entzündungszellen im Gewebe und die Aktivierung der Gerinnung [106].

Die Analyse der Proben erfolgte mit einem Bio-Plex Pro™ Assay (Bio-Rad Laboratories, Inc.) nach dem Prinzip eines Sandwich-ELISA (Abbildung 21). Kovalent an magnetische Mikrokugeln gebundene Antikörper interagieren mit der Probe, die den gesuchten Biomarker enthält. Waschgänge entfernen Protein, welches nicht an die Antikörper gebunden wurde. Danach werden mit Biotin markierte Antikörper hinzugefügt, so dass ein Sandwich-Komplex entsteht. Der endgültige Detektionskomplex entsteht sodann durch Zugabe von Streptavidin. Phycoerythrin (PE) ist der fluoreszierende Indikator, welcher nach Anregung durch einen Laser ein Signal generiert.

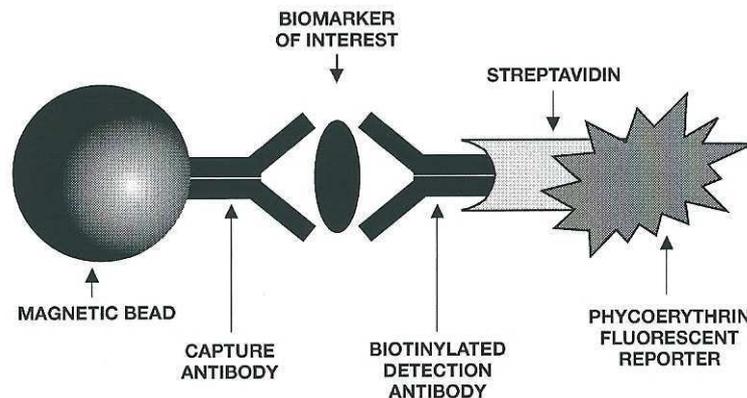


Abb. 21: Bio-Plex Immunassay [107].

Zur Analyse wurde ein Bio-Plex Reader eingesetzt. Dieser arbeitet mit zwei verschiedenen Lasern, von denen einer der Substanzklassifikation und der andere der Anregung von PE dient. Die Konzentration des Biomarkers, der an jede Mikrokugel gebunden ist, ist proportional zur medianen Intensität der Fluoreszenz [107].

Bei drei Probanden war wegen ungenügender Probenmenge des Nasensekrets eine vollständige Analyse aller Vorher-Nachher-Werte nicht möglich.

4.2.3.1.8 ECP und Gesamt-IgE im Blut

Neben oben genannten, primär wissenschaftlich verwendeten Entzündungsmarkern wurden die Serum-Proben auch auf Substanzen hin untersucht, die in der Allergiediagnostik routinemäßig bestimmt werden.

Das von eosinophilen Granulozyten gebildete Eosinophile Kationische Protein (ECP) korreliert mit dem Grad der Entzündungsreaktion beim Asthma bronchiale und kann zu dessen Verlaufskontrolle verwendet werden. Deshalb ist dieser Parameter interessant für die Charakterisierung der Probanden, besonders in der Gruppe der Asthma-Probanden, da diese während des Untersuchungszeitraums klinisch stabil sein mussten. Allerdings ist die Konzentration von ECP auch darüber hinaus ein möglicher Marker einer zellulären Aktivierung.

Eosinophile Granulozyten sind gewebeständige Zellen. Nur ein sehr geringer Anteil zirkuliert im Blut (z.B. [108]). IL-5 stimuliert ihre Bildung und Reifung im Knochenmark. Die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF α bewirken eine Freisetzung der eosinophilen Granulozyten aus dem Knochenmark. Am Wirkungsort angekommen, werden sie durch Chemokine und Zytokine für die Stimulation durch Antigen sensibilisiert, wodurch sie unter anderem mehr IgE-Rezeptoren

exprimieren (Übersicht z.B. in [109]). Die in den Granula enthaltenen Enzyme, basischen Proteine und pro-inflammatorischen Mediatoren werden nach Aktivierung durch die Komplementfragmente C3a und C5a freigesetzt. Für die Analyse von Serumproben ist wichtig, dass ECP im Rahmen der Blutgerinnung aus voraktivierten Eosinophilen freigesetzt wird [110].

Die von B-Lymphozyten gebildeten Antikörper vom Typ IgE sind für allergische Reaktionen vom Typ I (Soforttyp) verantwortlich. Zu diesen Reaktionen gehören beispielsweise Heuschnupfen und Asthma. Die Bestimmung des Gesamt-IgE-Spiegels dient vor allem dem Monitoring des allergischen Geschehens bei entsprechenden Probanden.

Die Serumproben wurden für die Analyse auf Raumtemperatur gebracht. Darauf folgten bei der verwendeten ImmunoCAP-Technologie 4 Reaktionsschritte:

1. Serum-Inkubation: während der 30-minütigen Inkubation mit IgE- bzw. ECP-Antikörpern bei 37 °C kommt es zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen mit den Patientenproben; im darauffolgenden Waschschrift wurden nicht spezifisch gebundene Serum-Antikörper eliminiert.
2. Konjugat-Inkubation: während einer weiteren 24-minütigen Inkubation mit enzymmarkierten Antikörpern kommt es zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen; der folgende Waschschrift entfernte nicht spezifisch gebundene Konjugat-Antikörper.
3. Substrat-Inkubation: durch Zugabe einer Entwicklerlösung kommt es zur Substratumsetzung
4. Stopp-Reaktion: Stopp der Substrat-Umsetzung durch Zugabe einer Stopp-Lösung

Darauf folgte die Messung der Fluoreszenz.

Zusätzlich wurde in Serumproben die Konzentration von 8-OHdG (8-Hydroxydesoxyguanosin) als möglichem Marker des oxidativen Stresses gemessen. Die Bestimmung erfolgte mittels des Highly Sensitive 8-OHdG Check ELISA-Kits (Japan Institute for the Control of Aging, JICA) entsprechend den Vorgaben des Herstellers in „triple assays“ nach Ultrafiltration. Die Messwerte lagen in dem für Gesunde angegebenen Bereich von 0,1-0,3 ng/mL.

4.2.3.1.9 Elektrokardiogramm

Während der Voruntersuchung und der Expositionstermine wurde ein Langzeit-EKG mit spezieller 7-poliger Ableitung aufgezeichnet. Das Aufzeichnungsgerät der Firma Schiller Medilog®, Ottobrunn, wurde mittels Gummiband um die Taille getragen und die Daten auf einer SD-Karte gespeichert. Das während der Voruntersuchung aufgezeichnete EKG diente vor allem dem Ausschluss schwerer Herzrhythmusstörungen und der Anpassung der Ableitungspunkte.

Die Auswertung der EKG-Protokolle aus den Expositionssitzungen zielt auf spezielle Parameter ab. Im Fokus des Interesses steht die Herzratenvariabilität. Untersuchungen mit dem sogenannten Langendorff-Herzen, einem außerhalb des Körpers autonom schlagenden Schweineherzen, zeigten, dass nach Instillation von Nanopartikel-haltigen Lösungen die Herzfrequenz anstieg und Arrhythmien, ein Anstieg des koronaren Flows, ST-Hebungen und AV-Blocks zu beobachten waren [68].

Die EKG-Auswertung mittels Computeranalyse erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt am Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und ist nicht Bestandteil des Forschungsantrages bei der DGUV.

4.2.3.2 Kognitive Leistungstests

Kognitive Funktionen, bei denen überhaupt kurzfristig, d.h. im Rahmen einer kurzen Exposition, Veränderungen erwartet werden können, sind Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Kurzzeitgedächtnis und Psychomotorik. Zur Erfassung dieser Bereiche wurden etablierte und international anerkannte Instrumente eingesetzt, die nur relativ wenig Zeit in Anspruch nehmen und für die speziellen Anforderungen der Untersuchung adaptiert wurden.

Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit könnten im Prinzip einerseits aufgrund von systemischen Effekten der Druckeremissionen auftreten, andererseits psychosomatischen Ursprungs sein. Als eher unwahrscheinlich können kurzfristige neurotoxische Effekte der Nanopartikel gelten. Alle Tests wurden zur optimalen Anpassung an die Erhebungssituation in der Expositionskammer in eine computergestützte Testbatterie integriert.

Da es für manche Tests Übungseffekte gibt, fand ein Testdurchlauf bereits am Voruntersuchungstag statt. Die Probanden waren folglich mit der Aufgabenstellung bereits vertraut. Von jedem Test wurden Parallelformen eingesetzt, um Lerneffekte zu minimieren.

4.2.3.2.1 Aufmerksamkeits- und Belastungstest

Dieser Test wurde von Brickenkamp entwickelt [111]. Es handelt sich um einen Durchstreichtest, der die Konzentration nach dem Prinzip „attention to detail“ überprüft. Die erste Auflage des Tests, der auch als d2-Test bezeichnet wird, erschien 1962. Er wurde in den folgenden Jahren hauptsächlich zur Beurteilung der Kraftfahreignung von Personen eingesetzt.

Der Proband hat die Aufgabe, in einer Reihe mit den Buchstaben p und d nur diese anzukreuzen, die um sich herum zwei vertikale Striche aufweisen. Er hat zwanzig Sekunden Zeit für eine Zeile, die optisch hervorgehoben wird und soll immer von links nach rechts vorgehen. Nach Ablauf der Zeit springt das Computerprogramm automatisch zur nächsten Zeile, mit der der Proband ohne Zögern fortfahren soll. Der Test umfasst 14 Zeilen mit 47 Buchstaben. Der Proband wurde darauf hingewiesen, so schnell wie möglich, aber auch ohne Fehler zu arbeiten. Dies bedeutete, dass sowohl Arbeitstempo als auch Sorgfalt überprüft wurden.

Die Testdurchführung erfordert durch die Konzentration auf einen bestimmten Stimulus ein hohes Maß an selektiver Aufmerksamkeit unter Zeitdruck. „Dieses Grundmuster für selektive Aufmerksamkeit kann vereinfacht so beschrieben werden: Probanden werden mit einer Kette ähnlicher visueller Stimuli konfrontiert, die nach vorgegebenen Regeln als handlungsrelevant und oder handlungsirrelevant identifiziert werden müssen. Auf handlungsrelevante Stimuli (hier: d mit zwei Strichen) ist möglichst schnell und fehlerlos in bestimmter Weise (hier: durchstreichen) zu reagieren, während auf handlungsirrelevante Stimuli nicht reagiert werden darf. Ein Proband muss also bei Durchführung eines Verfahrens, das selektive Aufmerksamkeit zu prüfen vorgibt, sein Wahrnehmungsfeld nach Kriterien der Handlungsrelevanz strukturieren. Dabei sind handlungsrelevante Stimuli zu beachten und durch adäquate

Reaktionen zu beantworten, während handlungsirrelevante Stimuli quasi unbeachtet bleiben...“ [111].

Der Test erfüllt die Kriterien psychometrischer Güte sehr gut, kann über einen großen Altersbereich von Probanden eingesetzt werden und hat sich bei einer Fülle unterschiedlichster medizinischer und psychologischer Fragestellungen bewährt [112-115].

4.2.3.2.2 Benton-Test

Der Benton-Test, dessen erste Form 1945 von Benton [116] entwickelt wurde, ist ein Test zur Detektion von Schwächen im Bereich des unmittelbaren Gedächtnisses für visuell-räumliche Stimuli. In der verwendeten Wahlform (Form M) wird dem Probanden für 10 Sekunden eine Stimuluskarte mit einfachen geometrischen Abbildungen gezeigt, die er sich genau einprägen muss. Danach wählt der Proband aus vier ähnlichen Abbildungen diejenige aus, die der vorher gesehenen entspricht [116].

Ausgewertet wurde die Anzahl der richtigen Lösungen. Wie bei anderen Tests zu kognitiven Leistungsfähigkeit ist auch im Benton-Test eine Abnahme der Leistung jenseits der fünfzigsten Dekade zu beobachten. Zudem kann es sein, dass rein zufällig die richtige Lösung gewählt wird. „In 92 von 100 Fällen wählt ein Proband, der rein nach dem Zufallsprinzip vorgeht, mindestens zwei oder mehr richtige Lösungen“. Erreicht ein Proband eine oder weniger richtige Lösungen, so kann dies beispielsweise auf Simulation zurückzuführen sein [116].

Auch dieser Test weist eine hohe Testgüte auf, kann über einen breiten Altersbereich eingesetzt werden und war mit etwa 5 Minuten Durchführungsdauer keine große Belastung für die Studienteilnehmer. Aktuelle Daten zum Benton-Test finden sich z.B. in [117-119]. Die Testergebnisse können Aufschluss darüber geben, ob das Kurzzeitgedächtnis der Probanden beeinträchtigt ist.

4.2.3.2.3 Labyrinth-Test

Im Labyrinth-Test [120] wird die psychomotorische Leistungsfähigkeit, insbesondere feinmotorische Hand-Auge-Koordination überprüft. Der Proband hat die Aufgabe, am Computer den Weg zwischen zwei Punkten in einem Labyrinth zu finden. Hierzu klickt er mit der Computermaus einen kleinen Punkt im Startfeld an, hält die linke Maustaste gedrückt und zieht den Punkt in die gewünschte Richtung. Es zählen sowohl Schnelligkeit als auch Genauigkeit der Steuerung der Computermaus. Stößt der Proband an eine der eingezeichneten Wände, so verliert der Mauszeiger den Kontakt zum Punkt und dieser muss erneut angeklickt werden. Den Probanden werden jeweils vor und nach Exposition sowie am Voruntersuchungstag zwei Labyrinthe vorgelegt. Alle Labyrinthe hatten eine identische Zellzahl und die gleiche Anzahl Zellen, die bis zum Ziel zu durchfahren waren.

Die Auswertung erfasst, ob der Proband das Ziel in der vorgegebenen Zeit erreicht hatte, wie viel Zeit benötigt wurde und wie häufig er abgesetzt oder die Wände berührt hatte. Es gibt verschiedene Auswertungsparameter:

- Lösung = Erreichen des Ziels in Zeit
- Schnelligkeit = tatsächlich benötigte Zeit
- Flüssigkeit = Häufigkeit des Absetzens
- Genauigkeit = Häufigkeit des Anstoßens

Labyrinthtests sind eine etablierte Gruppe von Verfahren (vgl. z.B. [121]). Es gibt eine große Anzahl von Labyrinthtests, die zum Teil sehr unterschiedliche Schwerpunkte haben (von der Eignungsdiagnostik für Hubschrauberpiloten bis zur Erfassung psychomotorischer Einschränkungen bei Vorerkrankten (siehe [122, 123]). Aufgrund dieser Fülle und der häufig sehr aufwändigen technischen Voraussetzungen wurde für diesen Leistungsbereich ein eigener Labyrinth-Test programmiert, der mit einer Durchführungszeit von 3 Minuten pro Labyrinth und zwei Labyrinth pro Durchgang ebenfalls eine effiziente Erfassung ermöglichte (Abbildung 22).

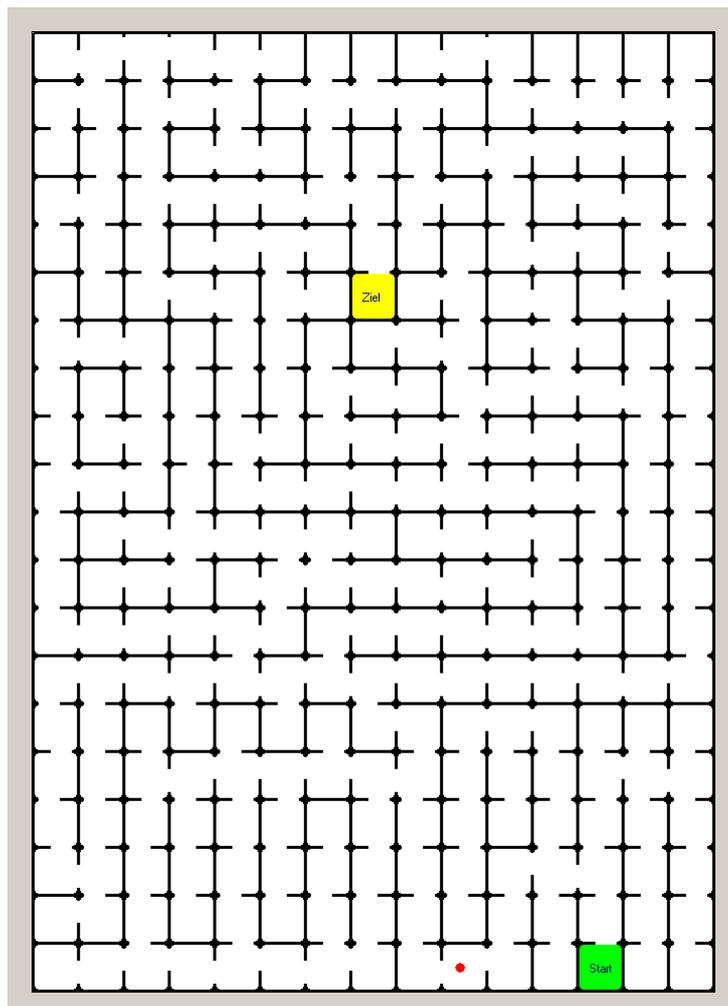


Abb. 22: Labyrinth-Test. Der Proband musste den roten Punkt anklicken und vom Start zum Ziel ziehen.

4.2.4 Fragebögen

Die klinischen und psychologischen Untersuchungen wurden durch Fragebögen ergänzt. Diese sollten unter anderem dem Probanden die Möglichkeit geben, subjektiv empfundene Beschwerden zu schildern und zu quantifizieren; dies diente als Kontrollvariable zur Absicherung von Effekten. Auch der bisherige Umgang mit Druckern und Kopierern, die Geruchssensitivität, Affektivität sowie Vorerkrankungen wurden zu Beginn der Studie erfasst.

4.2.4.1 Druckerkontakt

Die Probanden wurden gebeten, am Voruntersuchungstag einen hierfür eigens entworfenen elfseitigen Fragebogen auszufüllen, um eine genaue Übersicht über ihren bisherigen Gebrauch von Laserdruckern und -kopierern zu erhalten. Dieser erfasste die aktuelle Situation und jeglichen Kontakt mit den Geräten in der Vergangenheit. Der Fragebogen ist im Anhang dokumentiert.

4.2.4.2 Vorerkrankungen und Rauchen

Am Voruntersuchungstag erfolgte eine ausführliche Anamneseerhebung. Die Probanden wurden mit Hilfe eines eigens entworfenen Fragebogens zu chronischen Erkrankungen, Allergien und Medikamenteneinnahme, sowie spezifisch zu Lungenerkrankungen und Herzbeschwerden befragt. Daran schloss sich eine Befragung zum Rauchverhalten der Probanden und in ihrem Lebensumfeld an.

Bei jedem Expositionstermin wurden die Daten zu Erkrankungen und eingenommenen Medikamenten sowie zu Allergiesymptomen, Atemwegsinfekten und Herzbeschwerden aktualisiert.

4.2.4.3 CAUS und PANAS

Das Probandenkollektiv der Betroffenen steht im besonderen Fokus dieser Studie, da diese Personengruppe im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung eine besondere Sensitivität gegenüber Druckeremissionen beschreibt. Neben einer körperlichen Prädisposition für die Ausprägung von Symptomen dürfen auch andere Faktoren, vor allem solche der empfundenen Sensitivität gegenüber Reizen, nicht außer Acht gelassen werden.

Kieswetter et al. [124] entwickelten die Skala „Chemische Geruchssensitivität“ zur Einordnung von Personen in die Gruppe derer mit selbstberichteter Multipler Chemischer Sensitivität (sMCS). Der Proband musste für jeden der acht abgefragten Inhalte ankreuzen, inwiefern er auf ihn zutraf. Die Inhalte umfassten Umweltnoxen (Farbe und Lacke, Rauchabgase, Reinigungsmittel, Sprays) und damit verbundene Unverträglichkeitsreaktionen (Atemnot, Schwindel, Übelkeit). Der Fragebogen wurde einmalig am Voruntersuchungstag vorgelegt. Er ist im Anhang dokumentiert.

Der PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) nach Watson et al. [125] ist eine Adjektivliste, in der der Proband ankreuzen musste, wie sehr jedes Adjektiv im Zeitraum der letzten zwölf Monate auf ihn zutraf. Die Skala reicht von „ganz wenig oder überhaupt nicht“ bis „äußerst“. Der Fragebogen umfasst zwanzig Adjektive und lässt Aussagen über die Stimmungslage des Probanden zu; er befindet sich zur Dokumentation im Anhang.

4.2.4.4 Symptomskalen

Vor und nach jedem Aufenthalt in der Expositions-kammer wurde den Versuchspersonen eine Symptomliste mit sechzehn Analogskalen zu Allgemein-, Haut- und Atemwegssymptomen vorgelegt. Die Probanden wurden gebeten, für jedes Symptom an der Stelle der zehn Zentimeter langen visuellen Analog-Skala eine Markierung zu setzen, die den aktuellen Zustand widerspiegelt. Die Skala reichte von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“. Ein solcher Fragebogen wurde beispielsweise von Schnuch et al. [126] in einer experimentellen Duftstoff-Expositionsstudie eingesetzt; er findet sich zur Dokumentation im Anhang.

4.2.4.5 Wohlbefinden in der Kammer

Zusätzlich zu den Symptomskalen wurden den Probanden nach jedem Aufenthalt in der Expositionskammer drei weitere visuelle Analogskalen mit den Überschriften „Wie war Ihr Wohlbefinden in der Kammer?“, „Wie stark haben Sie einen Geruch in der Kammer wahrgenommen?“ und „Wie sehr haben Sie sich durch einen Geruch in der Kammer belästigt gefühlt“ vorgelegt. Während der Studiendurchführung wurde beschlossen, nach den Expositionen auch die Frage „Wie sehr haben Sie sich durch die Druckeraktivität in der Kammer insgesamt beeinträchtigt gefühlt?“ anzuhängen. Diese Fragen wurden gewählt, da sie einen Hinweis darauf liefern können, ob Probanden sich subjektiv durch den HE mehr beeinträchtigt fühlten, also ein Unterschied zwischen den Expositionen empfunden wurde.

In einem freien Kommentarfeld war es den Probanden ferner möglich, besondere Vorkommnisse oder Eindrücke während des Aufenthalts in der Kammer zu schildern.

4.2.5 **Zeitprotokoll**

Die standardisierte Reihenfolge der Untersuchungen ist aus Tabelle 7 zu ersehen. Jeder Proband wurde um 10:00 Uhr einbestellt, um circadiane Effekte zu vermeiden. Es ist bekannt, dass Lungenfunktionsparameter einer circadianen Rhythmik unterliegen, die allerdings nur bei Asthmatikern ein merkliches Ausmaß erreichen können.

Für jeden Probanden wurde ein sekundengenaues individuelles Zeitprotokoll per Laptop aufgezeichnet. Dazu wurden mittels eines Skripts (unter Verwendung der freien Software „AutoHotkey“) bestimmten Tasten definierte Eingaben mit Uhrzeit zugeordnet. (Abbildung 23). In einer Excel-Tabelle wurden alle Aktionen des Probanden mit zugehöriger Uhrzeit gelistet. Dies ist vor allem zur Auswertung des Langzeit-EKGs hilfreich.

Tabelle 7: Ablauf der beiden Expositionen gegenüber den Laserdruckeremissionen

	Proband	Untersucher
Vorbereitung		Einlaufen und Kalibration der Messgeräte, Überprüfung der Uhrzeit, Vorbereitung der Drucker
	10:00 Uhr: Abholung des Probanden Anamnese, Blutdruckmessung, Anlegen des EKGs	
		Start Klimaanlage Kammer
Voruntersuchung	Exhalierendes CO NO-Kalibration und -Messung bei 4 Flussraten CO- und NO-Diffusionskapazität Bodyplethysmographie Atemkondensat-Sammlung 10-minütige Ruhezeit Einlegen der Nasenwatte Blutentnahme Entfernen der Nasenwatte Fragebogen zu Symptomen Toilettenbesuch	Kondensataufbereitung
		Stopp Klimaanlage Kammer
Exposition	Betreten der Kammer 1. Testreihe Computertests Druckeraktivität für 75 Minuten, nach 50 Minuten 5-minütige Ruhezeit 2. Testreihe Computertests Verlassen der Kammer	Probenaufbereitung
Nachuntersuchung	Fragebogen Symptome + Zusatzfragen Wohlbefinden evtl. Toilettenbesuch Exhalierendes CO NO-Kalibration und -Messung bei 4 Flussraten CO- und NO-Diffusionskapazität Bodyplethysmographie Atemkondensat-Sammlung 10-minütige Ruhezeit Einlegen der Nasenwatte Blutentnahme Entfernen der Nasenwatte	Start Klimaanlage Kammer
		Auslesen von Expositionsdaten (Grimm)
		Kondensataufbereitung
Nachbereitung		Vorbereitung der Drucker für nächsten Termin
		Probenaufbereitung
		Transport der Mikrowell-Platten zum Lesegerät
		Bestimmung der H ₂ O ₂ -Werte im Atemkondensat



Abb. 23: Dokumentations-Laptop mit Eingabebefehlen. Der grüne und rote Punkt bezeichnen Beginn und Ende der jeweiligen Probandenaktion

4.2.6 Probandenanweisung

Die Probanden wurden vor dem Beginn des Aufenthalts gebeten, noch einmal zur Toilette zu gehen. Außerdem sollten sie sich nach dem Zwiebelprinzip kleiden, um gegebenenfalls Kleidungsstücke ab- oder anzulegen - je nach persönlichem Empfinden. Für die Bearbeitung der Computeraufgaben sollten die Probanden bei Bedarf ihre Brille mitnehmen.

Der Proband sollte nach Betreten der Expositions-kammer den Bürostuhl am zugewiesenen Platz passend einstellen und sodann mit den Computeraufgaben (Vorher-Tests) beginnen (Abbildung 24). Danach startete das Druckprogramm und der Proband konnte sich mit den zur Verfügung gestellten Büchern beschäftigen. Das Angebot umfasste nur solche Bücher, die nicht mehr druckfrisch waren (aufgrund eventuellen Geruchs) und die den Probanden nicht zu sehr fesseln oder geistig beanspruchen sollten. Die Literaturliste befindet sich im Anhang.

Nach 50 Minuten wurde der Proband angewiesen, sich im Stuhl zurückzulehnen und für 5 Minuten die Augen zu schließen. Dies diente zur störungsfreien Aufzeichnung der EKG-Ableitungen. Danach konnte sich der Proband noch einmal für 20 Minuten der Lektüre

widmen, bis das Druckprogramm beendet war. Sodann wurde er aufgefordert, mit dem zweiten Teil der Computeraufgaben (Nachher-Tests) fortzufahren.

Während des Aufenthalts konnten die Probanden nach Belieben Wasser trinken.



Abb. 24: Sitzplatz des Probanden mit Ansaugschlauch für die Ultrafeinpartikelmessung, Sonden für das Klimamonitoring und Messgerät für Partikel im μm -Bereich (Grimm 1.108)

5. Ergebnisse

5.1 Parameter während der Drucker-Expositionen

5.1.1 Klimabedingungen

Die Klimadaten Temperatur, relative Luftfeuchte und Strömungsgeschwindigkeit wurden während der gesamten Untersuchung, d.h. vor, während und nach jeder Exposition aufgezeichnet. Die Grafiken in Abbildung 25 zeigen die Temperatur- und Feuchteverläufe, die während aller Expositionen in den erwarteten Bereichen blieben.

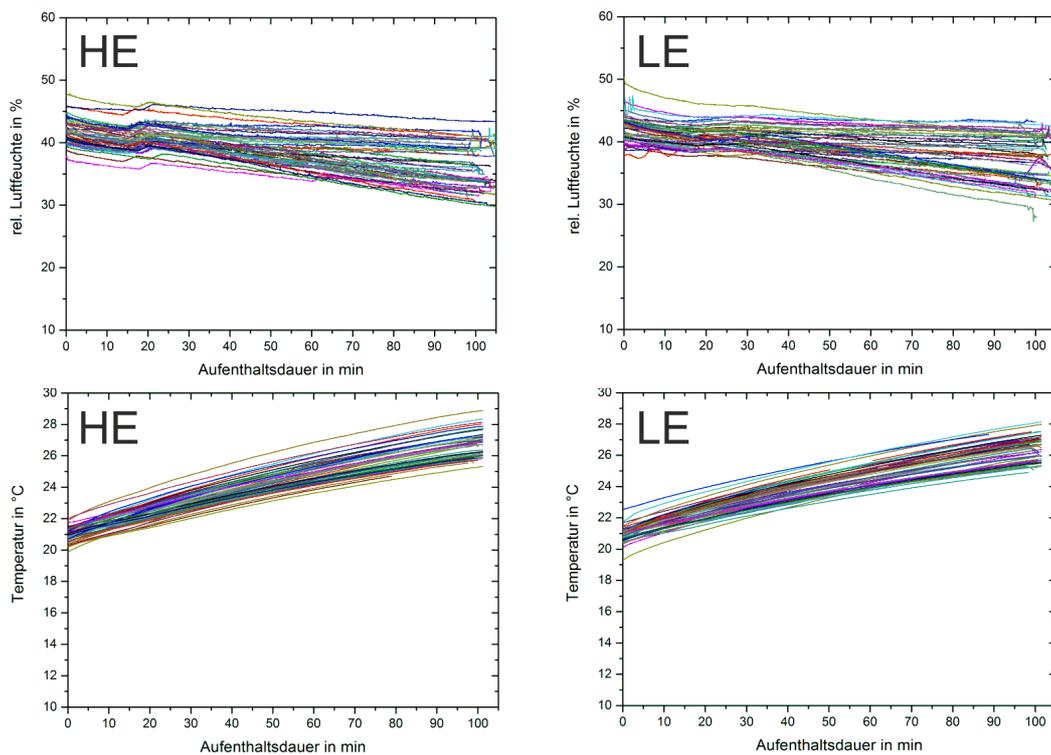


Abb. 25: Verlauf von relativer Luftfeuchte und Temperatur während der Aufenthaltsdauer bei den High (links) und den Low Emitter-Expositionen (rechts)

5.1.2 Monitoring und Validierung der Partikelexpositionen

5.1.2.1 Vergleich der High Emitter-Expositionen und statistische Auswertung

Die Reproduzierbarkeit der Expositionen wurde anhand des Expositionsparameters M (siehe Formel im Methodenteil) analysiert, der in Abbildung 26 für alle 52 durchgeführten High Emitter-Expositionen, aufgeschlüsselt nach Probandengruppen, dargestellt ist.

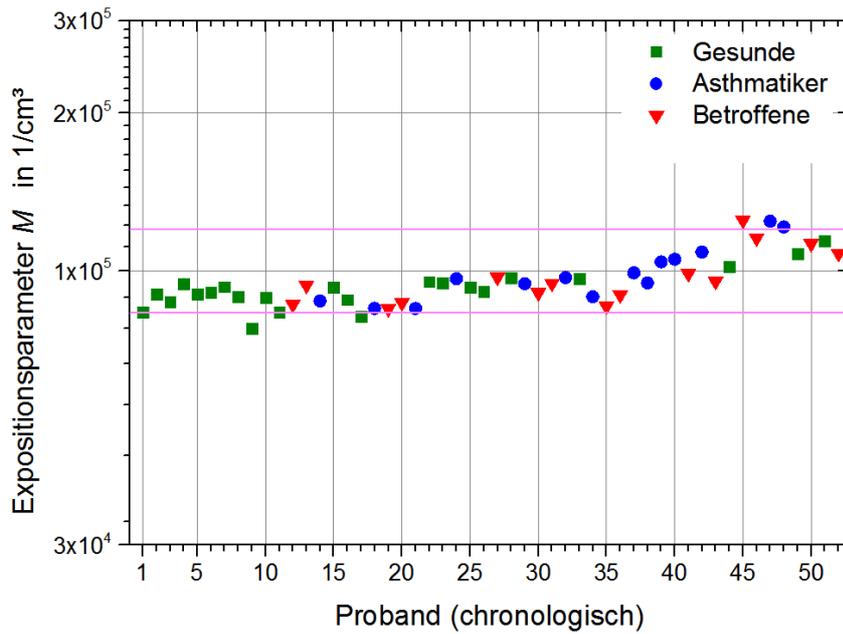


Abb. 26: Expositionsparameter M der High Emitter-Expositionen. Der 90 %-Konfidenzbereich ist gekennzeichnet.

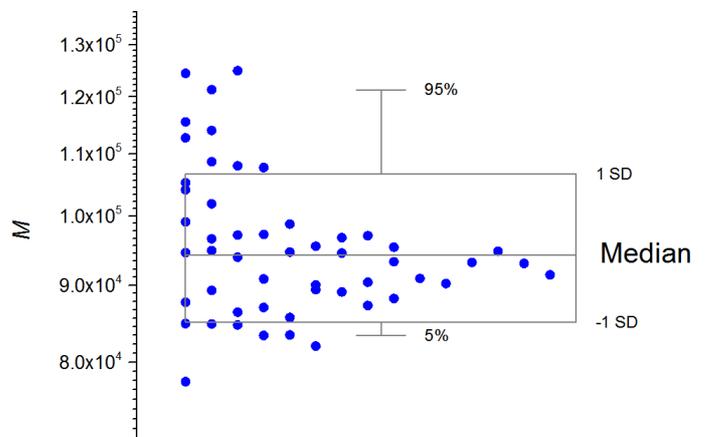


Abb.27: Boxchart-Diagramm der Expositionsparameter M der High Emitter-Expositionen (vgl. Abb. 26)

Abbildung 27 zeigt ein Boxchart-Diagramm der Expositionsparameter-Einzelwerte. Die statistische Auswertung ist in Tabelle 8 zusammengefasst. Aufgrund der individuellen Bearbeitungszeiten der psychomotorischen Tests nach Ende der Druckphase waren die Aufenthaltszeiten der Probanden in der Kammer unterschiedlich; dies hatte auf die Expositionsparameter-Einzelwerte im Rahmen der beobachteten Streuungen aber keinen signifikanten Einfluss.

In Abbildung 28 sind die Plateauparameter M_p der 52 durchgeführten High Emitter-Expositionen, aufgeschlüsselt nach Probandengruppen, dargestellt. Als Fehlerbalken der Einzelwerte sind jeweils die Standardabweichungen angegeben, die sich aus den zeitlichen Schwankungen der Konzentrationen ergeben. Anhand der Fehler und Streuung der Plateauparameter kann die Reproduzierbarkeit der Expositionen im Plateaubereich analysiert werden.

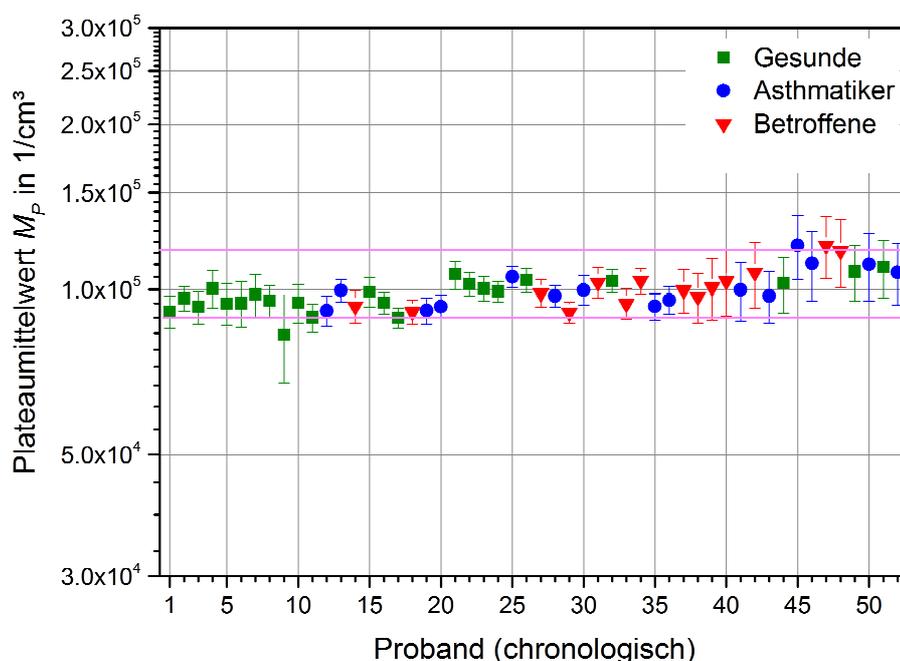


Abb. 28: Plateauparameter M_p der High Emitter-Expositionen. Der 90 %-Konfidenzbereich ist gekennzeichnet.

Eine leichte Tendenz zu erhöhter zeitlicher Fluktuation der Plateaukonzentrationen während der Expositionen ist in der chronologischen Reihenfolge erkennbar und plausibel durch die zunehmende Beanspruchung der Druckern (Verschleiß und Verschmutzung) zu erklären. Abbildung 29 zeigt das Boxchart-Diagramm der Plateauparameter. Die statistische Auswertung ist in Tabelle 8 zusammengefasst.

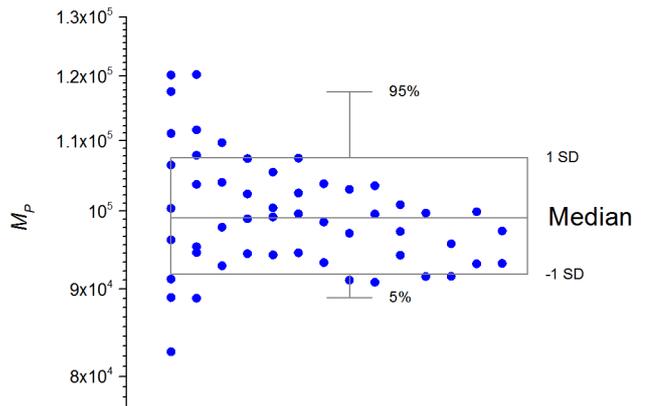


Abb. 29: Boxchart-Diagramm der Plateauparameter M_P der High Emitter-Expositionen (vgl. Abb. 28)

Tabelle 8: Statistische Angaben zu den High Emitter-Expositionen

Mittelwert der Expositionsparameter M (Partikel/cm ³)	Standardabweichung (Partikel/cm ³)	Variationskoeffizient	Minimum (Partikel/cm ³)	Maximum (Partikel/cm ³)
$9,6 \cdot 10^4$	$1,1 \cdot 10^4$	0,11	$7,8 \cdot 10^4$	$1,3 \cdot 10^5$
Mittelwert der Plateauparameter M_P (Partikel/cm ³)	Standardabweichung (Partikel/cm ³)	Variationskoeffizient	Minimum (Partikel/cm ³)	Maximum (Partikel/cm ³)
$9,96 \cdot 10^4$	$7,9 \cdot 10^3$	0,08	$8,3 \cdot 10^4$	$1,2 \cdot 10^5$

Als Hauptergebnis des Monitorings der Expositionen kann eine sehr gute zeitliche und quantitative Reproduzierbarkeit der High Emitter-Expositionen mit Druckeraerosolen festgestellt werden. Die beobachteten Streuungen lagen im Rahmen der Streuungen, die typischerweise auch bei Wiederholungsprüfungen unter den Prüfbedingungen der RAL UZ 171, Anhang S_M auftraten.

Im Laufe der Studie mussten nötige Wartungsarbeiten am hauptsächlich verwendeten Aerosolspektrometer EEPS vorgenommen werden. Währenddessen wurde ein funktionsgleiches Messgerät (FMPS) verwendet. Ein Vergleich der Partikelanzahlkonzentrationen beider Spektrometer bei Parallelmessungen zeigte innerhalb der gerätespezifischen Messunsicherheiten keine nennenswerten Unterschiede in den Expositionsparametern.

5.1.2.2 Vergleich der Low Emitter-Expositionen

Die Reproduzierbarkeit der Expositionen wurde anhand des Expositionsparameters M verglichen. Die Partikelemissionen der Low Emitter führten in keinem Fall zu einer Erhöhung des Kammeruntergrunds. Die Low Emitter-Expositionen waren damit ebenfalls sehr gut reproduzierbar. In Abbildung 30 sind die Expositionsparameter der 52 durchgeführten Low Emitter-Expositionen, aufgeschlüsselt nach Probandengruppen, dargestellt; die statistische Auswertung ist in Tabelle 9 zusammengefasst.

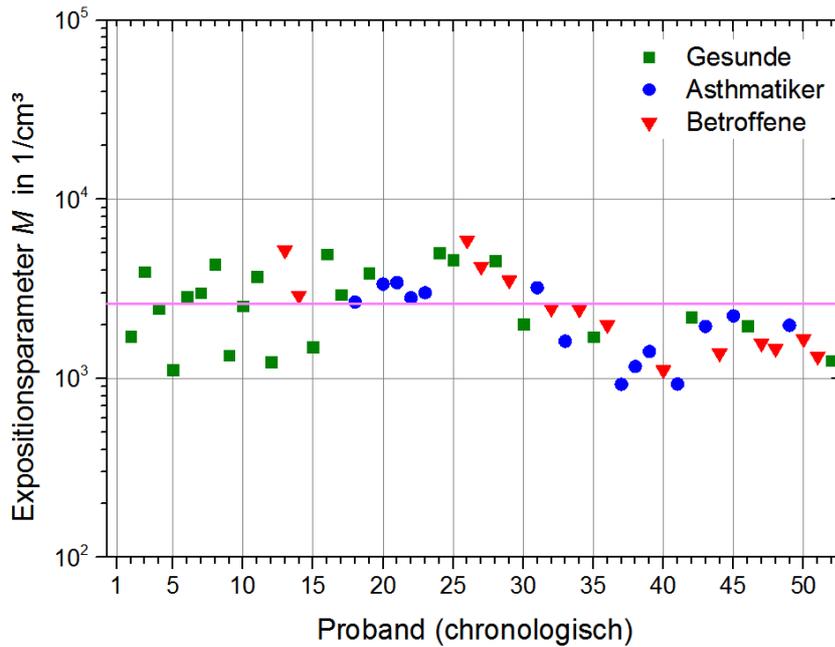


Abb. 30: Expositionsparameter M der Low Emitter-Expositionen. Der Mittelwert ist gekennzeichnet.

Tabelle 9: Statistische Angaben zu den Low Emitter-Expositionen

Mittelwert der Expositionsparameter M (Partikel/cm ³)	Standardabweichung (Partikel/cm ³)	Variationskoeffizient	Minimum (Partikel/cm ³)	Maximum (Partikel/cm ³)
$2,6 \cdot 10^3$	$1,3 \cdot 10^3$	0,5	$9,3 \cdot 10^2$	$5,9 \cdot 10^3$

Die im Vergleich zu den High Emitter-Expositionen höhere Streuung der Expositionsparameter ist darauf zurückzuführen, dass bei den Low Emitter-Expositionen die Anzahlkonzentrationen generell nahe der unteren Messgrenze des verwendeten Aerosolspektrometers lagen.

5.1.3 Reproduzierbarkeit der Partikelgrößenverteilung in den Expositionen

Die Reproduzierbarkeit der Partikelgrößenverteilungen in den Expositionen wurden zu drei Zeitpunkten verglichen: 5 min nach Druckbeginn, 40 min nach Druckbeginn (Mitte Druckphase) und 75 min nach Druckbeginn (Beginn der Abklingphase; vgl. Abbildung 31). Abbildung 32 zeigt die beobachteten Streuungen der Größenverteilungen.

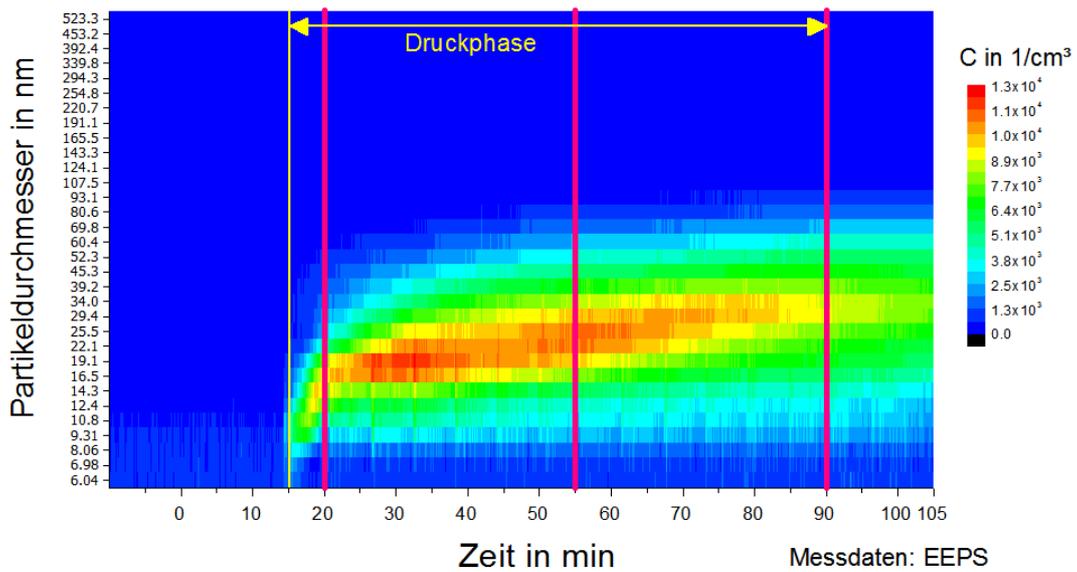


Abb. 31: Partikelgrößenverteilung während der Aufenthaltsdauer, die Zeitpunkte (5 min, 40 min und 75 min nach Druckbeginn) zur Auswertung von Größenspektren (vgl. Abb. 32) sind markiert.

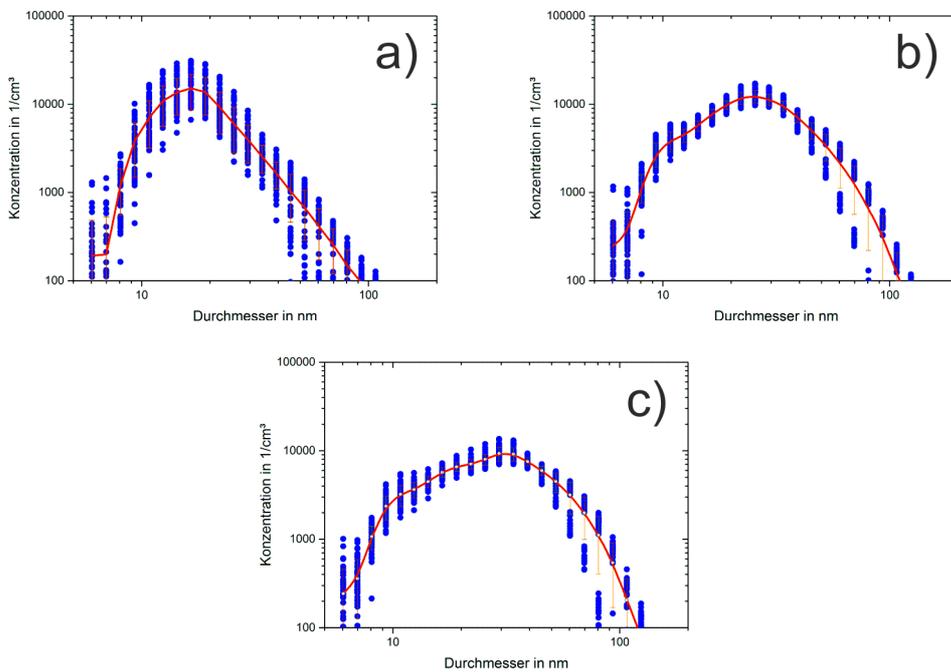


Abb. 32: Partikelgrößenverteilungen aller High Emitter-Expositionen zu den in Abb. 31 angezeigten Zeitpunkten (5 min (a), 40 min (b) und 75 min (c) nach Druckbeginn). Rote Linien zeigen gemittelte Größenspektren.

Die Formen der Größenverteilungen waren in allen Expositionen gut reproduzierbar. Die beobachteten Streuungen der Konzentrationswerte waren zum Beginn der Druckphase am deutlichsten ausgeprägt und bedingt durch Variationen bei der Reaktionszeit der Drucker auf den Druckbefehl aus dem Computer. Die Streuungen in der Mitte und am Ende der Emissionen waren vermutlich auf gebrauchsbedingte Veränderungen des Emissionsverhaltens der verwendeten High Emitter zurückzuführen. Insgesamt waren diese Streuungen im Größenbereich mit hoher Konzentration, d.h., zwischen 20 nm und 80 nm, gering. Die Größenverteilungen der Expositionen in der Expositionskammer konnten insgesamt als reproduzierbar angesehen werden, und alle Probanden wurden mit vergleichbaren Aerosolen exponiert.

5.1.3.1 Partikelgrößenfraktion > 300 nm und Partikelmassenkonzentrationen

Während jeder Exposition wurde mit dem OPC die Partikelanzahlkonzentration > 300 nm gemessen. In Abb. 33 sind die anhand dieser Daten berechneten arithmetischen Mittelwerte der PM₁₀ und PM_{2,5}-Massenkonzentrationen dargestellt. Gemittelt wurde über die Aufenthaltsdauer.

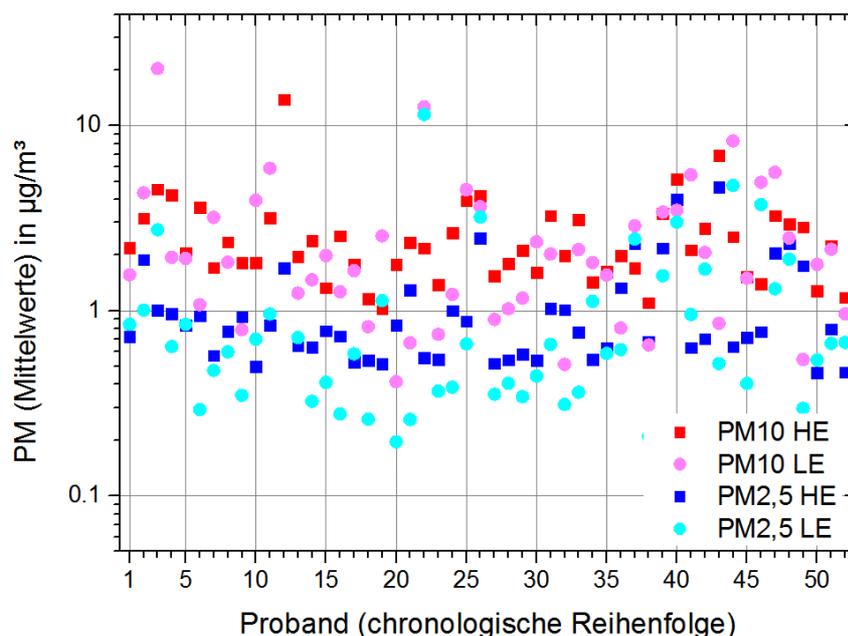


Abb. 33: Berechnete Mittelwerte der PM₁₀- und PM_{2,5}-Massenkonzentrationen während der Aufenthaltsdauer bei High Emitter(HE)- und Low Emitter(LE)-Expositionen

Unterschiede bezüglich Höhe und Streuung der Messwerte zwischen den High und Low Emitter-Expositionen waren im Rahmen der Streuungen nicht beobachtbar. Wie bereits oben exemplarisch gezeigt, bewirkten die Laserdruckeraktivitäten in keinem Fall eine Erhöhung der Anzahlkonzentration im Größenbereich ab 300 nm. Dieses Resultat bestätigt frühere Befunde, nach denen die von Laserdruckern emittierten Partikel generell Durchmesser unterhalb 300 nm aufweisen.

Die in Abbildung 33 gezeigten PM_{10} - und $PM_{2,5}$ -Konzentrationen waren daher nicht durch Laserdruckeraktivität bedingt, sondern entstanden vermutlich durch Feinpartikel, die beispielsweise durch Öffnen und Schließen der Tür zur Expositions-kammer sowie durch Bewegungen des Probanden und Resuspension von Feinstaub vom Boden freigesetzt wurden. Die schlechte Reproduzierbarkeit derartiger Vorgänge ist verantwortlich für eine hohe Fluktuation der Messwerte, wie sie auch in anderen Innenräumen beobachtet wird.

Für die Qualität der Expositionsstudie sind folgende Befunde von Bedeutung: 1) Die beobachteten Partikelmassenkonzentrationen waren eher klein im Vergleich zu typischen Werten in anderen Innenräumen, sowie für alle Expositionen vergleichbar, 2) der Beitrag der Laserdrucker zu den PM_{10} - und $PM_{2,5}$ -Massenkonzentrationen war vernachlässigbar, 3) die Partikelemission durch Laserdruckeraktivität konnte zeitlich und quantitativ erfasst werden, und eine störende Überlagerung mit den Aerosole des Kammeruntergrunds war nicht vorhanden.

5.1.4 Räumliche Variation der Partikelgrößenverteilung

Während der Vorversuche zu den Expositionen wurde die Position des Probanden in der Kammer aus praktischen Erwägungen in der Nähe des Eingangs festgelegt. Wie bereits berichtet, konnten dort Bedingungen geschaffen werden, die eine reproduzierbare und definierte Exposition der Probanden mit Laserdrucker-Aerosolen möglich machte. Offen blieb die Frage, ob diese Position vergleichbar mit anderen möglichen Positionen in der Kammer ist. Hierfür wurden präzise orts- und größen aufgelöste Messungen der Partikelgrößenverteilung an sechs Positionen in der Kammer unter Standard-Expositionsbedingungen, jedoch ohne Probanden durchgeführt. Da die Sensitivität des EEPS bezüglich Größenauflösung und Untergrenze der messbaren Partikelanzahlkonzentrationen nicht ausreichend erschien, wurde ein SMPS hierfür als Aerosolspektrometer eingesetzt. Abbildung 34 zeigt die Messpositionen.

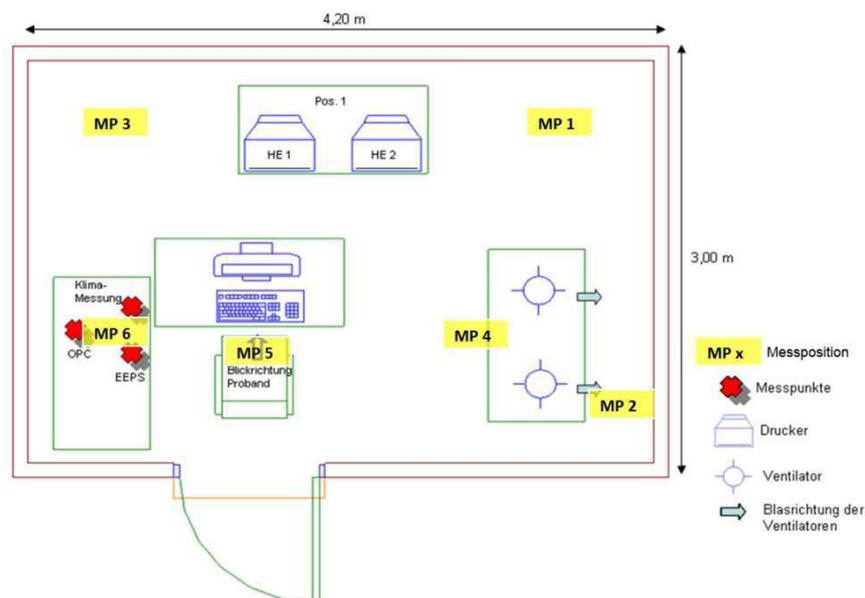


Abb. 34: Lage der Messpunkte zur Charakterisierung der räumlichen Variation des Aerosols.
MP 6 war die Messposition bei den Expositionen.

Für die Messungen wurden die High Emitter-Drucker analog zum Expositionsszenario, jedoch nur bis zu 30 Minuten betrieben. Nach jeder Messung wurde die Position des SMPS verändert, und der Luftwechsel in der Kammer für ca. 15 Minuten aktiviert. Diese Lüftung war ausreichend zur Reduzierung der UFP-Partikelanzahlkonzentration auf den Untergrundwert. Die Messungen erfolgten – anders als bei den Expositionen – an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Messungen 1-5 erfolgten am ersten Tag. Aus dem eingangs zitierten Forschungsprojekt („Blauer-Engel-Studie“) ist bekannt, dass Laserdrucker im Pulsbetrieb eine abnehmende Tendenz der Partikelemission zeigen. Dadurch bedingt waren die Gesamtpartikelemissionen der verwendeten High Emitter quantitativ nicht gleich. Deshalb wurden die Partikelgrößenspektren aufeinander normiert. Unter diesen Bedingungen können zwischen den Messpositionen die relativen Anteile in den verschiedenen Größenklassen miteinander verglichen werden. Die normierten Spektren sind in Abbildung 35 zusammengestellt.

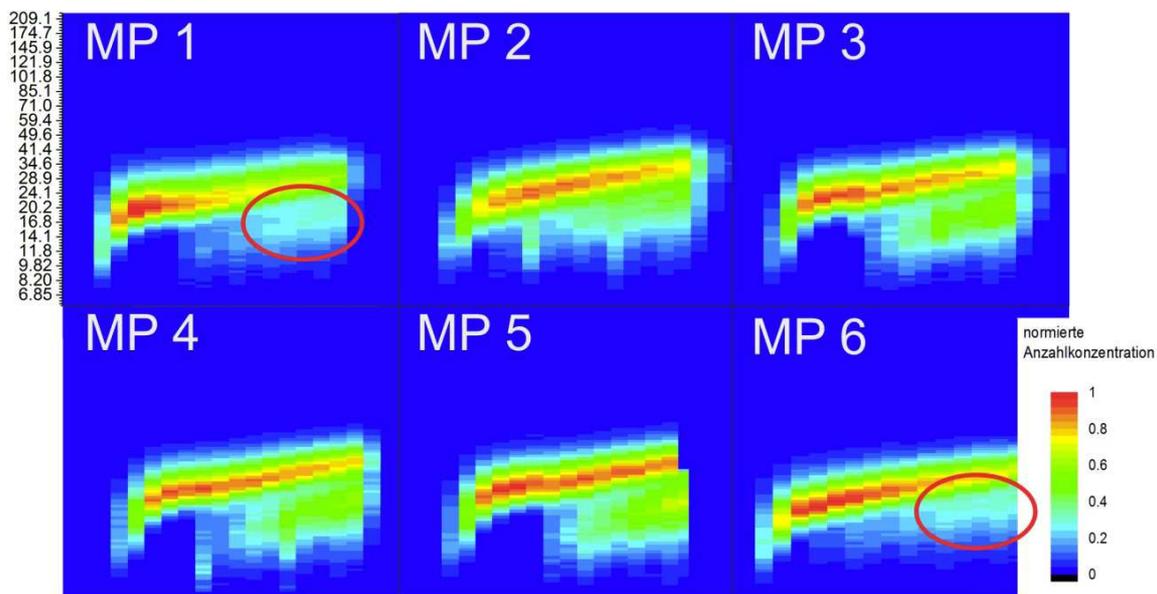


Abb. 35: Normierte Partikelgrößenspektren an den in Abb. 22 gekennzeichneten Messpunkten. Aufgetragen ist die Partikelgröße über der Dauer der Druckeraktivität (30 min). Die Ellipsen markieren kleine Unterschiede in den Spektren.

Die Spektren in Abbildung 35 zeigen insgesamt eine gute Übereinstimmung der Partikelgrößenverteilungen und Zeitverläufe zu den verschiedenen Messpunkten.

Durch die Messung wird belegt, dass die Hauptbeiträge zur Partikelemission in allen Spektren ähnlich verteilt waren. Im Detail sind kleine Unterschiede zu erkennen, die auf einen geringen Standorteinfluss hindeuten. An den Messpunkten MP1 und MP6 war jeweils im letzten Drittel der Druckphase die Partikelmode im Bereich um 15 nm (markiert durch einen roten Kreis) schwächer ausgeprägt. Dieser Unterschied würde jedoch bei der Berechnung des Expositionsmittelwerts M im Rahmen der Reproduzierbarkeit nicht ins Gewicht fallen.

Gerade ältere Geräte emittieren auch Ozon. Bekannt ist, dass eine erhöhte Umwelt-Ozonbelastung das Auftreten von Herz- und Lungenerkrankungen begünstigt (z.B. [127,128]). Die Messung der Ozonwerte erfolgte durch das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit in München mittels Infrarotspektrometrie. Die vom Messgerät

(DX4030, Firma Gasmet Technologies Oy, Finnland) angegebenen Werte lagen zwischen 0,03 und 0,07 ppm [129] und unterhalb der zum Zeitpunkt der Messung im Sommer herrschenden Außenluftkonzentrationen, vor allem wenn man berücksichtigt, dass aufgrund des wenig selektiven Messprinzips die Werte im gegebenen Konzentrationsbereich eher überschätzt waren; dies wurde durch Vergleichsmessungen mit empfindlicheren Verfahren nahegelegt. Die verwendeten Drucker emittierten demzufolge keine nennenswerten Mengen Ozon, was dem derzeitigen Stand der Technik entspricht. Darüber hinaus ist aus vielen experimentellen Untersuchungen bekannt, dass Ozon erst bei höheren Konzentrationen und ausschließlich bei gegenüber Ruheventilation deutlich erhöhter Minutenventilation messbare funktionelle und entzündliche Effekte auslöst. Aus diesem Grunde ist anzunehmen, dass Ozon keine relevante Rolle bei den Expositionen spielte.

Somit lässt sich zusammenfassend feststellen:

- In der Expositions-kammer wurden bei High Emitter- und Low Emitter-Expositionen vergleichbare und reproduzierbare Klimabedingungen und Untergrundwerte der Partikelanzahlkonzentration erreicht.
- Bei den High Emitter-Expositionen wurde durch den wechselnden Betrieb zweier High Emitter ein annähernd konstantes Plateau der Partikelkonzentration von etwa 100.000 cm⁻³ über ca. 60 Minuten erreicht.
- Die Low-Level-Expositionen konnten so gestaltet werden, dass die zwei Low Emitter keinen zusätzlichen Beitrag zum Untergrund der Partikelanzahlkonzentration in der Expositions-kammer lieferten.
- Das Aerosol-Monitoring ergab eine gute zeitliche und quantitative Reproduzierbarkeit der Partikelanzahlkonzentrationen bei beiden Expositionsarten.
- Bei den High Emitter-Expositionen konnte die Zeitentwicklung der Partikelgrößenverteilung in der Kammer gut reproduziert werden.
- Größenverteilung und Zeitentwicklung des Aerosols bei den High Emitter-Expositionen variierten an verschiedenen Messpositionen in der Kammer nur wenig. Die gewählte Probandenposition war daher hinsichtlich der Exposition mit Druckeraerosolen repräsentativ für die Emissionskammer und besaß gegenüber anderen Positionen keine besonderen Merkmale.

5.2 Probanden

5.2.1 Anamnese

5.2.1.1 Vorerkrankungen und Rauchen

Die Befragung zu Vorerkrankungen bezog sämtliche Organsysteme mit ein. Abbildung 36 gibt einen Überblick über die genannten Erkrankungen. Eine aktuelle Asthma-Erkrankung ist in dieser Abbildung nicht noch einmal separat dargestellt.

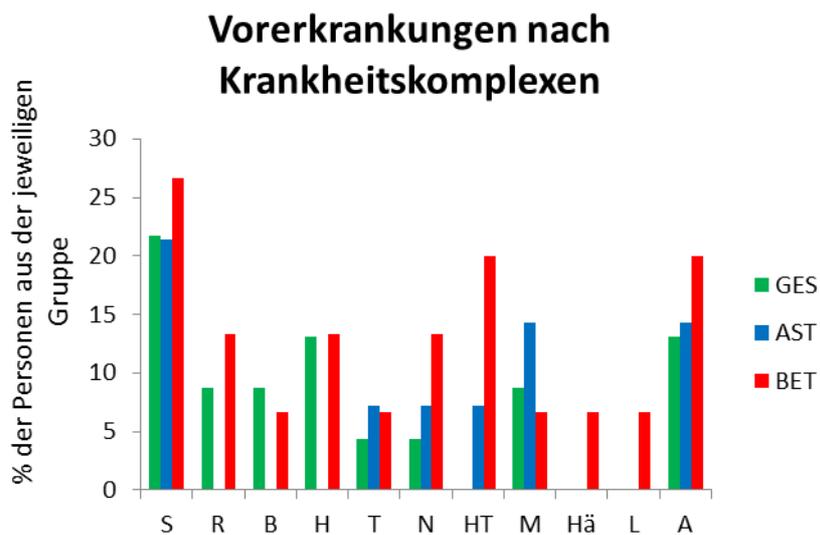


Abb. 36: Übersicht der genannten Vorerkrankungen in % der Gruppenteilnehmer;

S: Skeletterkrankung; R: Herzrhythmusstörungen, EKG-Veränderungen; B: Hypertonie; H: Hauterkrankung; T: überstandene Tumorerkrankung; N: Nasennebenhöhlenerkrankung; HT: Hypothyreose; M: Migräne; Hä: hämatologische Erkrankung; L: Lungenerkrankung (ohne Asthma); A: Andere

Im Gruppenvergleich (Abbildung 36) nannten die Betroffenen die meisten Erkrankungen, gefolgt von der Gruppe der Gesunden. Die Asthma-Probanden litten im Vergleich am häufigsten unter Allergien (Abbildung 37).

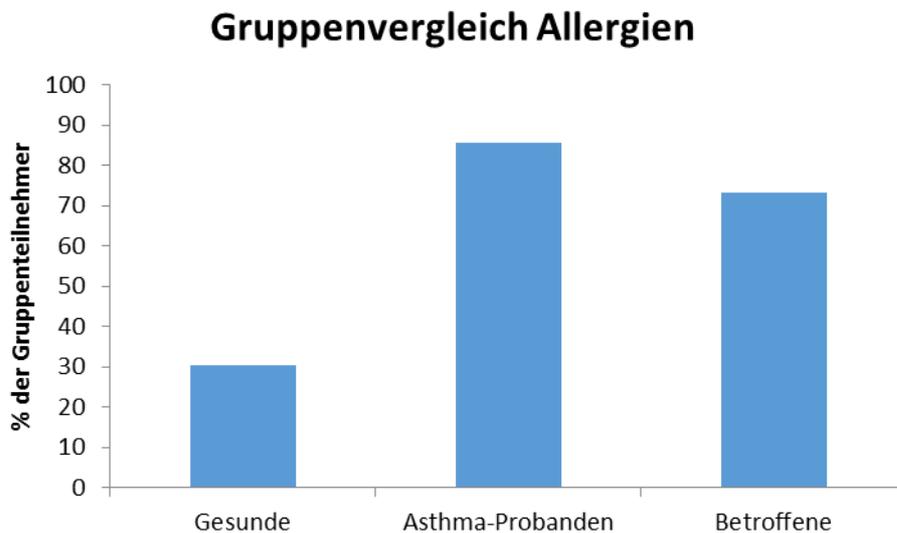


Abb. 37: Vorhandensein von Allergien (ohne separate Zählung einzelner Allergiemaniestationen), dargestellt als Anteil an der jeweiligen Gruppe

In die Studie wurden nur Personen aufgenommen, die Nichtraucher waren. Viele Probanden hatten im Laufe des Lebens jedoch bereits geraucht. Teilnehmer aus der Gruppe der Gesunden hatten im Mittel am längsten ($18,2 \pm 12,6$ Jahre) und die meisten Zigaretten pro Tag ($18,3 \pm 12,7$) konsumiert. Kein Proband hatte jemals regelmäßig Zigarren oder Pfeife geraucht. Ein Proband aus der Gruppe der Asthma-Probanden hatte 10 Jahre lang Marihuana geraucht. Um auch Passivrauchen zu erfassen, wurden die Probanden zum Rauchverhalten in ihrem Umfeld befragt. Nur einzelne Personen aus allen Gruppen gaben an, dass in ihrem Umfeld geraucht wurde. Eine Übersicht bietet Abbildung 38.

Die Kontrolle des Nichtraucherstatus erfolgte bei jedem Termin mit Hilfe des ausgeatmeten CO. Cotinin, ein Abbauprodukt des Nikotins, das in Urin und Blut nachgewiesen werden kann, wurde nicht zusätzlich bestimmt, da mittels COe aktuelle Raucher und Nichtraucher ausreichend genau unterschieden werden können [130].

Raucheranamnese

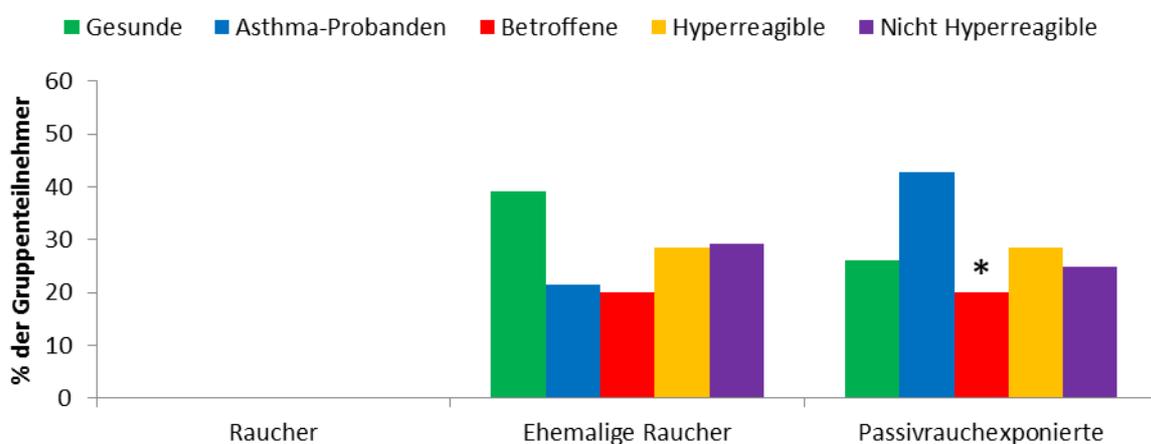


Abb. 38: Raucheranamnese der verschiedenen Probandengruppen. *: der Partner eines Teilnehmers aus der Gruppe der Betroffenen rauchte E-Zigarette.

5.2.1.2 Bisherige Druckerexposition

Die Auswertung der Druckerfragebögen ergab, dass die Asthma-Probanden im Mittel die geringste Zahl an Jahren in der Exposition gegenüber Laserdruckern aufwiesen (Tabelle 10); die Probanden dieser Gruppe waren im Mittel auch am jüngsten. Die Gesunden befanden sich aktuell über die längste Zeit in der entsprechenden Expositionssituation. Die Betroffenen hingegen waren aktuell weniger ausgesetzt, gaben jedoch im Mittel länger als die Gesunden eine vorherige Exposition gegenüber einem Laserdrucker an; allerdings hatten sie auch ein höheres Alter.

Tabelle 10: Übersicht in Hinsicht auf den Druckerkontakt der Probanden

	n	Alter (MW)	Aktuell kein LD		LD aktuell seit [J] (MW)*	Tage/Woche aktuell (MW)*	Seiten/Tag aktuell (MW)*	LD früher [J] (MW)	LD insgesamt [J] (MW)
			Nie [n]	Früher LD [n]					
GES	23	43,6	3	3	7,9	4,6	474	7,8	10,2
AST	14	35,6	1	1	4,9	4,4	432	2,9	5,9
BET	15	47,6	0	2	5,5	4,7	370	9,9	11,6
HYP	28	40,8	1	4	6,2	4,7	304	7,2	9,5
NHYP	24	44,7	3	2	6,3	4,5	582	7,6	9,4

LD: Laserdrucker/Kopiergerät, J: Jahre; MW: Mittelwert; *Angaben für die an erster Stelle genannte Situation

5.2.2 Charakterisierung der Betroffenen

Die Teilnehmer aus der Gruppe der Betroffenen stammten aus unterschiedlichen Berufsgruppen. Es handelte sich um neun Büroangestellte, von denen vier im öffentlichen Dienst beschäftigt waren. Daneben nahmen drei Ingenieure und jeweils eine Person aus dem Gesundheitswesen, dem Bankwesen und dem öffentlichen Sicherheitswesen teil.

Die im Vorfeld geschilderten Beschwerden waren bezüglich Art und Auftreten sehr unterschiedlich (Abbildung 39). Die Teilnehmer wurden gebeten, die Symptome nach der Häufigkeit des Auftretens zu nennen. Ein Betroffener konnte die Beschwerden nicht in zeitlichen Zusammenhang mit der Benutzung von Laserdruckern bringen, schilderte allerdings einen zunehmenden Konditionsverlust bei körperlicher Betätigung zusammen mit dem Auftreten von Druck unter dem Brustbein.

Vier Personen nannten Kopfschmerz als vorrangiges Symptom, bei insgesamt sechs Personen war Kopfschmerz unter den geschilderten Symptomen. Fünf Personen litten nach Benutzung der Geräte unter Abgeschlagenheit, Müdigkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten. Von acht Betroffenen wurde ein Symptom des oberen Atmungstraktes wie Niesen, Nasenlaufen, trockene Nasenschleimhaut, Kratzen oder Kloß im Hals bis hin zu Halsschmerzen genannt. Ebenso acht Betroffene schilderten Symptome des unteren Atemtraktes wie Atemnot, Husten oder Brennen in den Atemwegen. Am häufigsten (9 Personen) wurden Symptome der Augen wie Tränen, Jucken und Rötung angegeben. Daneben traten auch Symptome wie Schwindel, Herzrasen, Verschwommensehen und metallischer bzw. seifiger Geschmack im Mund auf. Bei fast allen Betroffenen traten die Symptome in einem Zeitraum von einigen Minuten bis wenigen Stunden nach Drucktätigkeit auf. Die Zeit bis zum Abklingen der Symptome war bei 14 von 42 genannten Symptomkomplexen variabel.

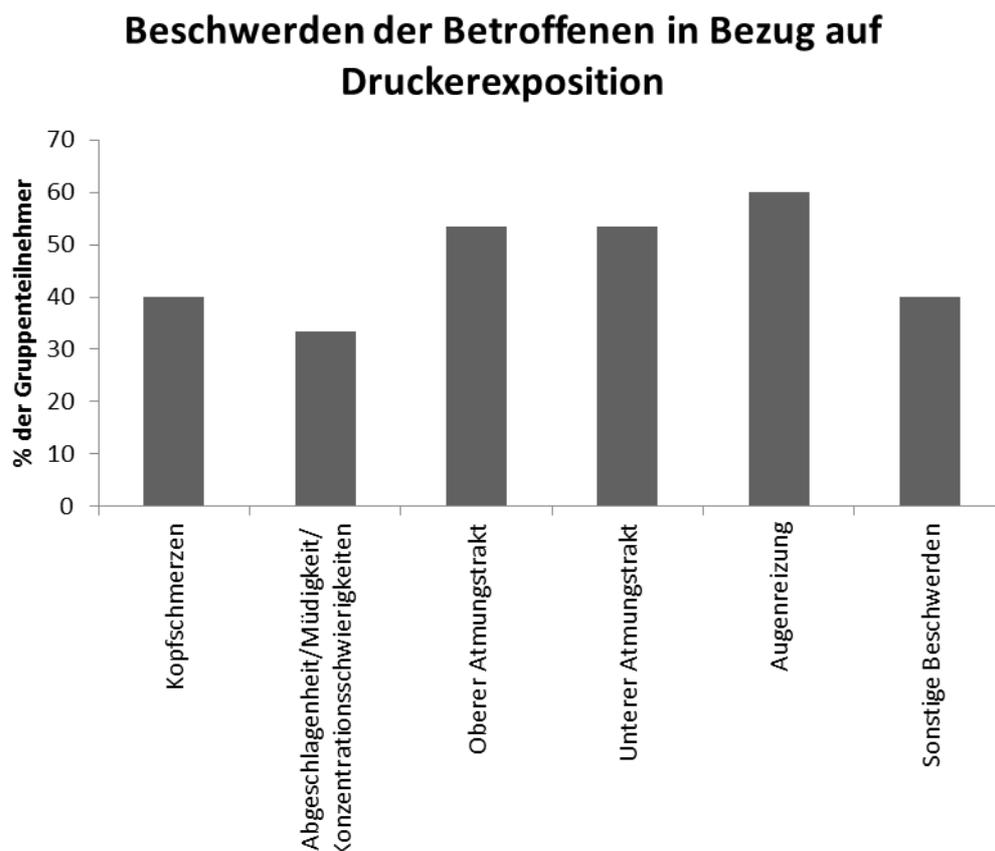


Abb. 39: Selbstberichtete Beschwerden der Betroffenen; prozentualer Anteil der Gruppenteilnehmer; Mehrfachnennungen waren häufig.

5.2.3 Klinische Parameter

Während der Studie stellte sich heraus, dass die Untersuchungstage eine unterschiedliche Dauer aufwiesen. Dies war vor allem auf die unterschiedliche Schleimhautfeuchte der Nase zurückzuführen. Die Probanden benötigten daher für die Sammlung der erforderlichen Menge an Nasenflüssigkeit zwischen einem und sechs Einlege-Durchgängen, von denen jeder 15 Minuten dauerte. Zudem kam es gelegentlich zu technischen Verzögerungen. Daher erfolgte bei den letzten 23 Probanden vor den Nachher-Messungen eine erneute Kalibration des Bodyplethysmographen und des Diffusions-Messgerätes, um möglichen Raumklima-Änderungen im Tagesverlauf Rechnung zu tragen. In der Analyse des Atemkondensats wurden ferner die H₂O₂-Standards bei diesen Probanden frisch angesetzt statt sie bis zur Aufbereitung der Nachher-Proben im Kühlschrank zu lagern. Auf jeder Mikrowell-Platte wurde Laborwasser als Vergleichswert mit angesetzt, um die Standardkonzentration zu überprüfen.

Die folgenden Grafiken beziehen alle Probanden mit ein, wenn nicht anders angegeben. Statistisch hochsignifikante Änderungen ($p < 0,001$) über das Gesamtkollektiv sind mit ** gekennzeichnet. Im konventionellen Sinn statistisch signifikante Änderungen ($p < 0,05$) sind mit * markiert. Die verwendeten Tests waren im Allgemeinen der Wilcoxon-Test für paarige Vergleiche (Vorzeichenrangtest, vor versus nach Exposition, oder Ausgangswerte gegeneinander) und gegebenenfalls der Mann-Whitney-U-Test für Gruppenvergleiche.

5.2.3.1 Exhalierendes CO

Bei 24 (LE) bzw. 26 (HE) Probanden wurde ein Nachher-Wert für CO_e erhoben. Für die übrigen Termine bzw. Probanden wurde die erwartete Änderung des CO-Wertes aus diesen Daten geschätzt; dies trug auch zur Zeitersparnis bei. Hierfür wurde ein Mittelwert der CO_e-Änderung der gemessenen Probanden gebildet und zum Vorher-Wert der nicht gemessenen hinzuaddiert. Dies erschien angesichts der im Allgemeinen relativ geringen Streuung der Änderungen und der Kleinheit der CO-Korrektur von DLCO ein valides Vorgehen.

Die Ausgangswerte der einzelnen Probanden lagen bei den drei Terminen auf ähnlichem Niveau und im Bereich der für Nichtraucher typischen Werte (Abbildung 40).

Da die Probanden am Diffusionsmessgerät CO einatmeten, waren die Nachher-Werte für CO_e zwangsläufig erhöht (Abbildung 41). Ein statistischer Test hierfür erschien nicht sinnvoll, da der Effekt klar und zu erwarten war.

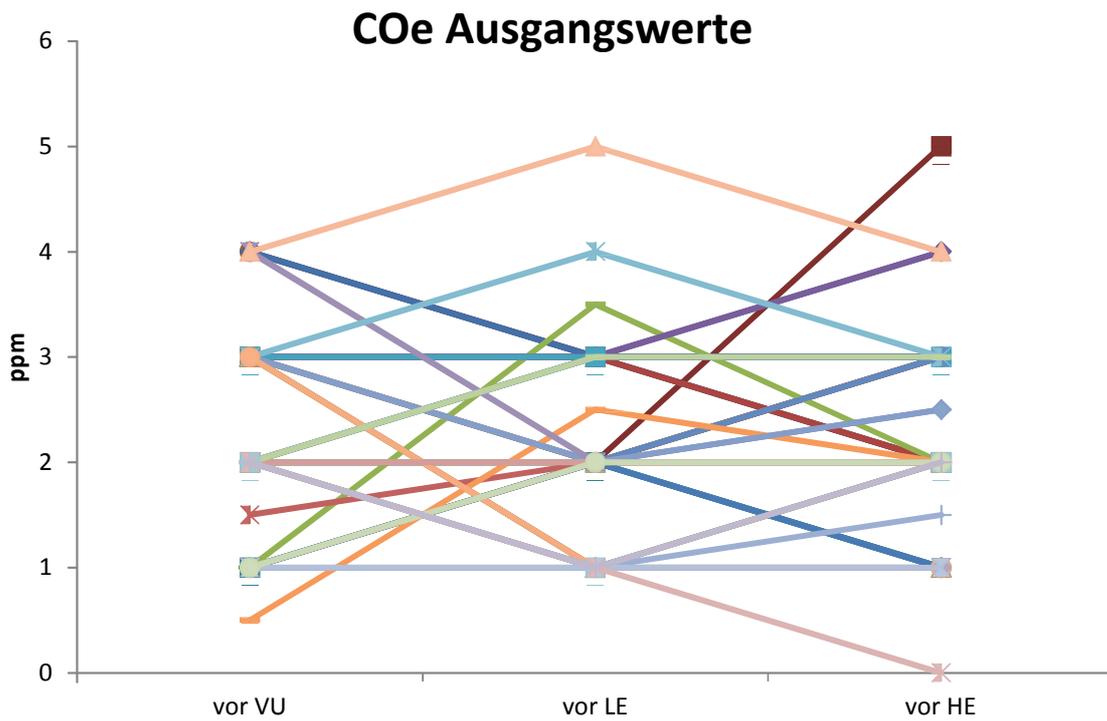


Abb. 40: Ausgangswerte von COe der einzelnen Probanden bei den drei Visiten (Voruntersuchung (VU) und zwei Expositionsvisiten)

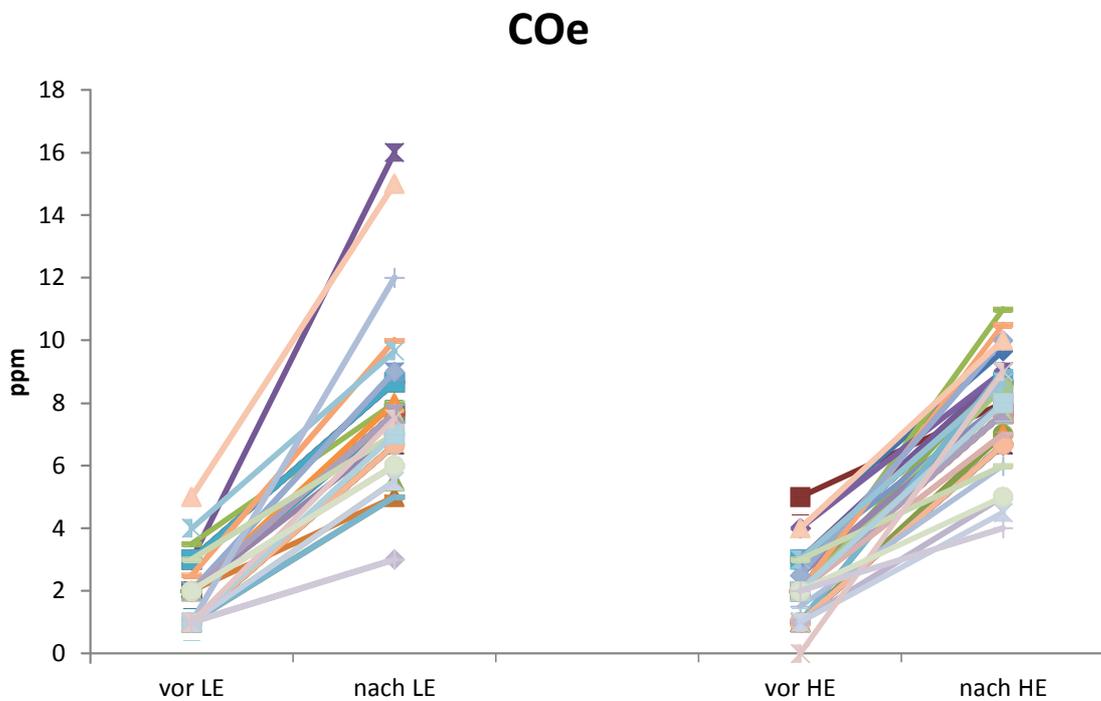


Abb. 41: Vorher-Nachher-Vergleich der COe-Werte bei den zwei Expositionsvisiten. Auf die Angabe einer statistischen Signifikanz wurde verzichtet.

5.2.3.2 Exhalierendes NO

Bei NO_{bro} und NO_{alv} kam es weder über alle Probanden gemittelt noch in den einzelnen Gruppen zu statistisch signifikanten Änderungen, weder über beide Expositionen gemittelt noch getrennt nach HE und LE. Im Gruppenvergleich zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede der Ausgangs- oder Endwerte. Die detaillierten Ergebnisse und p-Werte der statistischen Auswertung finden sich für das exhalierendes NO wie für andere Messgrößen im Tabellenteil (Tabellen 15-17).

Wie in Abbildung 42 zu sehen ist, lagen die mittels des mathematischen Modells mittels drei Ausatemraten abgeschätzten Werte für NO_{alv} stets im einstelligen ppb-Bereich und schwankten relativ stark. Die durch direkte Messung bei einer Flussrate von 50 mL/s ermittelten Werte von NO_{bro} waren vergleichsweise stabil.

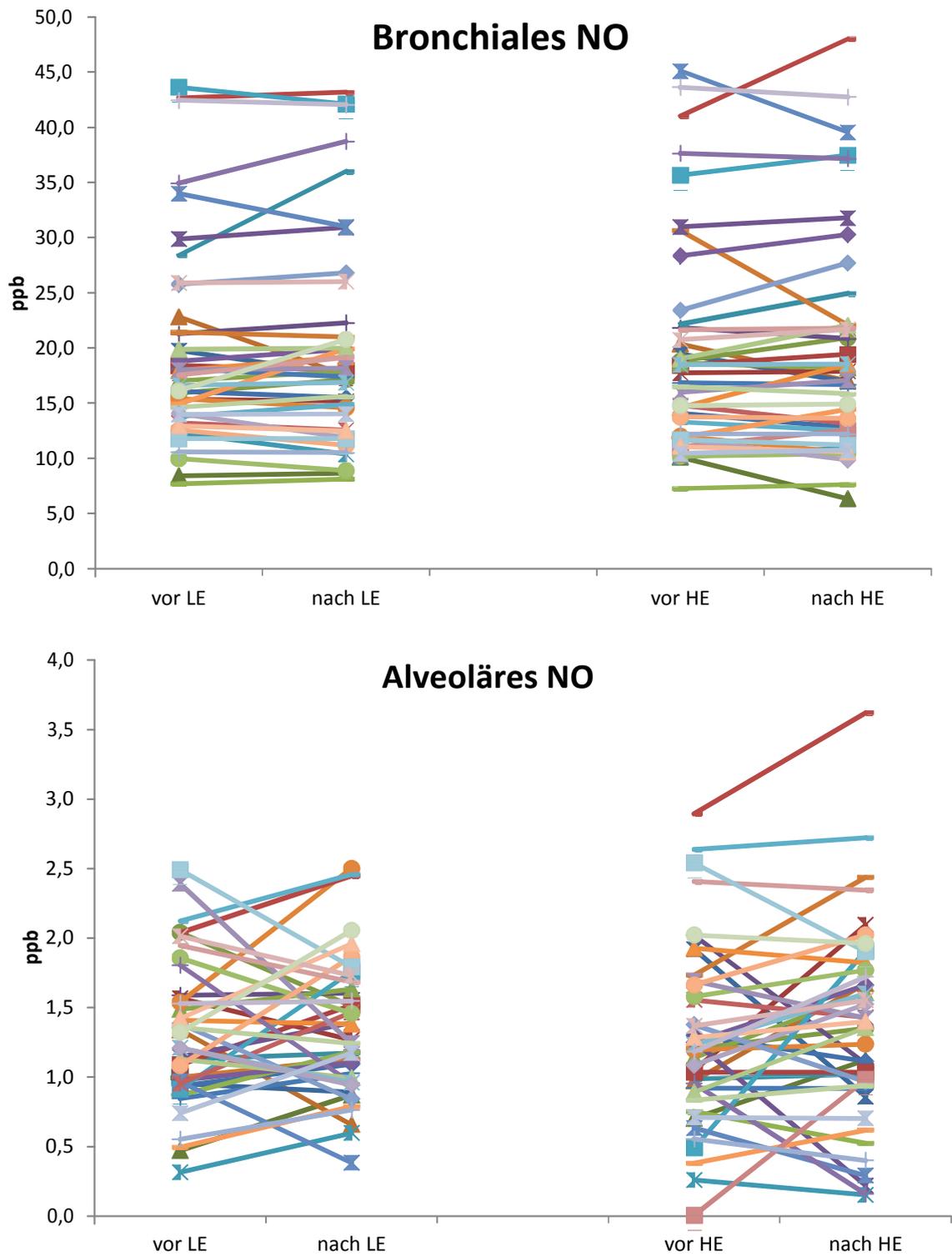


Abb. 42: Vorher-Nachher-Vergleich von NO_{alv} und NO_{bro} der LE- und HE-Visite

5.2.3.3 Spirometrie und Bodyplethysmographie

Das Hauptaugenmerk lag auf den Parametern FEV₁, FVC, ITGV sowie den Atemwegswiderständen (Abbildungen 43-46).

Lediglich bei sR_{tot} zeigte sich bei den Gesunden nach HE-Exposition ein grenzwertig signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg des spezifischen Atemwegswiderstandes um 0,06 kPa*s. Die Gesunden wiesen die niedrigsten Ausgangswerte auf (Abbildung 47) und unterschieden sich in den Ausgangswerten auch signifikant von den Asthma-Probanden ($p < 0,05$).

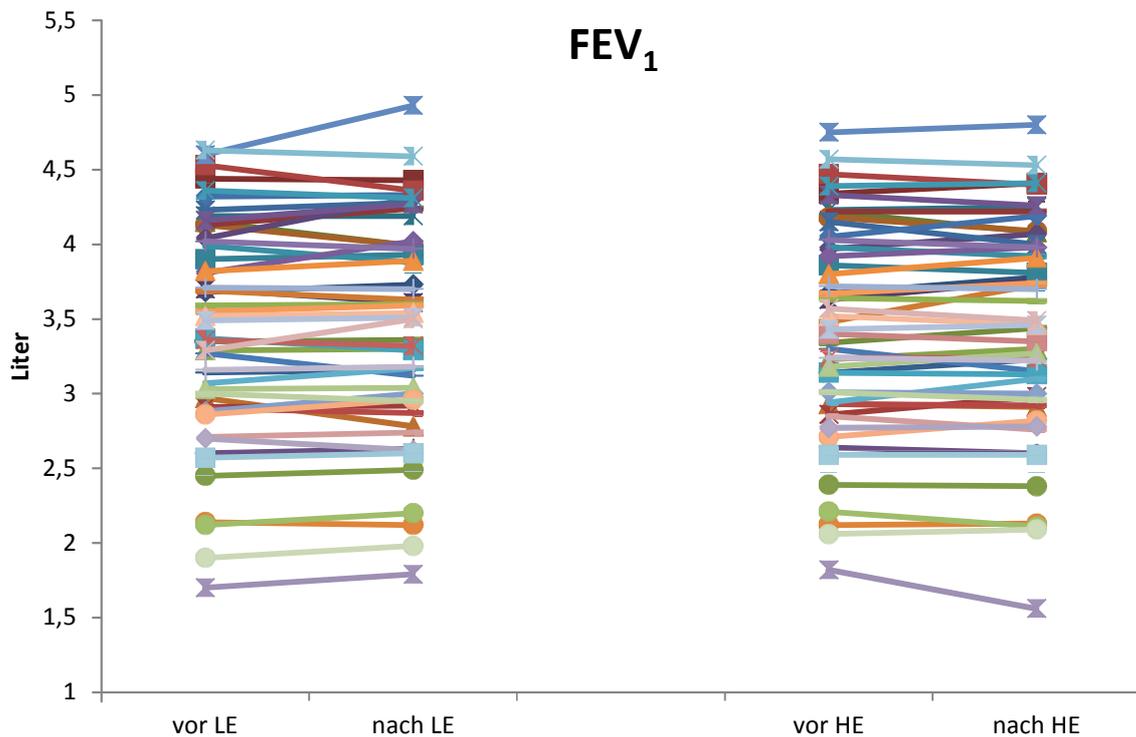


Abb. 43: Forciertes Einsekundenvolumen im Vergleich der Expositionen

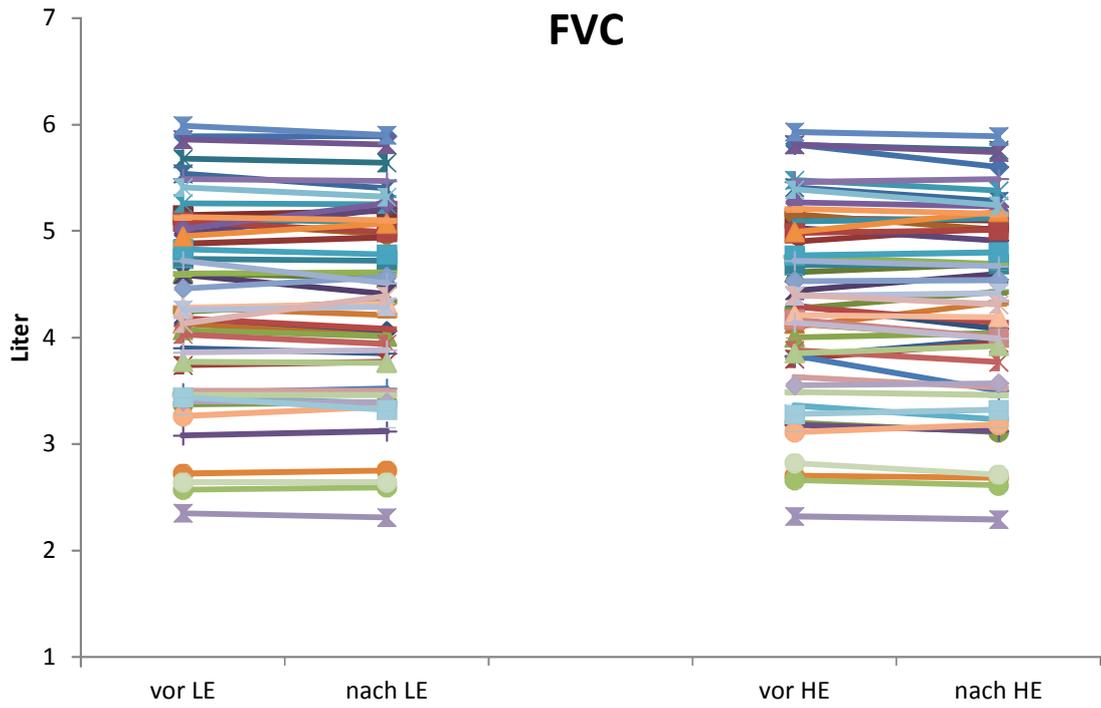


Abb. 44: Forcierte Vitalkapazität im Vergleich der Expositionen

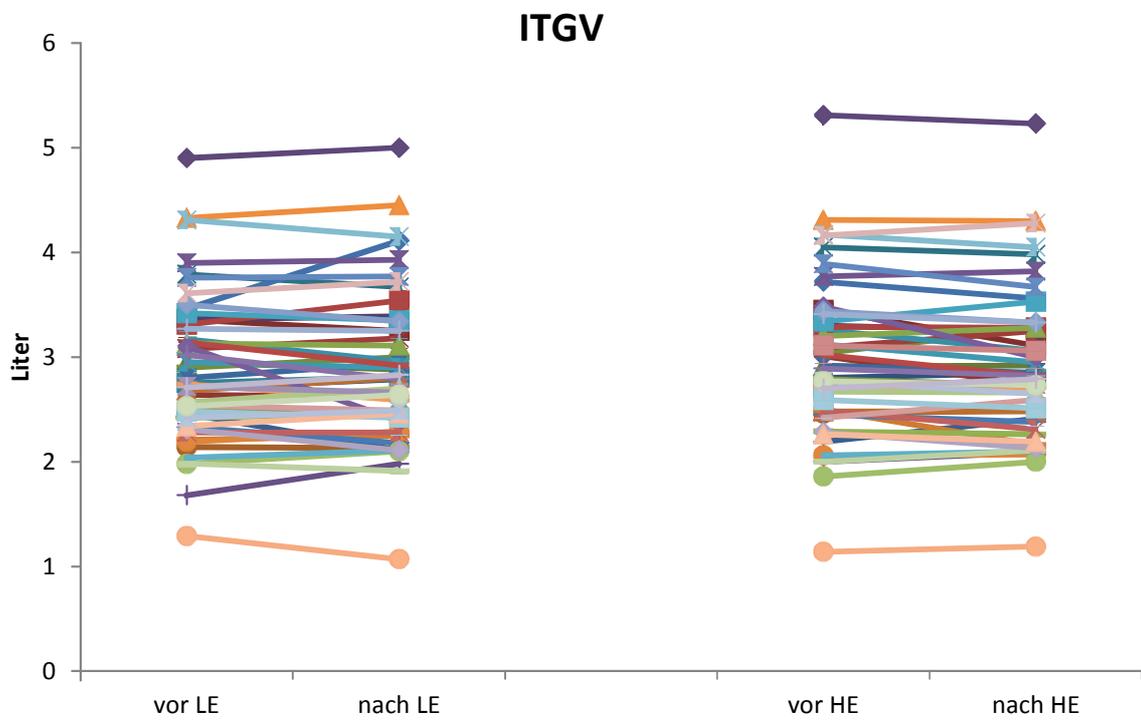


Abb. 45: Intrathorakales Gasvolumen im Vergleich der Expositionen

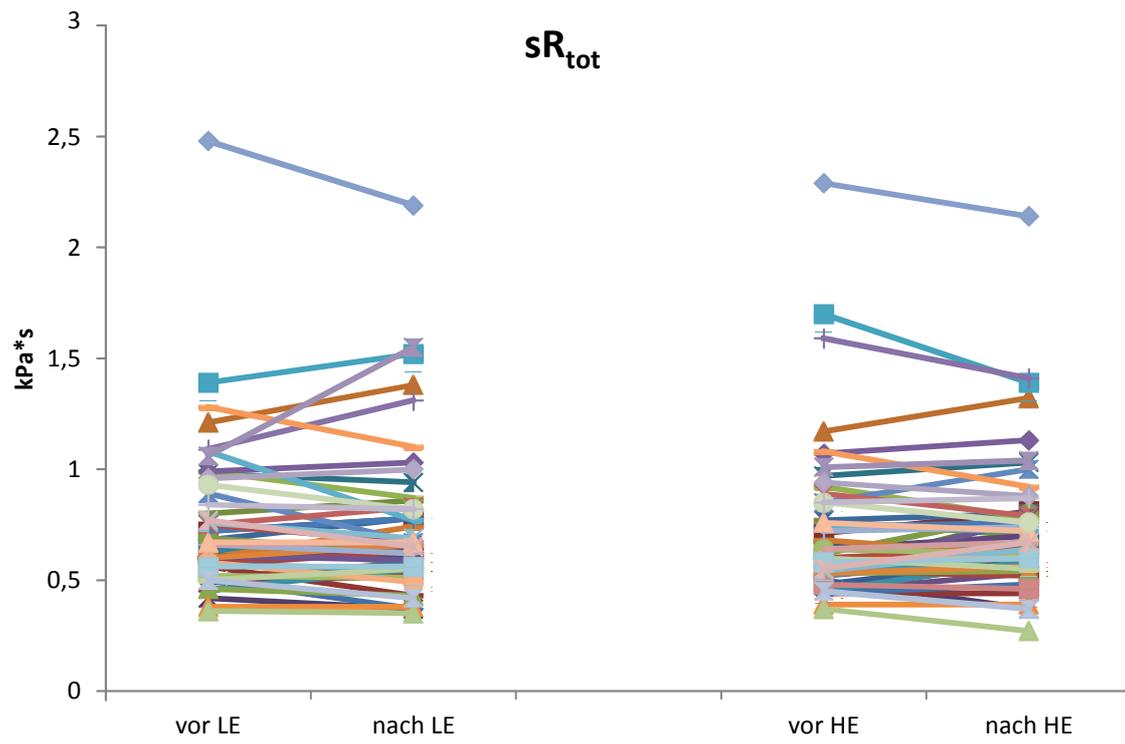


Abb. 46: Spezifischer Atemwegswiderstand im Vergleich der Expositionen

Ausgangswerte sR_{tot} vor HE

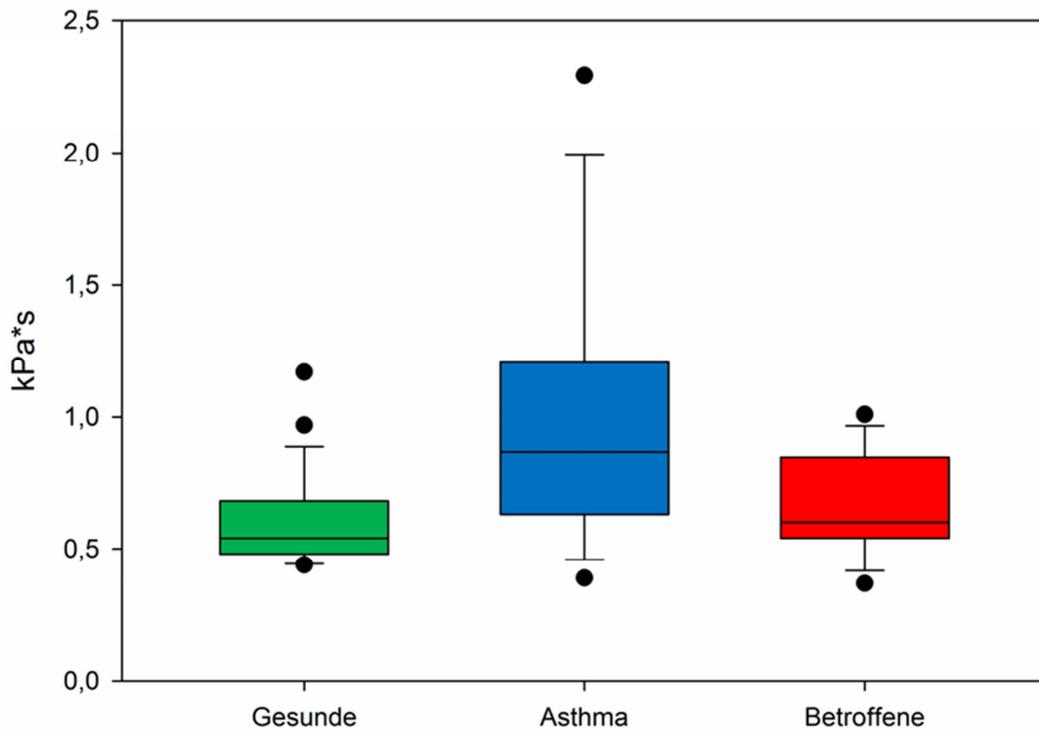


Abb. 47: Boxplot der Ausgangswerte für den spezifischen Atemwegswiderstand sR_{tot} . Die Balken kennzeichnen den Median, Boxen die Quartile, Whiskers den 1,5-fachen Interquartilsabstand bzw. Minima und Maxima und Punkte Ausreißer.

5.2.3.4 Diffusionskapazitäten

Die nachfolgenden Analyseergebnisse beziehen sich auf die Gesamtgruppe der Probanden, da bei Analyse der Untergruppen die Teststärke (Power) gegenüber der Gesamtgruppe in Anbetracht der (erwarteten) Kleinheit der Effekte zu sehr eingeschränkt schien. Darüber hinaus erschien die Gesamtanalyse auch sinnvoll, da es keine plausiblen Argumente gab, auf der Ebene einer alveolären oder pulmonal-vaskulären Reaktion grundlegende Gruppenunterschiede in der Reaktion auf Nanopartikel anzunehmen.

In der DLNO, die gemäß den Charakteristika von NO primär gegenüber den Diffusionsbarrieren und nicht gegenüber dem Hämoglobingehalt der Lunge sensitiv ist, fanden sich nach LE ($p < 0,05$) und HE ($p < 0,001$) statistisch signifikante Effekte im Sinne einer geringfügigen Abnahme (-1,9 bzw. -2,6%; Abbildung 48). Die Differenz der Vorher-Nachher-Werte war allerdings nicht signifikant verschieden zwischen den beiden Expositionen ($p = 0,826$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest).

Da der DLNO-Wert von Änderungen von VA affiziert wird, wurden ebenfalls die Werte des volumenbezogenen Quotienten DLNO/VA analysiert (Abbildung 49). Hierbei ergab sich im paarweisen Vergleich eine sehr geringfügige Abnahme nach LE ($p < 0,05$) sowie eine stärker

ausgeprägte Abnahme nach HE ($p < 0,001$). Allerdings bestand auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vor-Nach-Differenzen der beiden Expositionen ($p = 0,663$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest). Ungeachtet dieser Einschränkung deuten die Daten, vor allem der massive Unterschied der Signifikanzniveaus, zumindest darauf hin, dass sich nach Exposition gegenüber den HE-Druckern ein stärkerer bzw. stärker konsistenter Effekt einstellte als nach Exposition gegenüber LE-Druckern. Der Effekt war allerdings so gering, dass es bemerkenswert erscheint, ihn überhaupt numerisch identifiziert zu haben.

Darüber hinaus ergab sich für DLCO eine signifikante Abnahme für LE-Exposition (-1,5%, $p < 0,05$) und HE (-1,6%, $p < 0,05$), und zwar auch nach Korrektur für den durch die erste Messung veränderten CO-Hämoglobingehalt (Abbildung 50). Dies steht in Übereinstimmung mit den beschriebenen Effekten auf DLNO, da sich eine Störung des Transports - in geringem Maße - im Prinzip auch in DLCO niederschlagen sollten. Dennoch waren die Vorher-Nachher-Differenzen zwischen beiden Expositionen nicht statistisch signifikant verschieden ($p = 0,944$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest).

Da, wie erwähnt, Veränderungen von VA in die Diffusionskapazitätswerte eingehen und die Diffusionskapazität für CO nicht anhand nur einer einzigen Kenngröße bewertet werden sollte, wurden zusätzlich die Werte von DLCO/VA (Transfer-Faktor, Krogh-Faktor) berechnet (Abbildung 51). Dabei fanden sich für die Gesamtgruppe keine statistisch signifikanten Effekte nach LE- oder HE-Exposition ($p = 0,21$ und $p = 0,07$), entsprechend auch kein Unterschied zwischen den beiden Werten der Vorher-Nachher-Differenzen. Dies bedeutet, dass die beobachteten Änderungen von DLCO, im Gegensatz zu denen von DLNO, weitgehend auf Änderungen des mittels Helium-Verdünnung gemessenen Alveolarvolumens zurückgingen.

In der Tat ergab die statistische Analyse für das Alveolarvolumen (VA) im paarweisen Vorher-Nachher-Vergleich eine sehr geringfügige, jedoch statistisch signifikante Abnahme sowohl nach LE- (-0,9%, $p < 0,05$) als auch nach HE-Exposition (-0,6%, $p < 0,05$), ohne signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Änderungen (Abbildung 52). Diese Abnahme schien vor allem auf Änderungen in der Gruppe der Betroffenen zurückzugehen. Zu bemerken ist hierbei, dass die Messung von VA von der Tiefe der Einatmung und so gesehen von der Mitarbeit des Probanden abhängt. In den volumenbezogenen Werten der Diffusionskapazitäten ist diese Abhängigkeit zwar ebenfalls im Prinzip noch vorhanden, aber abgeschwächt.

Die wesentlichen numerischen Ergebnisse von DLCO und DLNO sowie anderer Funktionsgrößen sind im Tabellenteil (Tabelle 15a und b) angegeben, darüber hinaus prozentuale Änderungen (Tabelle 16) und Gruppenvergleiche (Tabelle 17).

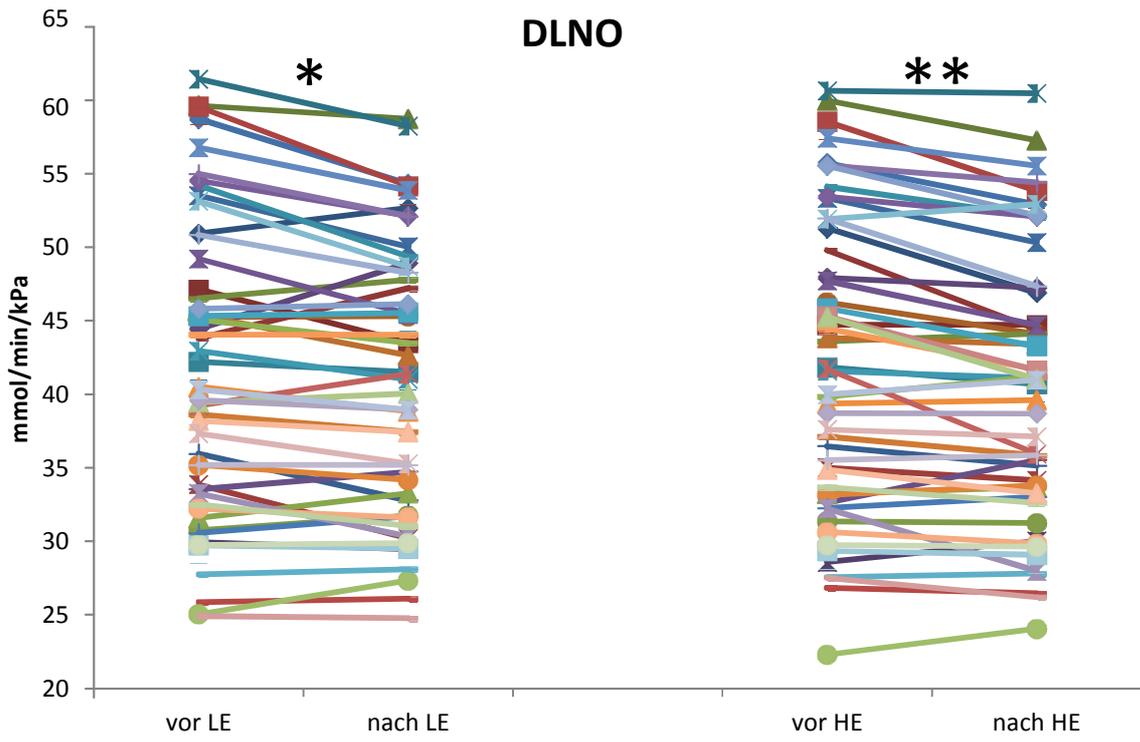


Abb. 48: Diffusionskapazität für NO im Vergleich der Expositionen

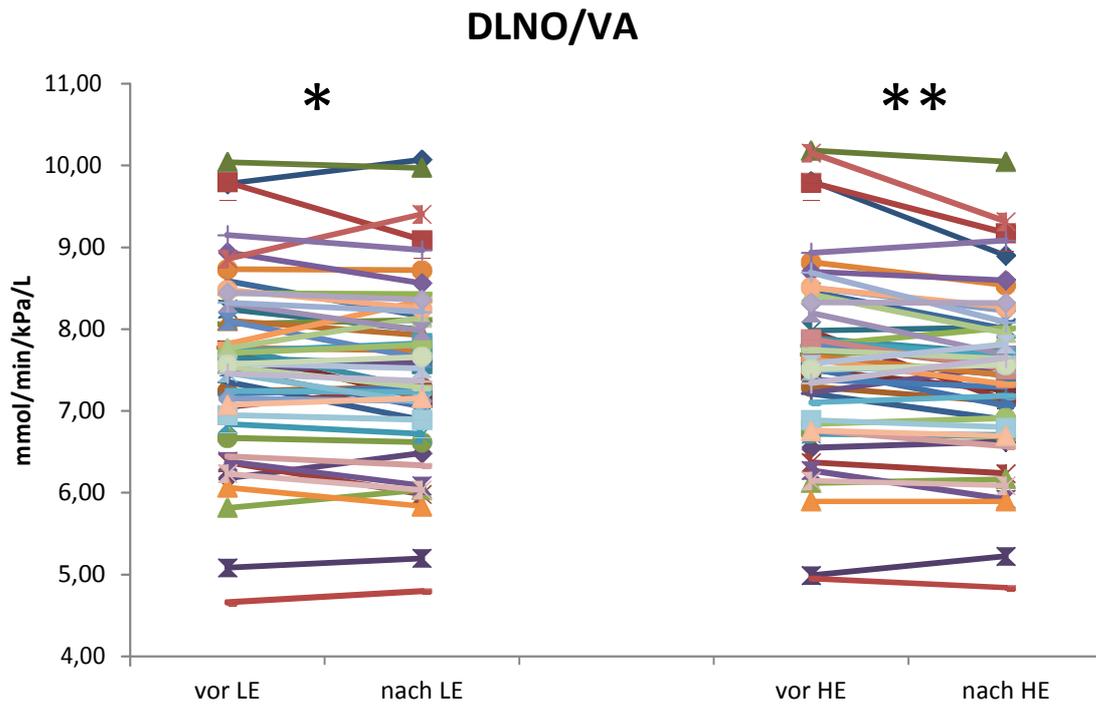


Abb. 49: Diffusionskapazität für NO, relativ zum Alveolarvolumen, im Vergleich der Expositionen

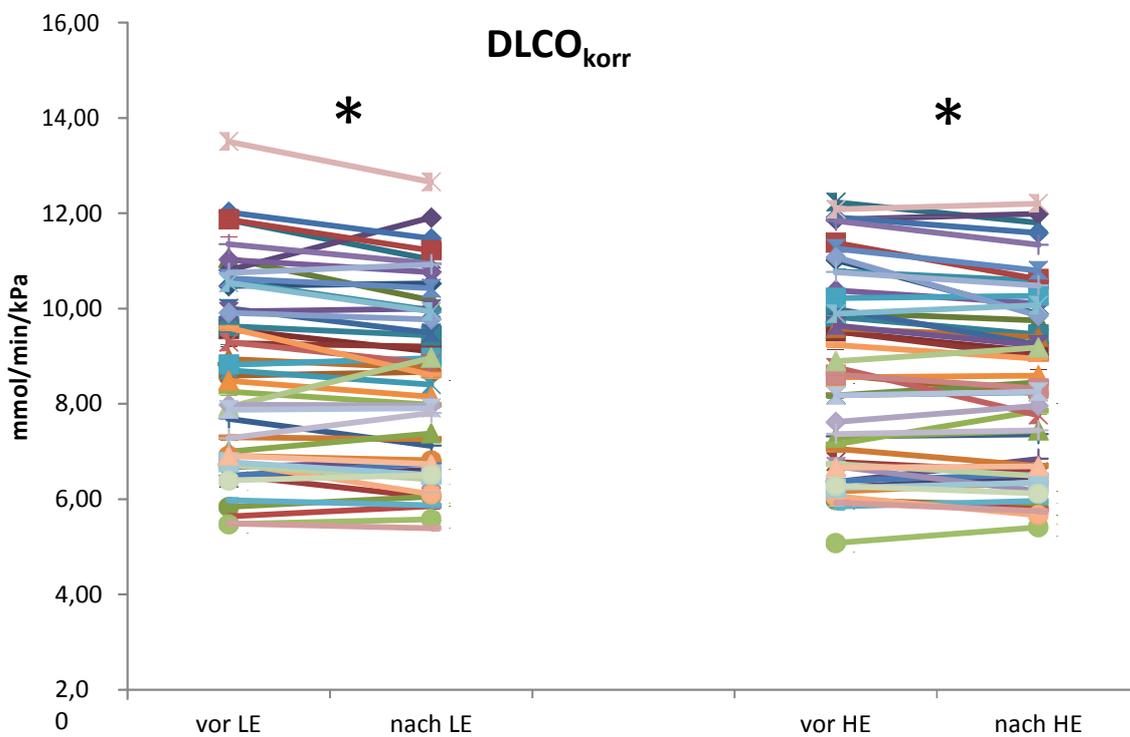


Abb. 50: Diffusionskapazität für CO im Vergleich der Expositionen (Werte korrigiert für CO im Blut)

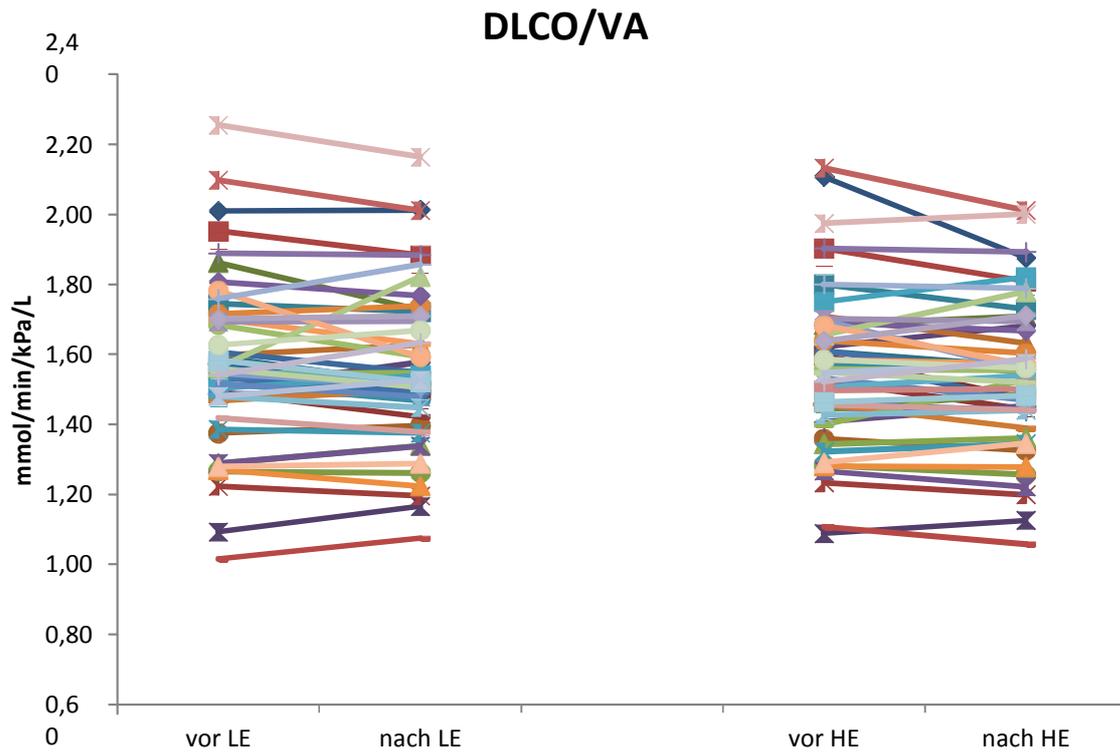


Abb. 51: Diffusionskapazität für CO, relativ zum Alveolarvolumen, im Vergleich der Expositionen (Werte korrigiert für CO im Blut)

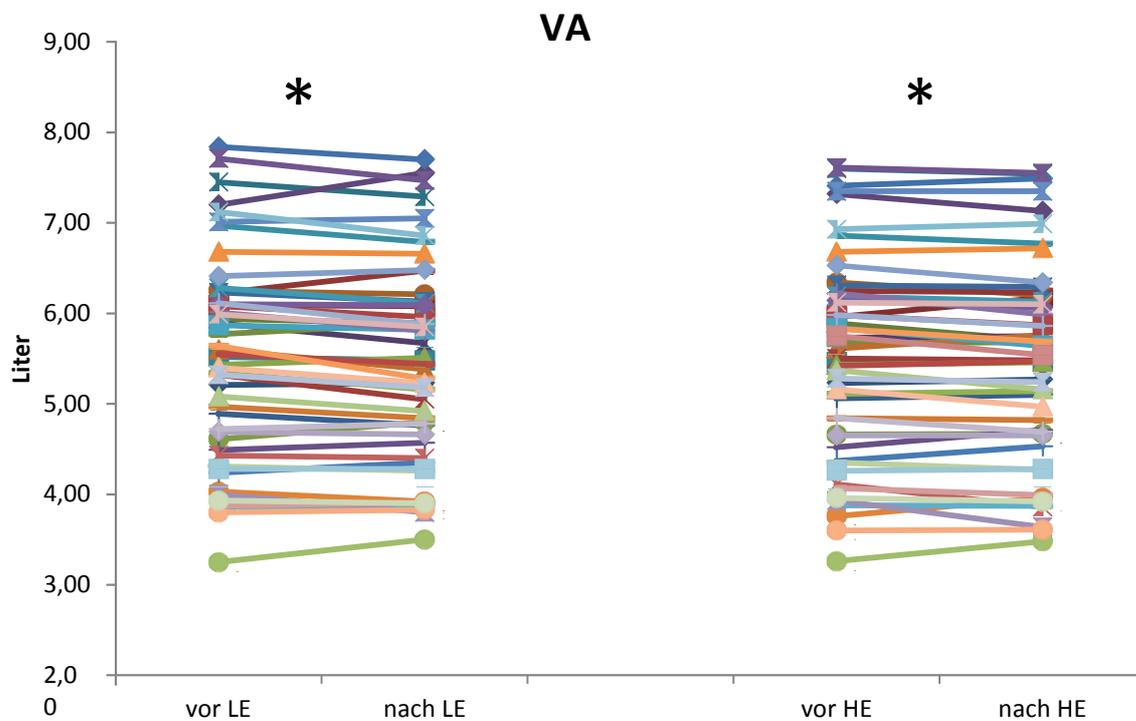


Abb. 52: Alveolarvolumen im Vergleich der Expositionen

5.2.3.5 ECP und Gesamt-IgE

Für die Teilnahme an der Studie war gefordert, dass Personen mit Allergien im Untersuchungszeitraum symptomfrei waren. Serumproben wurden auf die Konzentrationen von ECP und Gesamt-IgE hin untersucht, um zu überprüfen, ob diese Allergie-Marker erhöht waren. ECP wird zur Verlaufskontrolle zahlreicher allergischer Erkrankungen verwendet. Es wird aus aktivierten eosinophilen Granulozyten freigesetzt und spiegelt somit den Aktivierungszustand dieser Zellen im peripheren Blut wider [110]. Die Anzahl der Eosinophilen steigt im Nasensekret bereits 2 Stunden nach Allergenkontakt an [131], im Blut möglicherweise bereits 4, sicher aber rund 24 Stunden nach einer allergischen Reaktion bei Patienten mit Asthma [132].

Im Vorher-Nachher-Vergleich konnte überprüft werden, ob die Druckerexposition einen Einfluss auf diesen Parameter hatte. Die Auswertung ergab, dass die ECP-Konzentration im Blut nach HE- und LE-Exposition statistisch signifikant anstieg (Abbildung 53, Tabelle 11; Tabelle 15 und 16), jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Expositionen. Es fanden sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 11: Ergebnisse für ECP in den einzelnen Gruppen

ECP [$\mu\text{g/L}$]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	49	23	13	13	27	22
	Median d. Änd.	0,93	0,87	0,93	1,29	1,10	0,86
	unt. Quartil	-0,13	-0,20	0,23	-0,52	0,07	-0,23
	ob. Quartil	2,54	3,00	1,82	2,54	2,55	2,46
	p	<0,05	<0,05	0,22	0,17	<0,05	0,09
HE	n	51	23	14	14	28	23
	Median d. Änd.	0,90	1,16	1,46	0,51	0,74	1,09
	unt. Quartil	0,02	0,27	0,25	-0,57	-0,52	0,48
	ob. Quartil	2,28	2,28	2,98	0,90	2,80	2,03
	p	<0,001	<0,001	<0,05	0,671	<0,05	<0,001

rot markiert statistisch signifikante Effekte

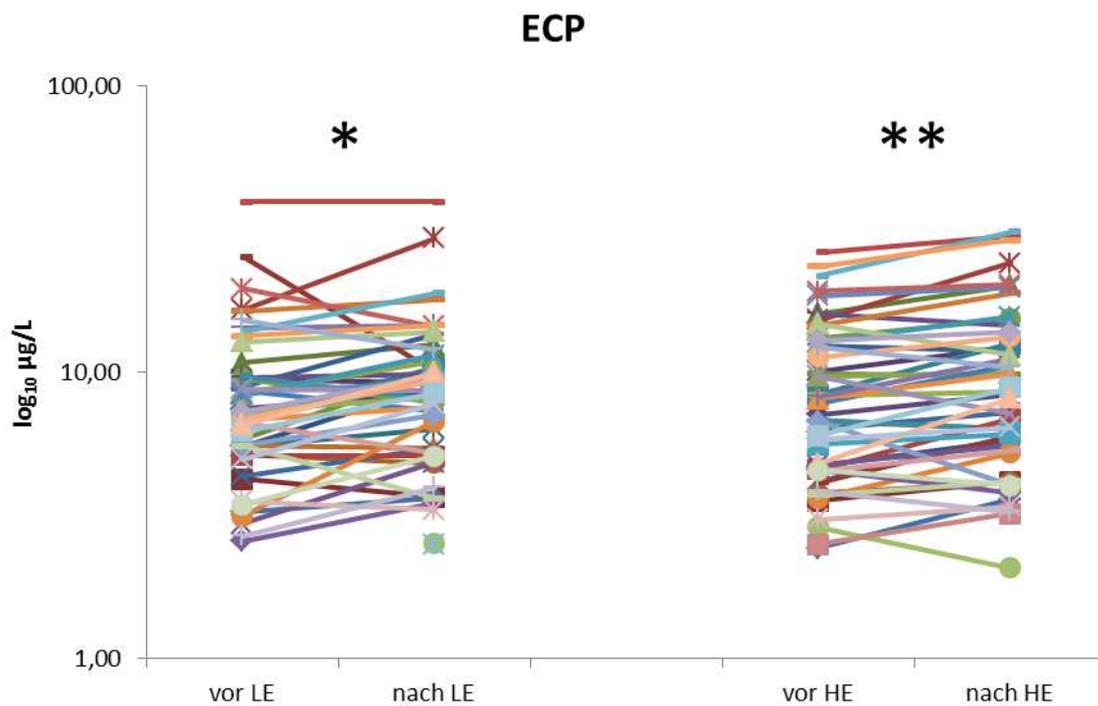


Abb. 53: ECP-Konzentrationen im Vorher-Nachher-Vergleich der Expositionen

Die Expression von IgE erfordert Tage oder Wochen, deshalb war zu erwarten, dass sich dessen Konzentration nach Exposition nicht veränderte. In beiden Visiten war jedoch ein geringfügiger, aber statistisch signifikanter Anstieg des Gesamt-IgE-Gehaltes im Serum zu verzeichnen (Abbildung 54, Tabelle 12). Dieser Anstieg war vor allem auf die Asthma-Probanden zurückzuführen. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Expositionen ($p=0,806$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest), jedoch war der Anstieg nach HE numerisch größer. Die Asthma-Probanden unterschieden sich in der HE-Exposition im Gruppenvergleich von den Gesunden ($p<0,05$).

Tabelle 12: Ergebnisse für Gesamt-IgE in den einzelnen Gruppen

TlgE [kU/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	49	23	14	12	28	21
	mittlere Änd.	0,7	0,1	1,9	0,7	1,2	0,2
	SD ±	2,1	1,1	3,2	1,5	2,5	1,1
	p	<0,05	0,45	<0,05	0,05	<0,05	0,19
HE	n	50	23	14	13	28	22
	mittlere Änd.	2,0	0,0	3,8	3,6	3,6	0,0
	SD ±	8,0	1,2	7,2	13,7	10,4	1,4
	p	<0,05	0,97	<0,05	0,46	<0,05	0,74

rot markiert statistisch signifikante Effekte

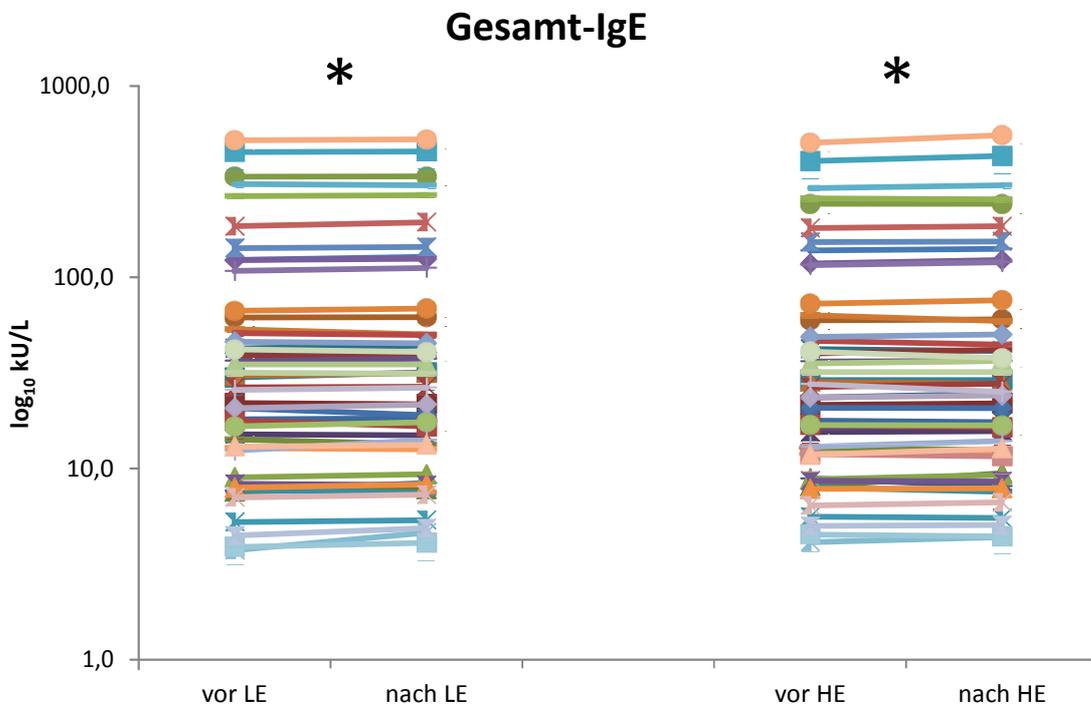


Abb. 54: Gesamt-IgE-Konzentrationen im Vergleich der Expositionen

5.2.3.6 Zusätzliche Entzündungsmarker

5.2.3.6.1 H₂O₂ in der Ausatemluft

Für beide Visiten separat zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg von H₂O₂ im Atemkondensat (jeweils $p < 0,001$ über alle Probanden; Abbildung 56, Tabelle 13). Die Höhe des Anstiegs war für HE und LE nicht verschieden ($p = 0,799$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest). Da dieser Effekt bei einer Zwischenauswertung bereits nach etwa der Hälfte der Visiten festgestellt wurde und auf ein trotz aller Bemühungen noch immer nicht ausgeschlossenes Artefakt hindeutete, wurde beschlossen, ungeachtet der positiven Ergebnisse der vorherigen Haltbarkeitstests die zugeführten Standards und Färbelösungen immer jeweils vor der Post-Messung neu anzusetzen. Jedoch war ein Anstieg der Konzentration immer noch zu beobachten.

Somit scheint es wahrscheinlich, dass kein rein methodologisches Problem zugrunde lag. Zur Klärung wurden sechs Testpersonen gebeten, zweimal hintereinander in unterschiedlichen Zeitabständen Atemkondensat zu sammeln. Die erste Sammlung wurde am Vormittag durchgeführt, die zweite bei 2 Personen nach 1,5 Stunden, bei 4 Personen nach 3,5 Stunden, wie nach Druckerexposition. Dazwischen gingen die Personen im selben Gebäude ihrer üblichen Bürotätigkeit nach, aßen nichts und tranken nur Wasser. Bei drei Personen kam es zu einer geringen Abnahme der H₂O₂-Konzentration, bei drei Personen zu einer Zunahme, jedoch nur bei einer davon deutlich (Abbildung 55). Überwiegend trat demnach keine markante Änderung der Konzentration über die Zeit auf, vor allem verglichen mit der Amplitude der Änderungen, die vor versus nach den Expositionen beobachtet wurde.

In der Literatur wurde beschrieben, dass am Morgen die Konzentrationen von H₂O₂ in der Umgebungsluft niedriger liegen [133] und am Nachmittag die höchsten Konzentrationen auftreten [134]. Der Tagesverlauf von H₂O₂ in der Umgebungsluft ist bekanntermaßen saisonal unterschiedlich und von vielen Faktoren wie Ozonkonzentration, Sonneneinstrahlung und Luftfeuchtigkeit abhängig [135-137]. Da der eingesetzte Filter nur etwa 80 Prozent der Raumluftkonzentration von H₂O₂ eliminierte, könnte theoretisch ein Anstieg im Tagesverlauf durch eine Zunahme der H₂O₂-Konzentration in der Umgebungsluft bedingt sein, auch wenn dies eher unwahrscheinlich ist. In einer der methodologischen Vorstudien fand sich bei gesunden Probanden und Patienten mit COPD keine Korrelation zwischen der im Atemkondensat gemessenen und der Raumluftkonzentration von H₂O₂ nach Einatmung durch einen Filter. Der Einsatz zweier Filter in Serie zu Verbesserung der Effizienz verbot sich wegen des intolerabel hohen Atemwiderstandes.

Die statistische Auswertung der H₂O₂-Daten schloss sicherheitshalber nur die Subgruppe der Probanden ein, bei denen die Reagenzien immer frisch angesetzt worden waren. Bei der Betrachtung der Gesamtgruppe war das Bild allerdings ähnlich.

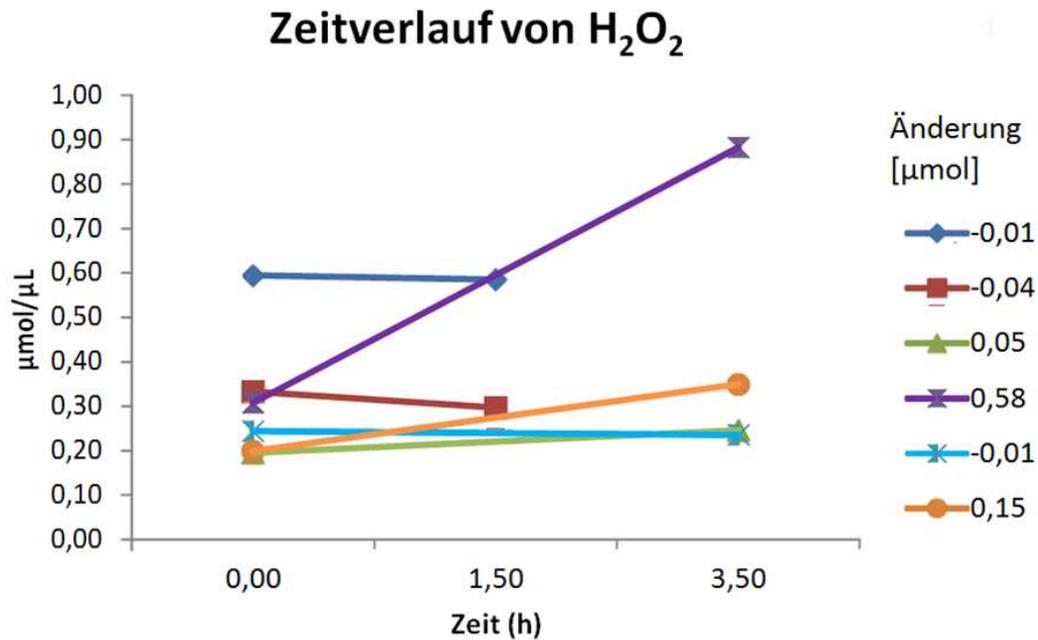


Abb. 55: Ergebnisse bei 5 Testpersonen, bei denen zur Kontrolle zweimal am selben Tag Atemkondensat gesammelt und auf den Gehalt von H₂O₂ untersucht wurde

Tabelle 13: Ergebnisse für H₂O₂ im Atemkondensat für die einzelnen Gruppen

H ₂ O ₂ μmol/μL		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	22	4*	8	10	13	9
	Median d. Änd.	0,103	0,223	0,094	0,098	0,102	0,109
	unt. Quartil	0,037	-0,004	0,032	0,056	0,034	0,038
	ob. Quartil	0,311	0,547	0,191	0,407	0,256	0,417
	p	<0,001	0,24	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
HE	n	18	3*	6	9	12	6
	Median d. Änd.	0,101	0,121	0,164	0,089	0,121	0,101
	unt. Quartil	0,064	0,079	0,028	0,059	0,046	0,072
	ob. Quartil	0,180	0,452	0,180	0,143	0,189	0,121
	p	<0,001	0,25	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

*: bei Einbeziehung der Gesunden, bei denen die Reagenzien nicht frisch angesetzt wurden, war die Zunahme ebenfalls statistisch signifikant. Rot markiert sind statistisch signifikante Effekte.

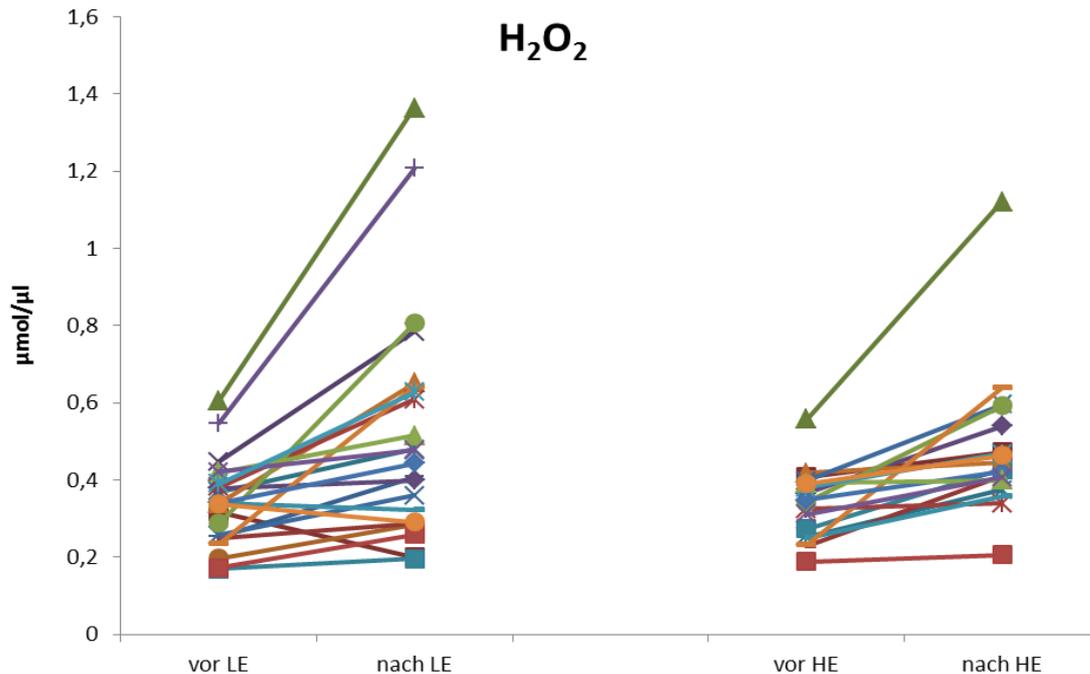


Abb. 56: H₂O₂-Konzentrationen im Atemkondensat im Vergleich der Expositionen

5.2.3.6.2 Marker in Blut und Nasensekret

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Zytokin-Analyse befindet sich im Tabellenteil (Tabelle 15). Die unterschiedlichen Probanden-Zahlen kamen dadurch zustande, dass bei manchen Zytokinen die Werte unter der Nachweisgrenze lagen. Bei drei Probanden war eine Analyse des Nasensekrets aufgrund mangelnden Probenvolumens nicht für beide Visiten möglich. Bei SIL-1 β lagen die Werte bei fast allen Probanden unter der Nachweisgrenze, so dass eine Aufschlüsselung in Einzelgruppen nicht sinnvoll war. Es ist bekannt, dass die Konzentration von zirkulierendem IL-1 β unter normalen physiologischen Bedingungen sehr gering ist. Dieses Interleukin wurde jedoch mit erfasst, da eventuell erhöhte Werte einen Hinweis auf pathologische Prozesse liefern könnten. Durchgehend steht das Präfix „N“ vor dem Namen des Zytokins für „Nase“ und „S“ für „Serum“. Neben Rangtests kamen auch, falls die Inspektion bzw. Prüfung der Verteilungen dies erlaubte, parametrische Tests zum Einsatz.

Nach LE-Exposition fand sich eine Erhöhung der Konzentration von SIL-1 β bei den vier Probanden mit Werten oberhalb der Nachweisgrenze, jedoch ist ein solcher Befund naturgemäß trotz des p-Wertes nicht sehr belastbar ($p < 0,001$). Im Nasensekret trat analog bei den 19 nicht hyperreagiblen Probanden eine Änderung auf ($p < 0,05$). Die Konzentration von SIL-6 nahm bei den Asthma-Probanden und den Hyperreagiblen in der LE-Visite leicht ab ($p < 0,05$). Hingegen stieg die Konzentration von NIL-6 in der LE-Visite in allen Gruppen signifikant an, ferner in der HE-Visite bei allen Probanden außer den Gesunden und den Betroffenen (Abbildung 57). Die Konzentration von NIL-8 änderte sich in der Gesamtgruppe nach LE-Exposition gering, jedoch nicht statistisch signifikant, gleichfalls nach HE-Exposition.

Für die Gruppenvergleiche wurden die Delta-Werte herangezogen. Hier zeigte sich ein Unterschied zwischen Hyperreagiblen und nicht Hyperreagiblen in der Konzentration von SIL-5 nach HE-Exposition ($p < 0,05$) und derjenigen von NIL-1 β nach LE-Exposition ($p < 0,05$). Bei den nicht hyperreagiblen Probanden stiegen jeweils die Konzentrationen stärker an. Asthmatiker und Betroffene unterschieden sich hinsichtlich NIL-6 nach LE-Exposition, indem die Werte der Betroffenen stärker anstiegen ($p < 0,05$).

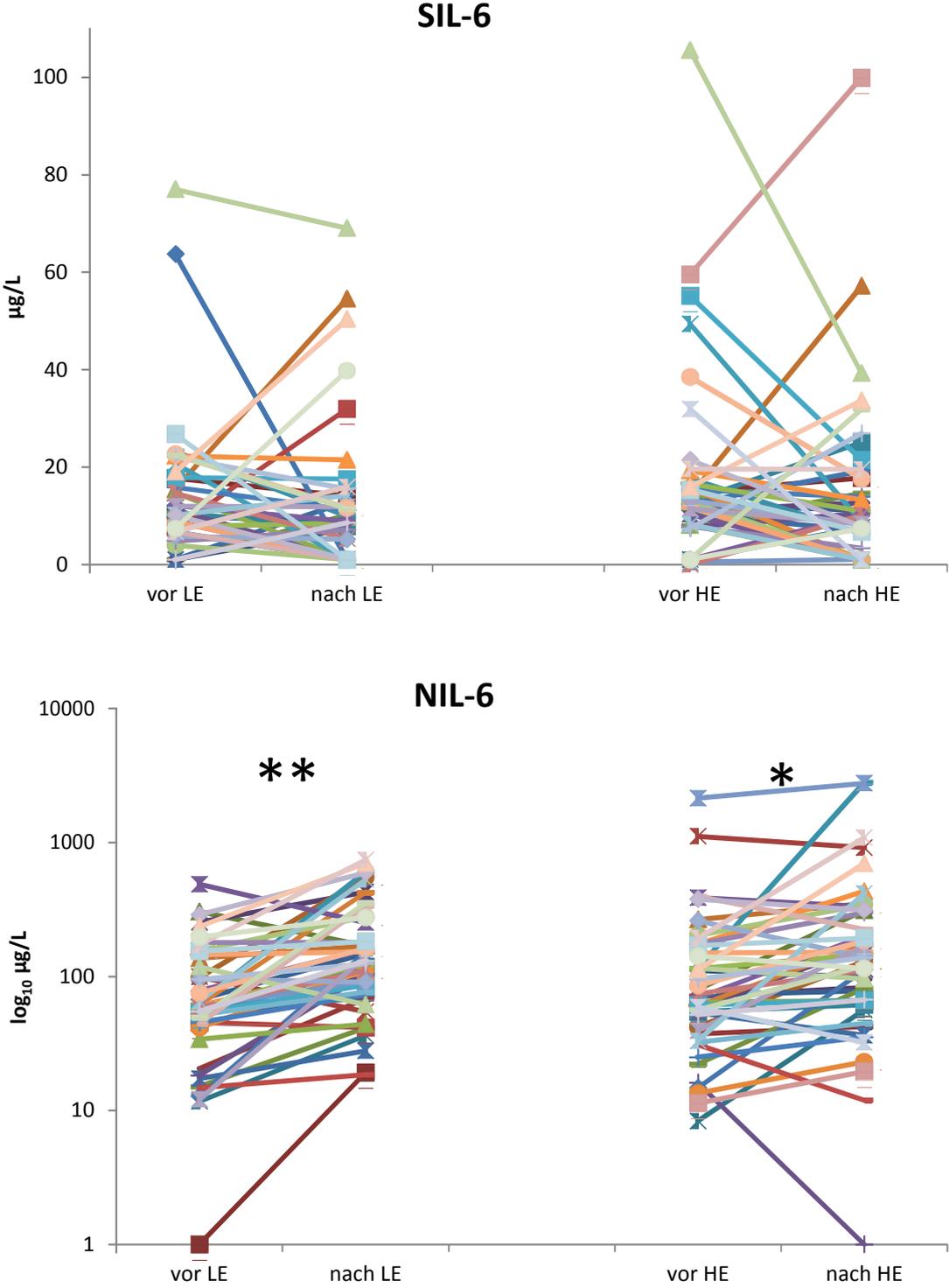


Abb. 57: Serum-IL-6 und nasales IL-6 im Vergleich der Expositionen

Bei einigen Entzündungsmarkern kam es in einzelnen Gruppen zu statistisch signifikanten Änderungen ($p < 0,05$). Allerdings ist hier die Multiplizität der Tests zu berücksichtigen, die bei entsprechender Absenkung der Signifikanzniveaus, beispielsweise um den Faktor 5 auf $p = 0,01$, häufig zum Verschwinden der statistischen Signifikanz führte:

- Anstieg von SIL-5 bei nicht Hyperreagiblen in der HE-Exposition um im Mittel $10,2 \mu\text{g/L}$ bei $n=7$
- Abnahme von SIL-6 bei Asthma-Probanden und Hyperreagiblen nach LE um im Mittel $2,9$ bzw. $4,3 \mu\text{g/L}$ bei $n=11$ bzw. 22
- Zunahme von NIL-1 β bei nicht Hyperreagiblen nach LE um im Mittel $18 \mu\text{g/L}$ bei $n=19$
- Anstieg von NGM-CSF bei nicht Hyperreagiblen nach LE um im Mittel $43 \mu\text{g/L}$ bei $n=19$

Studien zu Referenzwerten von Zytokinen sind rar. Bio-Rad, der Hersteller der Analysekits, hat in der Beschreibung der Kits die Serum-Werte von 66 gesunden Personen jeden Alters aus verschiedenen Ethnien aufgelistet (Tabelle 14).

Tabelle 14: Physiologische Konzentrationen von Zytokinen im Serum [138]:

	Median (pg/mL)	Mittelwert (pg/mL)
IL-1 β	0	0,01
IL-5	0	0,15
IL-6	0	0,73
IL-8	0	7,21
GM-CSF	6,78	12,47
IFN γ	8,68	13,43
TNF α	0	5,92

Die Analyse von 8-OHdG im Serum war bei zwei Probanden aufgrund eines technischen Problems nicht möglich. Die Werte waren nicht normalverteilt. Über alle Probanden betragen die Medianwerte (Quartile) vor und nach LE-Exposition $0,184$ ($0,154$; $0,228$) ng/mL bzw. $0,167$ ($0,142$; $0,209$) ng/mL, ($p=0,08$), sowie vor und nach HE-Exposition $0,185$ ($0,139$; $0,222$) ng/mL bzw. $0,180$ ($0,153$; $0,223$) ng/mL ($p=0,71$).

Es waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zu detektieren (Tabelle 15), weder bei der Analyse der Gesamtgruppe noch bei derjenigen der Einzelgruppen, bis auf einen Abfall in der Gruppe der Asthmatiker nach LE-Exposition ($p < 0,001$).

5.2.4 Tabellen zu den klinisch-physiologischen Ergebnissen

Tabelle 15a: Gesamtgruppe sowie Einzelgruppen im Vorher-Nachher-Vergleich (Mittelwerte und Standardabweichungen, für Mediane und Quartile siehe Tabelle 15b)

H₂O₂ µmol/µl		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	22	4*	8	10	13	9
	mittlere Änd.	0,19	0,27	0,12	0,21	0,16	0,23
	SD ±	0,23	0,37	0,10	0,24	0,18	0,29
	p	<0,001	0,24	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
HE	n	18	3*	6	9	12	6
	mittlere Änd.	0,15	0,25	0,13	0,12	0,14	0,16
	SD ±	0,14	0,27	0,08	0,13	0,12	0,20
	p	<0,001	0,25	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
NO_{bro} [ppb]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	41	13	14	14	25	16
	mittlere Änd.	0,26	0,07	0,46	0,25	0,14	0,45
	SD ±	2,17	2,88	2,07	1,56	2,20	2,18
	p	0,61	1,00	0,43	0,63	0,87	0,67
HE	n	42	13	14	15	25	17
	mittlere Änd.	0,04	-1,02	0,86	0,18	0,14	-0,12
	SD ±	2,59	3,01	3,08	1,16	2,59	2,66
	p	0,93	0,25	0,31	0,56	1,00	0,55
NO_{alv} [ppb]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	41	13	14	14	25	16
	mittlere Änd.	0,03	0,02	0,11	-0,03	0,03	0,04
	SD ±	0,48	0,34	0,54	0,54	0,50	0,45
	p	0,64	0,82	0,45	0,83	0,76	0,72
HE	n	42	13	14	15	25	17
	mittlere Änd.	0,09	0,02	0,08	0,16	0,11	0,05
	SD ±	0,53	0,68	0,53	0,39	0,55	0,53
	p	0,29	0,94	0,59	0,14	0,32	0,69
ECP [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	49	23	13	13	27	22
	mittlere Änd.	0,93	1,01	0,87	0,83	1,43	0,31
	SD ±	3,5	4,6	2,4	2,0	3,2	3,9
	p	<0,05	<0,05	0,22	0,17	<0,05	0,09
HE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	1,3	1,7	1,9	0,2	1,4	1,3
	SD ±	2,4	2,2	3,0	1,9	3,0	1,5
	p	<0,001	<0,001	<0,05	0,671	<0,05	<0,001

Gesamt-IgE [kU/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	49	23	14	12	28	21
	mittlere Änd.	0,7	0,1	1,9	0,7	1,2	0,2
	SD ±	2,1	1,1	3,2	1,5	2,5	1,1
	p	<0,05	0,45	<0,05	0,05	<0,05	0,19
HE	n	50	23	14	13	28	22
	mittlere Änd.	2,0	0,0	3,8	3,6	3,6	0,0
	SD ±	8,0	1,2	7,2	13,7	10,4	1,4
	p	<0,05	0,97	<0,05	0,46	<0,05	0,74
8-OHdG [ng/mL]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	48	21	14	13	27	21
	mittlere Änd.	-0,014	0,000	-0,044	-0,004	-0,010	-0,018
	SD ±	0,054	0,059	0,052	0,033	0,061	0,043
	p	0,08	0,98	<0,001	0,67	0,39	0,07
HE	n	50	22	14	14	27	23
	mittlere Änd.	-0,003	0,004	-0,009	-0,006	0,003	-0,008
	SD ±	0,048	0,056	0,032	0,048	0,033	0,061
	p	0,71	0,73	0,31	0,62	0,69	0,51

Fortsetzung von Tabelle 15a

SIL-1β [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	4	Fallzahl !				
	mittlere Änd.	8,93					
	SD ±	1,27					
	p	<0,001					
HE	n	6	Fallzahl !				
	mittlere Änd.	-0,76					
	SD ±	9,27					
	p	0,85					
SIL-5 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	18	6	6	6	11	7
	mittlere Änd.	-1,4	-0,8	-4,1	0,8	-3,3	1,7
	SD ±	14	22	6	14	16	11
	p	0,69	0,93	0,18	0,9	0,52	0,71
HE	n	19	5	8	6	12	7
	mittlere Änd.	-0,5	6,9	-6,2	0,9	-6,8	10,2
	SD ±	13	9	10	18	11	9
	p	0,86	0,16	0,12	0,91	0,05	<0,05
SIL-6 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	41	17	11	13	22	19
	mittlere Änd.	-1,9	-3,0	-2,9	0,6	-4,3	1,0
	SD ±	16	21	4	17	19	13
	p	0,14	0,57	<0,05	0,91	<0,05	0,75
HE	n	40	15	12	13	23	17
	mittlere Änd.	-2,9	-0,3	-6,2	-2,8	-5,4	0,6
	SD ±	20	17	11	28	21	18
	p	0,26	0,95	0,09	0,73	0,23	0,90

Fortsetzung von Tabelle 15a

SIL-8 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-8	-13	-12	5	-14	0
	SD ±	61	63	36	78	69	49
	p	0,16	0,32	0,67	0,86	0,09	0,97
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-5	7	-16	-13	-13	5
	SD ±	62	53	45	85	70	51
	p	0,36	0,94	0,36	0,58	0,30	0,79
SGM-CSF [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	50	22	14	14	28	22
	mittlere Änd.	-5,7	-9,3	-5,2	-0,4	-7,2	-3,7
	SD ±	44	48	26	55	51	35
	p	0,32	0,37	0,76	0,98	0,47	0,62
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-0,4	4,9	-1,7	-7,3	-2,6	2,2
	SD ±	48	38	51	59	54	39
	p	0,87	0,66	0,72	0,64	0,94	0,79
SIFNγ [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	49	21	14	14	27	22
	mittlere Änd.	-10	-17	-22	13	-16	-3
	SD ±	132	150	65	157	152	106
	p	0,36	0,31	1,00	0,76	0,33	0,90
HE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-10	9	-24	-25	-18	1
	SD ±	113	91	108	149	131	89
	p	0,36	0,82	0,63	0,53	0,59	0,44
STNFα [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	36	15	10	11	20	16
	mittlere Änd.	-5	-10	-14	9	-9	-1
	SD ±	59	78	23	55	68	49
	p	0,61	0,64	0,08	0,60	0,45	0,96
HE	n	37	14	12	11	22	15
	mittlere Änd.	-2	9	-8	-10	-5	1
	SD ±	42	47	26	51	49	33
	p	0,60	0,81	0,28	0,55	0,67	0,90

Fortsetzung von Tabelle 15a

NIL-1β [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	44	18	13	13	25	19
	mittlere Änd.	2	5	-12	13	-9	18
	SD ±	39	30	45	42	36	38
	p	0,07	0,28	0,50	0,13	0,91	<0,05
HE	n	42	18	11	13	25	17
	mittlere Änd.	-3	4	-15	-4	-11	8
	SD ±	56	31	84	57	64	40
	p	0,81	0,56	0,90	0,82	0,69	0,42
NIL-5 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	32	11	12	9	21	11
	mittlere Änd.	11	-4	10	31	4	25
	SD ±	55	48	25	85	28	86
	p	0,14	0,41	0,17	0,31	0,55	0,35
HE	n	29	10	10	9	17	12
	mittlere Änd.	16	15	24	10	15	18
	SD ±	61	47	41	92	49	77
	p	0,18	0,38	0,09	1,00	0,22	0,57
NIL-6 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	48	21	14	13	26	22
	mittlere Änd.	106	82	40	214	60	160
	SD ±	170	179	36	200	112	210
	p	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001
HE	n	49	20	14	15	27	22
	mittlere Änd.	132	163	90	129	51	231
	SD ±	420	602	181	281	144	599
	p	<0,05	0,05	<0,05	0,17	<0,05	<0,05
NIL-8 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	48	21	14	13	26	22
	mittlere Änd.	-290	-338	-302	-202	-327	-248
	SD ±	944	816	1222	869	939	972
	p	0,16	0,07	0,37	0,74	0,17	0,25
HE	n	50	21	14	15	27	23
	mittlere Änd.	-70	84	277	-611	-229	116
	SD ±	1732	1072	2520	1579	2076	1234
	p	0,99	0,72	0,50	0,16	0,30	0,66

Fortsetzung von Tabelle 15a

NGM-CSF [$\mu\text{g/L}$]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	42	18	14	10	23	19
	mittlere Änd.	20	-18	22	86	0,81	43
	SD \pm	194	184	88	299	107	266
	p	0,18	0,52	0,24	0,77	0,96	<0,05
HE	n	45	18	14	13	24	21
	mittlere Änd.	6	10	-4	10	-4	17
	SD \pm	174	136	46	286	132	214
	p	0,13	0,83	0,30	0,19	0,12	0,73
NIFNγ [$\mu\text{g/L}$]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	41	17	13	11	23	18
	mittlere Änd.	149	91	53	354	26	307
	SD \pm	1017	1174	351	1310	778	1266
	p	0,34	0,38	0,69	0,97	0,68	0,10
HE	n	45	17	14	14	25	20
	mittlere Änd.	115	304	-41	42	156	64
	SD \pm	1119	1507	250	1141	1256	949
	p	0,63	0,58	0,55	0,33	0,85	0,65
NTNFα [$\mu\text{g/L}$]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	46	21	13	12	24	22
	mittlere Änd.	5	-73	32	113	-22	34
	SD \pm	467	589	150	459	345	578
	p	0,24	0,24	0,46	1,00	0,99	0,11
HE	n	45	18	13	14	24	21
	mittlere Änd.	46	152	-8	-41	100	-16
	SD \pm	530	787	73	333	680	282
	p	0,74	0,40	0,71	0,50	0,28	0,56

Fortsetzung von Tabelle 15a

FEV₁ [L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	0,02	-0,01	0,04	0,03	0,01	0,02
	SD ±	0,10	0,10	0,12	0,07	0,11	0,10
	p	0,29	0,65	0,23	0,14	0,59	0,33
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	0,00	0,02	0,01	-0,03	0,01	-0,01
	SD ±	0,09	0,10	0,08	0,09	0,08	0,11
	p	0,73	0,29	0,72	0,25	0,36	0,76
FVC [L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-0,01	-0,03	0,01	0,00	-0,01	0,00
	SD ±	0,10	0,09	0,10	0,11	0,09	0,10
	p	0,17	0,19	0,75	0,92	0,40	0,84
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-0,03	-0,01	-0,05	-0,04	-0,03	-0,03
	SD ±	0,11	0,13	0,12	0,08	0,11	0,12
	p	0,06	0,79	0,12	0,05	0,14	0,26
sR_{tot} [kPa*s]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	0,00	0,02	-0,04	0,00	-0,02	0,02
	SD ±	0,13	0,08	0,16	0,15	0,13	0,12
	p	0,93	0,23	0,32	0,27	0,41	0,70
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	0,01	0,06	-0,06	-0,01	-0,01	0,03
	SD ±	0,11	0,10	0,12	0,07	0,12	0,08
	p	0,50	<0,05	0,11	0,73	0,80	0,09
ITGV [L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-0,01	0,04	-0,09	-0,01	-0,03	0,02
	SD ±	0,19	0,19	0,22	0,12	0,23	0,11
	p	0,88	0,30	0,16	0,71	0,40	0,43
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-0,04	-0,04	-0,07	-0,01	-0,03	-0,05
	SD ±	0,15	0,16	0,17	0,10	0,15	0,14
	p	0,06	0,29	0,13	0,66	0,27	0,13
VA [L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-0,06	-0,05	-0,04	-0,09	-0,05	-0,07
	SD ±	0,15	0,16	0,15	0,11	0,14	0,15
	p	<0,05	0,16	0,36	<0,05	0,07	<0,05
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-0,04	-0,01	-0,03	-0,09	-0,03	-0,04
	SD ±	0,12	0,10	0,16	0,10	0,13	0,12
	p	<0,05	0,70	0,51	<0,05	0,21	0,08

DLNO [mmol/min/kPa]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-1,00	-1,25	-0,41	-1,19	-0,69	-1,39
	SD ±	2,17	2,74	1,71	1,40	1,81	2,53
	p	<0,05	<0,05	0,39	<0,05	0,06	<0,05
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-1,27	-1,37	-1,02	-1,34	-1,12	-1,44
	SD ±	1,97	1,99	2,11	1,93	2,01	1,96
	p	<0,001	<0,05	0,09	<0,05	<0,05	<0,05
DLNO/VA [mmol/min/kPa/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-0,09	-0,14	0,01	-0,10	-0,04	-0,15
	SD ±	0,27	0,30	0,29	0,19	0,26	0,28
	p	<0,05	<0,05	0,87	0,08	0,47	<0,05
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-0,17	-0,21	-0,14	-0,14	-0,14	-0,20
	SD ±	0,28	0,31	0,26	0,27	0,26	0,31
	p	<0,001	<0,05	0,07	0,07	<0,05	<0,05
DLCO [mmol/min/kPa]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-0,16	-0,17	-0,18	-0,10	-0,14	-0,18
	SD ±	0,42	0,45	0,32	0,49	0,41	0,45
	p	<0,05	0,08	0,05	0,45	0,09	0,07
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-0,17	-0,24	-0,17	-0,06	-0,12	-0,23
	SD ±	0,39	0,37	0,51	0,26	0,41	0,36
	p	<0,05	<0,05	0,23	0,41	0,15	<0,05
DLCO/VA [mmol/min/kPa/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	mittlere Änd.	-0,01	-0,02	-0,02	0,01	-0,01	-0,01
	SD ±	0,07	0,05	0,05	0,10	0,08	0,05
	p	0,21	0,15	0,08	0,82	0,43	0,29
HE	n	52	23	14	15	28	24
	mittlere Änd.	-0,02	-0,04	-0,02	0,01	-0,01	-0,03
	SD ±	0,07	0,07	0,07	0,05	0,07	0,07
	p	0,07	<0,05	0,35	0,35	0,50	0,06

Fortsetzung von Tabelle 15a

Tabelle 15b: Gesamtgruppe sowie Einzelgruppen im Vorher-Nachher-Vergleich (Daten wie Tabelle 15 a, jedoch Mediane und Quartile)

H₂O₂ µmol/µl		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	22	4*	8	10	13	9
	Median d. Änd.	0,103	0,223	0,094	0,098	0,102	0,109
	unt. Quartil	0,037	-0,004	0,032	0,056	0,034	0,038
	ob. Quartil	0,311	0,547	0,191	0,407	0,256	0,417
	p	<0,001	0,24	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
HE	n	18	3*	6	9	12	6
	Median d. Änd.	0,101	0,121	0,164	0,089	0,121	0,101
	unt. Quartil	0,064	0,079	0,028	0,059	0,046	0,072
	ob. Quartil	0,180	0,452	0,180	0,143	0,189	0,121
	p	<0,001	0,25	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
NO_{bro} [ppb]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	41	13	14	14	25	16
	Median d. Änd.	0,13	-0,17	0,49	0,09	0,04	0,16
	unt. Quartil	-0,67	-0,94	-0,83	-0,41	-0,84	-0,46
	ob. Quartil	1,04	1,01	1,11	0,26	1,05	1,02
	p	0,61	1,00	0,43	0,63	0,87	0,67
HE	n	42	13	14	15	25	17
	Median d. Änd.	0,10	-0,46	0,30	0,07	-0,02	0,18
	unt. Quartil	-0,89	-2,71	-0,80	-0,50	-1,06	-0,73
	ob. Quartil	1,10	0,86	2,57	0,78	1,84	1,02
	p	0,93	0,25	0,31	0,56	1,00	0,55
ECP [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	49	23	13	13	27	22
	Median d. Änd.	0,93	0,87	0,93	1,29	1,10	0,86
	unt. Quartil	-0,13	-0,20	0,23	-0,52	0,07	-0,23
	ob. Quartil	2,54	3,00	1,82	2,54	2,55	2,46
	p	<0,05	<0,05	0,22	0,17	<0,05	0,09
HE	n	51	23	14	14	28	23
	Median d. Änd.	0,90	1,16	1,46	0,51	0,74	1,09
	unt. Quartil	0,02	0,27	0,25	-0,57	-0,52	0,48
	ob. Quartil	2,28	2,28	2,98	0,90	2,80	2,03
	p	<0,001	<0,001	<0,05	0,671	<0,05	<0,001

Gesamt-IgE [kU/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	49	23	14	12	28	21
	Median d. Änd.	0,30	0,20	1,95	0,36	0,81	0,23
	unt. Quartil	-0,22	-0,30	-0,20	0,15	-0,05	-0,29
	ob. Quartil	1,13	0,86	4,00	0,89	2,00	0,75
	p	<0,05	0,45	<0,05	0,05	<0,05	0,19
HE	n	50	23	14	13	28	22
	Median d. Änd.	0,20	0,00	2,20	0,24	0,65	0,03
	unt. Quartil	-0,30	-0,39	0,06	-0,15	-0,10	-0,30
	ob. Quartil	1,10	0,64	4,00	0,90	2,20	0,47
	p	<0,05	0,97	<0,05	0,46	<0,05	0,74
8-OHdG [ng/mL]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	48	21	14	13	27	21
	Median d. Änd.	-0,015	0,001	-0,023	-0,012	-0,015	-0,014
	unt. Quartil	-0,040	-0,030	-0,059	-0,038	-0,037	-0,040
	ob. Quartil	0,020	0,030	-0,015	0,023	0,025	0,014
	p	0,08	0,98	<0,001	0,67	0,39	0,07
HE	n	50	22	14	14	27	23
	Median d. Änd.	-0,003	0,014	-0,015	-0,003	-0,001	-0,013
	unt. Quartil	-0,029	-0,021	-0,035	-0,046	-0,017	-0,034
	ob. Quartil	0,027	0,031	0,022	0,028	0,026	0,030
	p	0,71	0,73	0,31	0,62	0,69	0,51

Fortsetzung von Tabelle 15b

SIL-1β [µg/L]		ALLE					
LE	n	4	Fallzahl				
	Median d. Änd.	9,26					
	unt. Quartil	8,11					
	ob. Quartil	9,75					
	p	<0,001					
HE	n	6	Fallzahl				
	Median d. Änd.	-2,74					
	unt. Quartil	-8,63					
	ob. Quartil	7,58					
	p	0,85					
SIL-5 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	18	6	6	6	11	7
	Median d. Änd.	-2,7	-1,3	-2,7	-0,2	-2,9	4,0
	unt. Quartil	-11,6	-12,4	-10,0	-9,2	-12,4	-9,8
	ob. Quartil	9,0	16,5	-0,2	10,7	2,9	10,3
	p	0,69	0,93	0,18	0,9	0,52	0,71
HE	n	19	5	8	6	12	7
	Median d. Änd.	-3,6	9,1	-7,8	-1,0	-8,6	11,3
	unt. Quartil	-11,7	2,8	-10,8	-14,9	-14,1	7,3
	ob. Quartil	11,0	11,8	-2,0	19,1	-2,0	17,5
	p	0,86	0,16	0,12	0,91	0,05	<0,05
SIL-6 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	41	17	11	13	22	19
	Median d. Änd.	-3,2	-3,7	-2,9	-5,6	-5,1	-0,8
	unt. Quartil	-9,1	-11,0	-5,3	-9,6	-9,3	-7,3
	ob. Quartil	4,6	7,9	-0,4	8,0	-0,3	7,6
	p	0,14	0,57	<0,05	0,91	<0,05	0,75
HE	n	40	15	12	13	23	17
	Median d. Änd.	-3,3	1,5	-5,2	-3,2	-4,5	-3,2
	unt. Quartil	-11,0	-8,7	-11,4	-15,5	-13,2	-7,8
	ob. Quartil	6,7	6,7	-0,5	18,2	6,6	8,0
	p	0,26	0,95	0,09	0,73	0,23	0,90

Fortsetzung von Tabelle 15b

SIL-8 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	Median d. Änd.	-4,6	-11,9	-2,6	-1,7	-7,3	-4,1
	unt. Quartil	-31,5	-29,9	-10,0	-36,5	-45,5	-29,9
	ob. Quartil	13,4	7,5	14,0	15,3	4,3	28,4
	p	0,16	0,32	0,67	0,86	0,09	0,97
HE	n	52	23	14	15	28	24
	Median d. Änd.	-2,3	-1,4	-7,9	-2,5	-5,0	-1,9
	unt. Quartil	-27,5	-14,6	-19,0	-49,4	-33,8	-20,7
	ob. Quartil	14,4	9,0	15,4	22,7	12,4	17,2
	p	0,36	0,94	0,36	0,58	0,30	0,79
SGM-CSF [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	50	22	14	14	28	22
	Median d. Änd.	-1,8	-2,9	-0,4	-3,7	-2,9	0,5
	unt. Quartil	-26,7	-26,7	-7,4	-32,8	-26,9	-26,7
	ob. Quartil	11,3	11,3	4,7	20,0	7,2	13,9
	p	0,32	0,37	0,76	0,98	0,47	0,62
HE	n	52	23	14	15	28	24
	Median d. Änd.	-1,0	0,2	2,7	-11,0	3,4	-1,7
	unt. Quartil	-20,8	-7,3	-8,6	-48,4	-17,5	-20,8
	ob. Quartil	15,4	15,5	15,1	20,5	15,4	15,5
	p	0,87	0,66	0,72	0,64	0,94	0,79
SIFNy [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	49	21	14	14	27	22
	Median d. Änd.	-5,0	-13,9	3,1	-4,7	-5,0	-2,0
	unt. Quartil	-58,2	-54,4	-12,9	-92,4	-56,6	-71,1
	ob. Quartil	24,7	30,8	17,5	74,5	16,3	38,3
	p	0,36	0,31	1,00	0,76	0,33	0,90
HE	n	51	23	14	14	28	23
	Median d. Änd.	-8,9	-8,1	-6,4	-31,7	-6,4	-20,1
	unt. Quartil	-32,3	-26,4	-13,8	-121,2	-38,0	-30,6
	ob. Quartil	22,6	24,0	8,9	33,5	19,8	24,0
	p	0,36	0,82	0,63	0,53	0,59	0,44
STNFα [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	36	15	10	11	20	16
	Median d. Änd.	-2,4	-10,5	-5,9	13,2	-2,4	-2,2
	unt. Quartil	-32,0	-48,2	-30,8	-31,0	-29,9	-46,5
	ob. Quartil	23,9	29,0	0,5	40,1	10,4	36,7
	p	0,61	0,64	0,08	0,60	0,45	0,96
HE	n	37	14	12	11	22	15
	Median d. Änd.	-0,6	3,9	-0,2	-10,4	-0,2	-2,5
	unt. Quartil	-30,1	-29,9	-21,4	-46,4	-30,7	-25,9
	ob. Quartil	12,4	30,8	5,5	33,1	7,2	19,5
	p	0,60	0,81	0,28	0,55	0,67	0,90

NIL-1β [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	44	18	13	13	25	19
	Median d. Änd.	5,4	6,2	0,5	5,8	0,5	8,1
	unt. Quartil	-4,9	-5,2	-6,2	0,9	-7,8	1,3
	ob. Quartil	11,5	10,4	11,9	19,5	10,6	38,9
	p	0,07	0,28	0,50	0,13	0,91	<0,05
HE	n	42	18	11	13	25	17
	Median d. Änd.	0,2	-0,3	8,0	-0,4	-2,1	7,7
	unt. Quartil	-12,3	-9,8	-11,8	-37,4	-11,0	-17,6
	ob. Quartil	13,6	18,7	12,7	20,7	13,5	29,0
	p	0,81	0,56	0,90	0,82	0,69	0,42
NIL-5 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	32	11	12	9	21	11
	Median d. Änd.	7,7	7,6	9,9	1,9	1,9	15,2
	unt. Quartil	-10,9	-7,0	-7,4	-15,0	-8,1	-12,3
	ob. Quartil	20,2	18,4	17,6	73,2	14,5	44,8
	p	0,14	0,41	0,17	0,31	0,55	0,35
HE	n	29	10	10	9	17	12
	Median d. Änd.	5,9	4,2	21,2	4,4	16,7	5,2
	unt. Quartil	-10,4	-3,9	-8,8	-47,8	-9,7	-13,0
	ob. Quartil	24,4	16,7	36,4	18,8	32,8	15,6
	p	0,18	0,38	0,09	1,00	0,22	0,57
NIL-6 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	48	21	14	13	26	22
	Median d. Änd.	50,4	32,7	32,5	128,7	32,4	69,2
	unt. Quartil	17,5	10,5	8,0	64,6	8,0	18,2
	ob. Quartil	125,6	98,9	64,4	346,3	81,3	305,7
	p	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001
HE	n	49	20	14	15	27	22
	Median d. Änd.	15,2	9,3	21,8	23,6	23,6	13,6
	unt. Quartil	-1,9	-5,3	5,6	-25,0	-18,0	2,3
	ob. Quartil	111,2	92,8	132,4	123,0	95,2	131,1
	p	<0,05	0,05	<0,05	0,17	<0,05	<0,05
NIL-8 [µg/L]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	48	21	14	13	26	22
	Median d. Änd.	-91	-297	9	167	-164	84
	unt. Quartil	-661	-726	-567	-765	-567	-936
	ob. Quartil	340	180	528	360	220	423
	p	0,16	0,07	0,37	0,74	0,17	0,25
HE	n	50	21	14	15	27	23
	Median d. Änd.	35	55	194	-232	-37	103
	unt. Quartil	-479	-326	-200	-1336	-535	-226
	ob. Quartil	458	631	424	430	244	774
	p	0,99	0,72	0,50	0,16	0,30	0,66

NGM-CSF [$\mu\text{g/L}$]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	42	18	14	10	23	19
	Median d. Änd.	8,9	1,2	11,2	1,9	0,4	11,5
	unt. Quartil	-11,1	-11,1	0,4	-23,3	-15,0	-2,0
	ob. Quartil	33,4	33,4	21,8	33,8	17,7	33,7
	p	0,18	0,52	0,24	0,77	0,96	<0,05
HE	n	45	18	14	13	24	21
	Median d. Änd.	-5,3	1,1	-12,0	-8,5	-10,2	-0,7
	unt. Quartil	-20,3	-7,3	-21,0	-65,8	-31,9	-16,6
	ob. Quartil	10,8	13,3	1,8	-0,2	5,1	11,8
	p	0,13	0,83	0,30	0,19	0,12	0,73
NIFNy [$\mu\text{g/L}$]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	41	17	13	11	23	18
	Median d. Änd.	39	200	0	18	-12	150
	unt. Quartil	-122	-143	-23	-253	-236	-34
	ob. Quartil	212	449	108	149	103	356
	p	0,34	0,38	0,69	0,97	0,68	0,10
HE	n	45	17	14	14	25	20
	Median d. Änd.	-7	61	-4	-128	24	-63
	unt. Quartil	-180	-147	-134	-233	-173	-194
	ob. Quartil	165	213	52	48	121	196
	p	0,63	0,58	0,55	0,33	0,85	0,65
NTNFα [$\mu\text{g/L}$]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	46	21	13	12	24	22
	Median d. Änd.	13,4	26,2	13,3	-4,7	2,9	20,9
	unt. Quartil	-33,2	-24,6	-12,4	-60,5	-57,7	-9,4
	ob. Quartil	66,1	72,0	34,5	53,6	54,3	88,3
	p	0,24	0,24	0,46	1,00	0,99	0,11
HE	n	45	18	13	14	24	21
	Median d. Änd.	-1,4	23,4	-28,2	-10,8	-18,4	11,0
	unt. Quartil	-44,9	-22,0	-46,9	-99,1	-48,6	-24,8
	ob. Quartil	38,5	51,2	10,6	19,2	23,4	50,8
	p	0,74	0,40	0,71	0,50	0,28	0,56
sR_{tot} [kPa*s]		ALLE	GES	AST	BET	HYP	NHYP
LE	n	51	23	14	14	28	23
	Median d. Änd.	0,00	0,03	-0,01	-0,02	-0,01	0,00
	unt. Quartil	-0,07	-0,04	-0,18	-0,08	-0,10	-0,04
	ob. Quartil	0,06	0,08	0,06	0,01	0,07	0,06
	p	0,93	0,23	0,32	0,27	0,41	0,70
HE	n	52	23	14	15	28	24
	Median d. Änd.	0,02	0,06	-0,02	0,01	0,02	0,03
	unt. Quartil	-0,07	0,00	-0,15	-0,06	-0,10	-0,02
	ob. Quartil	0,08	0,12	0,03	0,03	0,08	0,08
	p	0,50	<0,05	0,11	0,73	0,80	0,09

Tabelle 16: Prozentuale Änderungen ausgewählter Messgrößen (für ECP, Gesamt-IgE, H₂O₂, SIL-6 und NIL-6 sind die Mediane angegeben)

	LE		HE	
	mittlere Änd.	P	mittlere Änd.	P
DLNO (mmol/min/kPa)	-1,9%	<0,05	-2,6%	<0,001
DLNO/VA(mmol/min/kPa/L)	-1,0%	<0,05	-2,0%	<0,001
DLCO (mmol/min/kPa)	-1,5%	<0,05	-1,6%	<0,05
DLCO/VA(mmol/min/kPa/L)	-0,6%	0,21	-0,9%	0,07
VA (L)	-0,9%	<0,05	-0,6%	<0,05
FEV ₁ (L)	0,6%	0,29	0,0%	0,73
ECP	12,3%	<0,05	16,4%	<0,001
Gesamt-IgE	1,4%	<0,05	1,2%	<0,05
H ₂ O ₂ (µmol)	41,8%	<0,001	36,5%	<0,001
SIL-6	-25,0%	0,14	-30,9%	0,26
NIL-6	96,6%	<0,001	32,1%	<0,05

Tabelle 17: Gruppenvergleiche der Delta-Werte (vorher-nachher)

LE			HE		
	GES-AST-BET	HYP-NHYP		GES-AST-BET	HYP-NHYP
H₂O₂ P	0,536	0,738	H₂O₂ p	0,411	0,963
NO_{bro} P	0,875	0,779	NO_{bro} p	0,164	0,760
NO_{alv} P	0,729	0,947	NO_{alv} p	0,786	0,731
ECP P	0,99	0,494	ECP p	0,146	0,935
Gesamt-IgE P	0,072	0,143	Gesamt-IgE p	<0,05	0,116
SIL-5 P	0,88	0,49	SIL-5 p	0,345	<0,05
SIL-6 P	0,919	0,278	SIL-6 p	0,571	0,356
SIL-8 P	0,823	0,421	SIL-8 p	0,614	0,468
SGM-CSF P	0,904	0,632	SGM-CSF p	0,521	0,891
SIFNγ P	0,896	0,680	SIFNγ p	0,508	0,828
STNFα P	0,635	0,691	STNFα p	0,547	0,745
NIL-1β P	0,681	0,061	NIL-1β p	0,963	0,398
NIL-5 P	0,982	0,321	NIL-5 p	0,440	0,611
NIL-6 P	<0,05	0,128	NIL-6 p	0,784	0,427
NIL-8 P	0,664	0,671	NIL-8 p	0,315	0,090
NGM-CSF P	0,857	0,180	NGM-CSF p	0,225	0,270
NIFNγ P	0,631	0,076	NIFNγ p	0,408	0,723
NTNFα P	0,500	0,206	NTNFα p	0,311	0,301
8-OHdG p	<0,05	0,618	8-OHdG p	0,681	0,546

FVC P	0,559	0,940	FVC p	0,437	0,857
FEV1 P	0,275	0,828	FEV1 p	0,273	0,426
sRtot P	0,318	0,241	sRtot p	<0,05	0,312
ITGV P	0,125	0,252	ITGV p	0,544	0,760
VA P	0,593	0,717	VA p	0,132	0,739
DLNO P	0,353	0,256	DLNO p	0,865	0,555
DLNO/VA P	0,260	0,152	DLNO/VA p	0,655	0,420
DLCO P	0,853	0,722	DLCO p	0,39	0,311
DLCO/VA P	0,487	0,999	DLCO/VA p	0,069	0,300

Fortsetzung von Tabelle 17

5.2.5 Anhang zu den klinisch-physiologischen Ergebnissen

Im Expositionsraum für die Probanden ausliegende Literatur

Maschek-Schneider, H.-J., *1000 Traumziele*, Naumann&Göbel Verlagsgesellschaft mbH, Köln, 2004

Knorr, P., Muhr, G., *Brehms Tierleben - Säugetiere*, area Verlag GmbH, Erfstadt, 2003

Gustav, J., *August Macke*, Alois Erdl Druck, Trostberg, 2001

Koch, H., *Carl Spitzweg*, Alois Erdl Druck, Trostberg, 2001

OSB Olympische Sportbibliothek, *Mit allen Sinnen*, Cloppenburg, 2007

Bildband *Mauritius 47*, 1998

Bildband *Graphistock-zefa Band 34*, zefa visual media, Düsseldorf

Fragebögen

CAUS

Pb: _____

Der folgende Fragebogen soll Ihre Reaktionen auf Umweltreize – insbesondere chemische Reize – erfassen.

Bitte kreuzen Sie an, wie sehr die aufgeführten Reaktionsweisen auf Sie zutreffen. Dabei bedeuten 0 „gar nicht zutreffend“ und 5 „sehr zutreffend“. Die Kategorien 2-4 stellen Abstufungen dazwischen dar, die von „wenig zutreffend“ (1) bis „annähernd zutreffen“ (4) reichen.

Bitte lassen Sie keine Frage aus!

	sehr zutreffend			gar nicht zutreffend	
1. Wenn ich die Farbe in frisch gestrichenen Räumen rieche, bekomme ich leicht Atemnot.	<input type="checkbox"/>				
2. Sprays und trocknende Lacke verursachen bei mir das Gefühl von Atemnot.	<input type="checkbox"/>				
3. Bei geringen Mengen von Rauchabgasen muss ich husteln.	<input type="checkbox"/>				
4. Sobald ich Rauchabgase rieche, bekomme ich Atembeklemmungen.	<input type="checkbox"/>				
5. Bei starkem Lackgeruch bekomme ich Atembeklemmungen.	<input type="checkbox"/>				
6. Bei starkem Lack- oder Rauchgeruch kann mir schwindelig werden.	<input type="checkbox"/>				
7. Auf Benzinabgase an der Tankstelle reagiere ich empfindlich.	<input type="checkbox"/>				
8. Bei Geruch von starken Reinigungsmitteln bekomme ich Atembeschwerden.	<input type="checkbox"/>				

PANAS

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben. Lesen Sie jedes Wort und tragen Sie dann in die Skala neben jedem Wort die Intensität ein. Sie haben die Möglichkeit, zwischen fünf Abstufungen zu wählen.

Geben Sie bitte an, wie Sie sich **im Verlauf der letzten 12 Monate** gefühlt haben.

	ganz wenig oder gar nicht	ein bisschen	einigermassen	erheblich	äusserst
aktiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bekümmert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
interessiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
freudig erregt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
verärgert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
schuldig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
erschrocken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
feindselig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
angeregt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stolz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gereizt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
begeistert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
beschämt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nervös	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
entschlossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
aufmerksam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
durcheinander	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ängstlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Visuelle Analogskalen (Symptomskalen)

Die Skalen waren im Original 10 cm lang.

Welche der nachstehend genannten **Symptome** verspüren Sie **aktuell**?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie jeweils die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*

1. Trockener Husten

überhaupt _____ sehr
t nicht _____ stark
k

2. "Kratzen" im Hals

überhaupt _____ sehr
t nicht _____ stark

3. Husten mit Auswurf

überhaupt _____ sehr
t nicht _____ stark

**4. Pfeifendes / brummendes
Atemgeräusch**

überhaupt _____ sehr
t nicht _____ stark

5. Engegefühl in der Brust

überhaupt _____ sehr
nicht _____ stark

6. Atemnot

überhaupt _____ sehr
nicht _____ stark

7. Niesen

überhaupt _____ sehr
t nicht _____ stark

8. Fließschnupfen

überhaupt _____ sehr
t nicht _____ stark

Welche der nachstehend genannten **Symptome** verspüren Sie **aktuell**?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie jeweils die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*

9. Stockschnupfen (verstopfte Nase)

überhaupt nicht  sehr stark

10. Kopfschmerzen

überhaupt nicht  sehr stark

11.. Schwindelgefühl

überhaupt nicht  sehr stark

12. Kreislaufstörungen

überhaupt nicht  sehr stark

13. Reizung der Augen

überhaupt nicht  sehr stark

14. Juckreiz der Haut

überhaupt nicht  sehr stark

15.. Hautausschlag

überhaupt nicht  sehr stark

16. Übelkeit

überhaupt nicht  sehr stark

Wie war Ihr **Wohlbefinden** in der Kammer?

(Bitte kreuzen Sie auf der Linie unten die Stelle an, die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)

äußerst
schlecht



äußerst
gut

Wie **stark** haben Sie einen **Geruch** in der Kammer wahrgenommen?

(Bitte kreuzen Sie auf der Linie unten die Stelle an, die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)

gar
nicht



äußerst
stark

Wie sehr haben Sie sich durch einen **Geruch** in der Kammer **belästigt** gefühlt?

(Bitte kreuzen Sie auf der Linie unten die Stelle an, die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)

gar
nicht



äußerst
stark

Wie sehr haben Sie sich durch die **Druckeraktivität** in der
Kammer insgesamt **beeinträchtigt** gefühlt?

*{Bitte kreuzen Sie auf der Linie unten die Stelle an, die
Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.}*

gar
nicht



äußerst
stark

Druckerkontakt

Elfseitiger eigens entworfener Fragebogen zur Vorlage beim Voruntersuchungstermin

Im Folgenden geht es um die Frage, wie weit Sie in Ihrem Alltag mit Druckern oder Kopiergeräten in Berührung kommen. Falls Sie eine Frage dazu haben, wenden Sie sich bitte an die Untersuchungsleiter.

Teil1: Gegenwärtige Situation

1. Halten Sie sich **zurzeit** regelmäßig in einem Raum auf, in dem **Laserdrucker oder Kopiergeräte** in Betrieb sind?

D ja

D nein → In diesem Fall geht es weiter auf **Seite 5**.

Wenn es mehrere Räumlichkeiten mit Laserdruckern oder Kopiergeräten gibt, in denen Sie sich aufhalten, denken Sie bei den nächsten Fragen bitte an den Raum, in dem Sie sich **am längsten** aufhalten.

2. Halten Sie sich beruflich oder privat in diesem Raum auf?

D beruflich

D privat

D beruflich und privat

3. Welches Gerät ist in diesem Raum in Betrieb?

D Kopiergerät

D

Laserdrucker

D beides

4. Bitte nennen Sie - falls bekannt - die Hersteller oder Modelle der Laserdrucker und/oder Kopiergeräte.

5. Seit wann halten Sie sich regelmäßig in dem Raum auf, in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb sind?

Seit _____ Jahren

Pb.:_____

6. An durchschnittlich wie vielen Tagen pro Woche halten Sie sich in dem Raum auf, in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb sind?

D	D	D	D	D	D	D
1	2	3	4	5	6	7
Tag/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.

7. An den Tagen, an denen Sie sich in dem Raum mit diesen Geräten aufhalten ,wie viele Stunden verbringen Sie durchschnittlich in dem Raum?

D	D	D	D	D
0-4	5-9	9 - 14	15 - 19	20-24
Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag

8. Um was für einen Raum handelt es sich? (z.B. Einzelbüro, Großraumbüro , Wohnzimmer)

9. Schätzen Sie bitte die Größe des Raumes: Der Raum ist etwa:

_____mlang
_____mbreit
_____mhoch

10. Wie viele Laserdrucker und/oder Kopiergeräte sind in dem Raum in Betrieb?

11. Wie viele Seiten werden in dem Raum insgesamt pro Tag ungefähr gedruckt?

Ca._____Seiten!Tag

12. Wie viele Seiten werden in dem Raum insgesamt pro Tag ungefähr kopiert?

Ca._____Seiten!Tag

*Wenn es mehrere Räumlichkeiten mit Laserdruckern oder Kopiergeräten gibt, in denen Sie sich aufhalten, denken Sie bei den nächsten Fragen bitte an den Raum, in dem Sie sich **am zweitlängsten** aufhalten.*

*Wenn es lediglich den einen Raum gibt, den Sie in den bisherigen Fragen bereits beschrieben haben, dann geht es weiter auf **Seite 5**.*

13. Halten Sie sich beruflich oder privat in diesem Raum auf?

- D beruflich
- D privat
- D beruflich und privat

14. Welches Gerät ist in diesem Raum in Betrieb?

- D Kopiergerät
- D
- Laserdrucker
- D beides

15. Bitte nennen Sie - falls bekannt - die Hersteller oder Modelle der Laserdrucker und/oder Kopiergeräte .

16. Seit wann halten Sie sich regelmäßig in dem Raum auf, in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb sind?

Seit_____Jahren

17. An durchschnittlich wie vielen Tagen pro Woche halten Sie sich in dem Raum auf, in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb sind?

- | | | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| D |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Tag/W . | Tage/W . | Tage/W. | Tage/W. | Tage/W. | Tage/W. | Tage/W. |

18. An den Tagen, an denen Sie sich in dem Raum mit diesen Geräten aufhalten, wie viele Stunden verbringen Sie durchschnittlich in dem Raum?

- | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| D | D | D | D | D |
| 0 - 4 | 5 - 9 | 9 - 14 | 15 - 19 | 20-24 |
| Std./Tag | Std./Tag | Std./Tag | Std./Tag | Std./Tag |

Pb: _____

19. Um was für einen Raum handelt es sich? (z.B. Einzelbüro, Großraumbüro, Wohnzimmer)

20. Schätzen Sie bitte die Größe des Raumes: Der Raum ist etwa:

_____mlang

_____mbreit

_____mhoch

21. Wie viele Laserdrucker und/oder Kopiergeräte sind in dem Raum in Betrieb?

22. Wie viele Seiten werden in dem Raum insgesamt pro Tag ungefähr gedruckt?

Ca. _____Seiten/Tag

23. Wie viele Seiten werden in dem Raum insgesamt pro Tag ungefähr kopiert?

Ca. _____Seiten/Tag

24. Halten Sie sich **zurzeit** regelmäßig in einem Raum auf, in dem **Tintenstrahldrucker** in Betrieb sind?

D ja

D nein -+ *In diesem Fall geht es weiter auf **Seite 6**.*

Wenn es mehrere Räumlichkeiten mit Tintenstrahldruckern gibt, in denen Sie sich aufhalten, denken Sie bei den nächsten Fragen bitte an den Raum, in dem Sie sich **am längsten** aufhalten.

25. Halten Sie sich beruflich oder privat in diesem Raum auf?

D beruflich

D privat

D beruflich und privat

26. Seit wann halten Sie sich regelmäßig in dem Raum auf, in dem Tintenstrahldrucker in Betrieb sind?

Seit _____ Jahren

27. An durchschnittlich wie vielen Tagen pro Woche halten Sie sich in dem Raum auf, in dem Tintenstrahldrucker in Betrieb sind?

D	D	D	D	D	D	D
1	2	3	4	5	6	7
Tag/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.

28. An den Tagen ,an denen Sie sich in dem Raum mit diesen Geräten aufhalten, wie viele Stunden verbringen Sie durchschnittlich in dem Raum?

D	D	D	D	D
0-4	5-9	9-14	15-19	20-24
Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag

29. Um was für einen Raum handelt es sich? (z.B. Einzelbüro, Großraumbüro ,Wohnzimmer)

30. Schätzen Sie bitte die Größe des Raumes: Der Raum ist etwa:

_____mlang

_____mbreit

_____mhoch

31. Wie viele Seiten werden in dem Raum insgesamt pro Tag mit einem Tintenstrahldrucker ungefähr gedruckt?

Ca. _____Seiten/Tag

Teil 2: Frühere Situation

Die folgenden Fragen beziehen sich auf mögliche Umstände in Ihrer Vergangenheit, die in Bezug auf Drucker oder Kopiergeräte eventuell anders waren als heute (z.B. aufgrund einer anderen Arbeits- oder Wohnsituation).

32. Haben Sie sich **früher (d.h. mit zeitlicher Unterbrechung zur jetzigen Situation)** schon einmal regelmäßig in einem Raum aufgehalten, in dem **Laserdrucker oder Kopiergeräte** in Betrieb waren?

D ja

D nein → In diesem Fall geht es weiter auf **Seite 10**.

Wenn es mehrere Räumlichkeiten mit Laserdruckern oder Kopiergeräten gab, in denen Sie sich aufgehalten haben, denken Sie bei den nächsten Fragen bitte an den Raum, in dem Sie sich **am längsten** aufgehalten haben.

33. Haben Sie sich beruflich oder privat in diesem Raum aufgehalten?

D

beruflich

D privat

D beruflich und privat

34. Welches Gerät wurde in diesem Raum betrieben?

D Kopiergerät

D

Laserdrucker

D beides

35. Bitte nennen Sie - falls Sie sich noch erinnern - die Hersteller oder Modelle der Laserdrucker und/oder Kopiergeräte

.

36. Wie lange haben Sie sich regelmäßig in dem Raum aufgehalten, in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb waren?

_____Jahre

37. Bis wann haben Sie sich regelmäßig in dem Raum aufgehalten, in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb waren?

_____ (z.B. 1995)

38. An durchschnittlich wie vielen Tagen pro Woche haben Sie sich in dem Raum aufgehalten, in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb waren?

D	D	D	D	D	D	D
1	2	3	4	5	6	7
Tag/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.

39. An den Tagen, an denen Sie sich in dem Raum mit diesen Geräten aufgehalten haben, wie viele Stunden haben Sie sich durchschnittlich in dem Raum aufgehalten?

<input type="radio"/>				
0-4	5 - 9	9-14	15-19	20-24
Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag
g		g	g	

40. Um was für einen Raum handelte es sich? (z.B. Einzelbüro, Großraumbüro, Wohnzimmer)

41. Schätzen Sie bitte die Größe des damaligen Raumes: Der Raum war etwa:

_____mlang
_____mbreit
_____mhoch

42. Wie viele Laserdrucker und/oder Kopiergeräte waren in dem Raum in Betrieb?

43. Wie viele Seiten wurden in dem Raum insgesamt pro Tag ungefähr gedruckt?

Ca. _____Seiten/Tag

44. Wie viele Seiten wurden in dem Raum insgesamt pro Tag ungefähr kopiert?

Ca. _____Seiten/Tag

Wenn es mehrere Räumlichkeiten mit Laserdruckern oder Kopiergeräten gab, in denen Sie sich aufgehalten haben, denken Sie bei den nächsten Fragen bitte an den Raum, in dem Sie sich **am zweitlängsten** aufgehalten haben.

Wenn es lediglich den einen Raum gab, den Sie in den bisherigen Fragen bereits beschrieben haben, dann geht es weiter auf **Seite 10**.

45. Haben Sie sich beruflich oder privat in diesem Raum aufgehalten?

D beruflich

D privat

D beruflich und privat

46. Welches Gerät wurde in diesem Raum betrieben?

D Kopiergerät

D

Laserdrucker

D beides

47. Bitte nennen Sie – falls Sie sich noch erinnern – die Hersteller oder Modelle der Laserdrucker und/oder Kopiergeräte

.

48. Wie lange haben Sie sich regelmäßig in dem Raum aufgehalten , in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb waren?

_____Jahre

49. Bis wann haben Sie sich regelmäßig in dem Raum aufgehalten , in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb waren?

_____ (z.B. 1995)

Pb: _____

50. An durchschnittlich wie vielen Tagen pro Woche haben Sie sich in dem Raum aufgehalten, in dem Laserdrucker oder Kopiergeräte in Betrieb waren?

D	D	D	D	D	D	D
1	2	3	4	5	6	7
Tag/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.

51. An den Tagen, an denen Sie sich in dem Raum mit diesen Geräten aufgehalten haben, wie viele Stunden haben Sie sich durchschnittlich in dem Raum aufgehalten?

D	D	D	D	D
0 - 4	5 - 9	9-14	15-19	20-24
Std./Ta	Std./Ta	Std./Ta	Std./Ta	Std./Tag
g	g	g	g	

52. Um was für einen Raum handelte es sich? (z.B. Einzelbüro, Großraumbüro, Wohnzimmer)

53. Schätzen Sie bitte die Größe des damaligen Raumes: Der Raum war etwa:

_____mlang

_____mbreit

_____mhoch

54. Wie viele Laserdrucker und/oder Kopiergeräte waren in dem Raum in Betrieb?

55. Wie viele Seiten wurden in dem Raum insgesamt pro Tag ungefähr gedruckt?

Ca. _____Seiten/Tag

56. Wie viele Seiten wurden in dem Raum insgesamt pro Tag ungefähr kopiert?

Ca. _____Seiten/Tag

57. Haben Sie sich **früher (d.h.mit zeitlicher Unterbrechung zur jetzigen Situation)** schon einmal regelmäßig in einem Raum aufgehalten, in dem **Tintenstrahldrucker** in Betrieb waren?

D ja

D nein → *In diesem Fall ist damit der Fragebogen für Sie beendet. Herzlichen Dank!*

*Wenn es mehrere Räumlichkeiten mit Tintenstrahldruckern gab, in denen Sie sich aufgehalten haben, denken Sie bei den nächsten Fragen bitte an den Raum, in dem Sie sich **am längsten** aufgehalten haben.*

58. Haben Sie sich beruflich oder privat in diesem Raum aufgehalten?

D beruflich

D privat

D beruflich und privat

59. Wie lange haben Sie sich regelmäßig in dem Raum aufgehalten , in dem Tintenstrahldrucker in Betrieb waren?

_____Jahre

60. Bis wann haben Sie sich regelmäßig in dem Raum aufgehalten , in dem Tintenstrahldrucker in Betrieb waren?

_____ (z.B. 1995)

61. An durchschnittlich wie vielen Tagen pro Woche haben Sie sich in dem Raum aufgehalten , in dem Tintenstrahldrucker in Betrieb waren?

D	D	D	D	D	D	D
1	2	3	4	5	6	7
Tag/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.	Tage/W.

62. An den Tagen,an denen Sie sich in dem Raum mit diesen Geräten aufgehalten haben, wie viele Stunden haben Sie sich durchschnittlich in dem Raum aufgehalten?

D	D	D	D	D
0-4	5-9	9-14	15-19	20-24
Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag	Std./Tag

Pb: _____

63. Um was für einen Raum handelte es sich? (z.B. Einzelbüro, Großraumbüro, Wohnzimmer)

64. Schätzen Sie bitte die Größe des Raumes: Der Raum war etwa:

_____ mlang

_____ mbreit

_____ mhoch

65. Wie viele Seiten wurden in dem Raum insgesamt pro Tag mit einem Tintenstrahldrucker ungefähr gedruckt?

Ca. _____ Seiten/Tag

5.2.6 Zusammenfassung der klinisch-physiologischen Ergebnisse

Die Analyse der objektivierbaren Reaktionen nach Exposition gegenüber HE- und LE-Druckern ergab ein heterogenes Bild. Neben Verfahren der Lungenfunktion kamen auch avancierte und von uns teilweise vorab noch weiter verbesserte Analyseverfahren der Ausatemluft, des Serums und des Nasensekrets zum Einsatz.

In Anbetracht der vielfach durchgeführten statistischen Tests muss man die Möglichkeit falsch-positiver Ergebnisse maßgeblich in Betracht ziehen; dies gilt vor allem für die biochemischen Messgrößen, die nicht so leicht wie beispielsweise diejenigen der Lungenfunktion in einen physiologisch eindeutig begründbaren Zusammenhang zu setzen sind. Bei der begrenzten Zahl an Probanden und der zugleich großen Zahl der Messgrößen und möglichen Vergleichen erschien es allerdings nicht ratsam, von vornherein eine Korrektur für die Multiplizität der Tests beispielsweise nach Bonferroni durchzuführen. Andererseits war es auch aufgrund von Abweichungen von der Normalverteilung kein durchgehend gangbarer Weg, mit Hilfe parametrischer varianzanalytischer Modelle und darin implementierter multipler Vergleiche die Modellierung kompakter zu fassen; auch hätte dies zusätzliche Annahmen impliziert.

Aus diesen Gründen galt die Präferenz einfachen paarweisen Gruppenvergleichen, entweder parametrisch oder nichtparametrisch. Soweit die Gesamtgruppe der Probanden analysiert wurde, können diese Tests bei Vorliegen einer Normalverteilung als Test mit ähnlicher Power gelten. Es war nicht möglich, in jedem Fall durch eine Transformation der Daten eine Normalverteilung zu erreichen; daher waren die nichtparametrischen Tests unerlässlich. Als praktikable Strategie zur Handhabung der multiplen Testungen schien es uns, die p-Werte der Einzeltests unkorrigiert anzugeben, sich für die Interpretation aber vorzugsweise auf Ergebnisse zu stützen, deren p-Wert kleiner oder gleich 0,01 statt der konventionellen 0,05 lag. Dies würde auch der Tatsache Rechnung tragen, dass für jede Messgröße sowohl ein Vor-Nach-Vergleich für jede der beiden Expositionen stattfand als auch ein Vergleich der Ausgangswerte vor Exposition (diese erwiesen sich als vergleichbar) als auch gegebenenfalls ein Vergleich der Nach-Vor-Differenzen zwischen beiden Expositionen, also insgesamt 5 Tests.

Grundsätzlich ist zweierlei anzumerken: Erstens können Änderungen in von uns nicht erfassten Messgrößen nach Exposition gegenüber Druckeremissionen natürlich nicht ausgeschlossen werden. Um dieses Problem zu minimieren, wurden potenzielle Effekte möglichst breitbandig erfasst. Zweitens konnten die beobachteten individuellen Reaktionen nicht in Beziehung zur detaillierten individuellen Anamnese oder Vorbelastung gesetzt werden; dies wäre selbst bei $n=52$ angesichts der Heterogenität der Probanden ein hoffnungsloses Unterfangen und hätte jenseits von Fallbeschreibungen keinerlei weitere Aussagekraft gehabt. Die Probanden waren jedoch angehalten, vor den Expositionen anderweitige Belastungen zu vermeiden, um zumindest akute Einflüsse auf die Ergebnisse zu minimieren. Als objektive Messgröße zur Abschätzung möglicher partikulärer und anderer inhalativer Umweltbelastungen vor den Expositionen stand das exhalierete Kohlenmonoxid zur Verfügung. Dessen Ausgangswerte zeigten zwar eine Streuung zwischen den Probanden, unterschieden sich aber nicht systematisch zwischen den verschiedenen Untersuchungsterminen bzw. -bedingungen. Eine tentative Analyse der individuellen Reaktionen in Abhängigkeit von den Ausgangswerten ergab zwar keine konklusiven Resultate, der Ansatz wird aber von uns weiter verfolgt werden, auch in Hinsicht auf die noch ausstehenden, nicht formal zum Forschungsprojekt gehörigen EKG-Daten. Ferner erwies es sich, primär aus logistischen Gründen, als nicht möglich, den Zeitraum der Nachbeob-

achtung auszudehnen; dies wäre zwar wünschenswert gewesen, hätte angesichts der Rekrutierungsprobleme jedoch eine weitere massive Erschwernis bedeutet. Es sei jedoch betont, dass in experimentellen Studien zur Wirkung inhalativer Belastungen inklusive partikulärer Emissionen in der Regel auch akute, d.h. innerhalb von Stunden auftretende Effekte beobachtet wurden. Dementsprechend wählten wir in Hinblick auf die erfassten physiologischen Größen die Reihenfolge der Messungen so, dass sie den erwarteten Zeitskalen der jeweiligen Reaktionen entsprach. Aus diesem Grunde wurden beispielsweise Lungenfunktionsmessgrößen früh und Entzündungsparameter so spät wie möglich nach Exposition erfasst.

5.2.6.1 Ausgeatmetes NO

Einige der von uns vorab für möglich und plausibel gehaltenen Änderungen traten nicht bzw. nicht in messbarem Ausmaß ein. Dies gilt zunächst für das ausgeatmete NO. So wäre denkbar gewesen, dass die NO_{alv} -Werte nach HE-Exposition erniedrigt gewesen wären, falls Nanopartikel entweder eine merkliche Imbalance des Flüssigkeitshaushaltes in den Alveolen und/oder eine lokale oxidative Reaktion auslösen. Diese Effekte traten jedoch offenbar nicht ein. Möglicherweise waren die Änderungen zu klein, um selbst mit einer optimierten NO-Messtechnik erfassbar zu sein, möglicherweise waren sie von anderen Effekten überdeckt. Die von uns eingesetzte Methode der Bestimmung von NO_{alv} durch einen speziellen statistischen Ansatz in Verbindung mit einem mathematischen Modell hatte sich in vorangegangenen Studien als die beste Synthese von Aufwand und erzielbarer Genauigkeit herausgestellt. In den Konzentrationen von NO_{bro} , die ohne Modellierungsaufwand bei einer Ausatemrate von 50 mL/s direkt messbar waren, zeigten sich nach Exposition ebenfalls keine Änderungen. Ein Anstieg des bronchialen NO wäre ein Hinweis auf eine vornehmlich eosinophile Entzündungsreaktion in den Atemwegen gewesen, ein Abfall eher für eine neutrophile Reaktion oder eine deutliche Mukusproduktion. Derartige Reaktionen allerdings galten im Vorfeld als eher unwahrscheinlich, da von einer relativ geringen Deposition der Nanopartikel in den Bronchien auszugehen ist. Die Befunde des bronchialen und alveolären NO ergaben *in summa* keinen Hinweis auf eine induzierte Entzündungs- oder anderweitige Reaktion in den Atemwegen und Alveolen.

5.2.6.2 Lungenfunktion

Spirometrie und Bodyplethysmographie

In der Spirometrie zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Änderungen. Dies war nicht unerwartet, da die Spirometrie nur bei markant bronchokonstriktorisches Effekten der Nanopartikel verändert gewesen wäre. Auch gibt es aus der Literatur keine Hinweise darauf, dass - wie für Ozon bekannt - Nanopartikel statt einer Obstruktion eine Art vorübergehender funktioneller Restriktion auslösen, die sich in einer parallelen Verringerung von FEV_1 und FVC niederschlägt. In dieser Studie diente die Spirometrie auf der einen Seite hauptsächlich zur Dokumentation eines gleichbleibenden klinischen Zustandes der Probanden und auf der anderen Seite als Sicherheits-Backup, falls doch wider Erwarten deutliche funktionelle Effekte aufgetreten wären.

Eine höhere Sensitivität, Änderungen zu detektieren, ließ sich von der Bodyplethysmographie erwarten. Zu diesem Zweck wurde der totale spezifische Atemwegswiderstand herangezogen, der sich aus den gemessenen Atemschleifen durch Anlegen einer Geraden zwischen den Spitzenamplituden des Kabinendrucks im Fluss-Druck-Diagramm ergibt.

Dieser Wert ist zwar numerisch weniger stabil als der sonst empfohlene effektive Widerstand, der sich durch eine Art Mittelwertbildung über die Atemschleife ergibt, gilt allerdings als sensitiver gegenüber kleinen Änderungen bzw. Störeffekten. In der Vorbereitung entschieden wir uns für den totalen Widerstand, da wir unter kontrollierten Bedingungen mit Vor-Nach-Messungen bei den gleichen Probanden arbeiteten und damit die Vergleichbarkeit der Messungen in höherem Maße gewährleistet war als das in der klinischen Praxis normalerweise der Fall ist. Es ist bekannt, dass bei sehr niedrigen Ausgangswerten des Atemwegswiderstandes, gleich ob als totaler oder effektiver Widerstand ausgewertet, die relativen Schwankungen spontaner Art stark sein können, ohne dass hierbei jemals der Normbereich verlassen würde. Eine Zunahme des spezifischen Atemwegswiderstandes ist zwar im Prinzip und der Richtung nach advers, jedoch in Hinsicht auf ihre mögliche klinische Bedeutung immer in Bezug auf den Normbereich zu sehen.

Der bodyplethysmographisch gemessene Anstieg von sR_{tot} bei der Gruppe der Gesunden nach HE-Exposition war *prima vista* überraschend. Er zeigte eine geringfügige Verengung der Atemwege an. Ein solcher Effekt wäre eher für die Probanden mit hyperreagiblem Bronchialsystem oder Betroffenen zu erwarten gewesen. Es handelte sich vermutlich um eine Antwort der oberen Atemwege, zu denen auch die Stimmbänder als schwer zu kontrollierende Determinante des gesamten Atemwegswiderstandes zu zählen sind. Den beobachteten Änderungen von sR_{tot} korrespondierten keine entsprechenden Änderungen in der Spirometrie, die - zumindest bei Vorliegen einer normalen Ausgangslungenfunktion - als sensitiv für die gesamten, auch die unteren Atemwege gilt. Auch verblieben die Werte von sR_{tot} nach Anstieg im Normbereich. Auf der Basis dieser Überlegungen ist es wahrscheinlich, dass die beobachtete Änderung nicht als im klinischen Sinne relevante Reaktion zu werten ist. Eine mögliche Veränderung des Atemwegswiderstandes R_{tot} ist komplexer als eine von sR_{tot} , da sie sowohl durch eine Änderung des spezifischen Atemwegswiderstandes als auch eine Verschiebung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) zustande kommen kann. Letztere wäre denkbar, wenn die Probanden in der Antwort auf die Partikelinhalation ihre volumetrische Atemendlage geändert hätten, verbunden beispielsweise mit einer Änderung des Atemmusters. Dies war jedoch nicht der Fall.

Diffusionskapazität

Die Messung der Diffusionskapazität für NO ergab für die absolute DLNO und die volumenbezogene DLNO/VA einen statistisch signifikanten Effekt. Dieser fiel nach HE- stärker als nach LE-Exposition aus, wenn man die Größe und die im Signifikanzniveau widergespiegelte Konsistenz der Änderungen zugrunde legte. Allerdings war der numerische Unterschied der in beiden Expositionen gemessenen Änderungen nicht statistisch signifikant von Null verschieden. Daher sind die beobachteten Effekte mit gewisser Vorsicht zu interpretieren, wenn einen möglichen systematischen Unterschied zwischen den beiden Expositionen im Auge hat. Die Befunde sollten aber im Lichte der Voruntersuchung analysiert werden, in der eine gezielte Intervention (Inhalation hypertoner Kochsalzlösung) einen Effekt auf die NO-Diffusionskapazität bewirkte, der sich in naheliegender Weise direkt als Störung des Flüssigkeitshaushaltes in der Lunge interpretieren ließ.

Die nach HE-Exposition beobachtete mittlere Abnahme der DLNO um 2,6% war ähnlich derjenigen, die sich in der Vorstudie nach 20-minütiger Inhalation hypertoner Kochsalzlösung in Form einer mittleren Abnahme um 3,6% gezeigt hatte. Es liegt nahe, einen ähnlichen Mechanismus anzunehmen und zu vermuten, dass auch nach HE-Exposition die Abnahme von DLNO bzw. DLNO/VA durch eine Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen im Sinne eines (sehr geringgradigen) Ödems zustande kam. Die Aussagen der wissenschaftlichen Literatur zur Interpretation von DLNO sind derzeit wenig umfangreich. Daher sind auch

einzelne Beobachtungen von Interesse, die bei der Interpretation helfen können. Dressel et al. [139] untersuchten die Auswirkungen hypobarer Hypoxie auf Bergsteiger im Rahmen einer Höhenstudie (kurzzeitige Verbringung auf ca. 4000 m). Die Höhenkrankheit kann bekanntlich in ausgeprägten Fällen mit einem Lungenödem einhergehen, das mit Effekten auf den Gastransport verbunden ist. Die Veränderungen von DLNO waren nach Korrektur für die veränderten Umgebungsbedingungen im Allgemeinen eher diskret. Bei einem Probanden jedoch, der unter stark ausgeprägter Höhenkrankheit litt, kam es zu einer Abnahme der DLNO von 51,6 auf 42,1 mmol/min/kPa, d. h. um 18,4%. Auch wenn die klinischen Zeichen eines Lungenödems noch nicht eindeutig bzw. in vollem Umfang vorlagen, spricht diese Beobachtung dafür, dass die Messgröße DLNO auf die genannte Art von physiologischer Imbalance tatsächlich reagieren kann.

Der Höhenkrankheit liegt u. A. eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion im Sinne des Euler-Liljestrand-Mechanismus zugrunde. Durch die resultierende Blutdruckerhöhung kann Flüssigkeit in die Lunge und andere Organe austreten. Ein Ödem ist die Folge. Im Falle der Laserdruckeremissionen ist eher davon auszugehen, dass die Beladung mit Nanopartikeln zu einer Leckage führte; es ist ja bekannt, dass Nanopartikel gewebebegängig sind. Im Falle einer Vasokonstriktion hätte man auch eine Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens erwartet, die sich vermutlich in einer deutlichen Änderung der Diffusionskapazität für CO hätte niederschlagen müssen. Die Tatsache, dass DLCO bei der Annahme eher ödemartiger Änderungen nicht verändert war, ist in der relativ geringen Sensitivität dieser Messgröße gegenüber Änderungen der Diffusionsbarriere bedingt; DLCO hängt stärker von der Menge des verfügbaren Hämoglobins ab (s.u.).

Alternativ ist daran zu denken, dass sich die eingeatmeten Aerosole nach der Deposition in der Lunge möglicherweise lösten bzw. ihre Komponenten sich auf der Oberfläche ausbreiteten und auf diese Weise den Durchtritt von inhalierten Gasen wie NO behinderten. Dies wäre durchaus denkbar, da es sich vornehmlich um Kondensatpartikel (Aerosole) aus der Gasphase und nicht um Feststoffpartikel handelte. Diese alternative Interpretation würde allerdings nichts an der Tatsache einer wenn auch sehr geringgradigen Gastransportstörung ändern, zumal inhaliertes NO als hervorragend geeignet gelten kann, um eine solche Störung zu detektieren. Insgesamt legt die Voruntersuchung nahe, die Änderung von DLNO und DLNO/VA, die nach HE- stärker ausfiel als nach LE-Exposition, für sich genommen als einen ödemartigen Effekt zu interpretieren. Es sei aber betont, dass dies gegenwärtig nicht mehr als eine nicht statistisch klar belegbare Hypothese darstellt, zu deren Bestätigung unabhängige Daten fehlen.

Die CO-Aufnahmekapazität, die zwar auch von den Diffusionsbarrieren, vor allem aber dem alveolo-kapillären Blutvolumen und verfügbaren Hämoglobin beeinflusst wird, war durch die Expositionen nicht signifikant verändert. Dies impliziert, dass keine messbare pulmonale Vasokonstriktion oder Vasodilatation aufgrund der Druckerexpositionen auftrat. Allerdings sind diese Werte, anders als die NO-Diffusionskapazität, von der Korrektur für Carboxyhämoglobin abhängig, mit deren Hilfe der CO-Gegendruck im Blut berücksichtigt wurde, der durch die Inhalation von CO in den Messungen vor Exposition unvermeidbar aufgebaut wurde. Dazu wurde die beste derzeit verfügbare Korrekturformel verwendet.

Die beobachtete Verminderung des Alveolarvolumens (VA) ist schwer interpretierbar und möglicherweise auf Mitarbeitsmängel im Sinne einer geringfügig reduzierten tiefen Einatmung vor dem Atemanhalten zurückzuführen. Ferner ist zu beachten, dass in der Vergangenheit, soweit bekannt, in anderen Laboratorien niemals mit der in dieser Studie erreichten Präzision im Tagesverlauf wiederholt gemessen wurde und daher Vergleichsdaten zur Beurteilung fehlen.

Die Absolutwerte der Diffusionskapazitäten hängen in nichtlinearer Weise vom Alveolarvolumen, d. h. dem Ausdehnungszustand der Lunge, ab. Aus diesem Grunde wurden sowohl die absoluten Werte als auch die Werte pro Alveolarvolumen ausgewertet. Letztere können im gegenwärtigen Fall als besonders glaubwürdig gelten, da bei einer Verringerung des Volumens aus physiologischen Gründen von einer relativen Zunahme der volumenbezogenen Werte auszugehen ist. Diese ist dadurch bedingt, dass sich bei einer um ein Geringes weniger tiefen Einatmung das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen der Lunge verbessert sowie das pulmonal-kapilläre Blutvolumen im Wesentlichen gleich bleibt. Wenn also auch für die volumenbezogenen Werte der NO-Diffusionskapazität ein signifikanter Abfall beobachtet wurde, der zugleich tendenziell für die HE-Exposition stärker ausfiel als für die LE-Exposition, so spricht dies dagegen, dass die Abnahme der Absolutwerte durch eine Abnahme von VA bedingt war. Man hätte bei gleichbleibenden Transporteigenschaften eher eine Zunahme und nicht eine Abnahme von DLNO/VA erwartet.

Die Einschränkung der DLNO bzw. DLNO/VA nach beiden Expositionen ist im Prinzip als physiologisch adverser Effekt zu werten, der allerdings in dem beobachteten Ausmaß nicht als klinisch relevant gelten kann. Zu beachten ist auch, dass der Effekt unabhängig von der Probandengruppe auftrat und dass gemäß den Empfehlungen der ATS für Diffusionsmessgrößen 10% Abweichung als Testvariabilität noch als akzeptierbar gelten [82]. In der vorliegenden Studie war es offenbar möglich, so präzise zu messen, dass Änderungen im unteren einstelligen Prozentbereich statistisch signifikant erfassbar waren, die im Kontext klinischer Tests völlig im Bereich des biologischen und messtechnischen Rauschens gelegen hätten.

5.2.6.3 Biochemische Messgrößen in Blut und Nasensekret

Eosinophiles kationisches Protein

Über alle Probanden gemittelt fand sich eine statistisch signifikante Zunahme von ECP im Serum nach HE- und LE-Exposition. Die Zunahme war nach HE-Exposition geringfügig stärker ausgeprägt, allerdings ohne statistisch belegbaren Unterschied zur LE-Exposition. Dies spricht *prima vista* dafür, dass endogen bedingte Änderungen über die Zeit und/oder das umfangreiche Messprogramm selbst einen Effekt auf die Messung des ECP hatten. Dass eine Emission anderer Komponenten als der Partikel, z.B. VOCs oder Ozon, die Effekte auf ECP in beiden Expositionen hervorrief, ist unwahrscheinlich (s.u.). Auch wenn der Unterschied zwischen den Expositionen nur tendenziell bestand, sollte man im Prinzip auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass die vom High Emitter abgegebenen Nanopartikel eine (zusätzliche) Entzündungsreaktion, begleitet von einer Degranulation eosinophiler Granulozyten, haben auslösen können.

Änderungen von ECP sind für andere Expositionsszenarien beschrieben, allerdings hauptsächlich, wie zu erwarten, solche allergischer Natur. Niggemann et al. [140] untersuchten unter anderem die Konzentration von ECP im Serum nach Allergenprovokation im zeitlichen Verlauf. Nach bronchialer Provokation mit Hausstaubmilben fanden sie bei Hausstaub-Allergikern binnen 30 Minuten einen schnellen Anstieg der ECP-Konzentration, gefolgt von einem raschen Abfall beinahe bis auf Ausgangsniveau in den folgenden 30 Minuten. In den darauffolgenden 10 Stunden stieg die Konzentration stetig an. Während der Akutphase allergischer Reaktionen nimmt bekanntlich die Anzahl der Eosinophilen und die Konzentration ihrer Enzyme im peripheren Blut zu; noch stärker ist der Anstieg in den Geweben, in denen die allergische Reaktion stattfindet [141,142]. Für die Zahl eosinophiler

Granulozyten im Blut sind jedoch auch Schwankungen im Tagesverlauf beschrieben; so ist ihre Anzahl am Morgen am geringsten und am Abend am höchsten [143]. Obwohl dies der obigen Annahme einer endogen bedingten Änderung über die Zeit entspricht, würde es nicht einen potenziell vorhandenen, differentiellen Effekt von HE und LE erklären. In der LE-Bedingung wurde zudem ein signifikanter Anstieg nur bei Gesunden und Hyperreagiblen, nicht jedoch bei Asthmatikern oder Betroffenen detektiert. Dies erscheint ungewöhnlich und unterstreicht einmal mehr, dass die wiederholten statistischen Tests bei relativ kleinen Gruppen vermutlich zufälligen Schwankungen ausgesetzt waren. Verlässlich erscheinen in Anbetracht der Kleinheit der Änderungen nur die Analysen der Gesamtgruppe aller Probanden.

Ferner ist eine allergische Aktivierung für die Druckeremissionen schwer vorstellbar und schwerlich durch bekannte Mechanismen plausibel zu machen. Anstiege des ECP im Sputum wurden bei Asthmatikern nach Ozonexposition berichtet (Vagaggini et al., Hiltermann et al. [144,145]), aber auch ozonassoziierte Anstiege von ECP in der Nasenflüssigkeit bei nichtallergischen Kindern (vgl. Kopp et al. [146]). Daten zum Serum sowie für Probanden ohne Asthma und Allergie liegen nicht vor. Hierbei ist zu beachten, dass in der Vergangenheit nur bei sehr hohen Ozonexpositionen andere als lokale Effekte in der Lunge beobachtet wurden und daher auch das Ergebnis der letztgenannten Studie kaum auf ECP im Serum zu übertragen sein dürfte.

Insgesamt lassen sich die beobachteten Änderungen von ECP im Serum daher nur schwer pathophysiologisch einordnen. Vor allem ist an eine circadiane Variation sowie an mögliche Aktivierungen von Leukozyten durch die Messungen selbst zu denken; ECP kann auch in neutrophilen Granulozyten gespeichert werden und könnte somit im Prinzip ebenfalls durch unspezifische Reize freigesetzt werden. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung für die genannten Effekte einer Ozonexposition, die bekanntermaßen eine neutrophile Reaktion der Atemwege hervorruft. Für Nanopartikel wurden derartige neutrophile Reaktionen, jedenfalls in der für Ozon beobachteten Größenordnung, nicht beschrieben. Andererseits ist schwer zu begreifen, dass die Atemmanöver der Lungenfunktionsmessungen, das Einlegen der Baumwolltupfer in die Nase oder die psychometrischen Tests eine Änderung im ECP-Spiegel des Serums hätten hervorrufen könnten. Der Hinweis, dass die Testergebnisse in den Subgruppen heterogen waren und möglicherweise zufällige Schwankungen widerspiegeln, schließt ebenfalls nicht aus, dass im Prinzip nicht antizipierte und *prima vista* unplausibel erscheinende Effekte tatsächlich auftreten könnten. Somit bleiben die Änderungen des ECP im Serum nur als derzeit nicht interpretierbares Phänomen zu konstatieren, das zugleich keinen statistisch absicherbaren Unterschied zwischen den beiden Expositionsszenarien ergab.

Analoges gilt für die Änderung des Gesamt-IgE. Möglicherweise schwankt die im Serum verfügbare IgE-Konzentration durch veränderliche Bindung an Proteine bzw. Zelloberflächen im Tagesverlauf, jedoch in so geringem Maße, dass dieser Effekt klinisch irrelevant ist (siehe auch 5.2.6.4).

Anderer Biomarker

Der Anstieg von H_2O_2 im Atemkondensat in beiden Visiten war ebenfalls vermutlich entweder durch eine circadiane Veränderung und/oder durch die vorangegangenen Atemmanöver bedingt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Änderungen in Zusammenhang mit nicht restlos ausgefilterten Raumluft-Konzentrationen standen, erachten wir als sehr gering. Gleiches gilt für ein in der Nachweismethode liegendes Problem trotz Optimierung der Analyse. Die Tatsache, dass keine konsistenten Effekte im Sinne eines oxidativen Stresses im Serum

mittels der Analyse von 8-OHdG nachgewiesen werden konnten, korrespondiert dem negativen Befund für die Ausatemluft.

Der Nachweis einer Entzündungsreaktion nach Exposition gegenüber Laserdrucker-Emissionen sollte auch in der Nase möglich sein, da die Partikel als Erstes auf der Nasenschleimhaut auftreffen. Auf dem Weg in tiefere Regionen des Atmungstraktes werden zahlreiche Partikel an den Schleimhäuten abgeschieden. Nur ein kleiner Teil der Raumluftkonzentration gelangt bis in die Alveolen. In beiden Visiten, d.h. nach Exposition gegenüber LE und HE, kam es zu einem Anstieg der Konzentration von nasalem IL-6. In der Pilotstudie von Luszpinski [55] wurde bereits ein Anstieg von IL-6 im Nasensekret nach HE-Exposition beobachtet. Sim et al. [147] fanden bei Allergikern vier Stunden nach Antigenprovokation einen Anstieg von IL-6 und GM-CSF im Nasensekret. Das pro-inflammatorische IL-6 wird vor allem von Monozyten und Makrophagen sezerniert. Für IL-6 im Serum ist ein biphasischer 12-Stunden-Rhythmus bekannt [148]. Je nach Studie variiert die Uhrzeit, zu der die höchsten, bzw. niedrigsten Werte auftraten, die Tageszeiten stimmten jedoch überein. Nachts wurden die höchsten Werte gemessen; diese sanken vormittags und erreichten abends nochmals einen Peak. Sothorn et al. [149] beobachteten die höchsten Werte wenige Stunden nach Mitternacht und die niedrigsten um 10:00 Uhr. In der Untersuchung von Vgontzas et al. [150] waren die Minima um 08:00 und 21:00 Uhr erreicht, die Maxima um 19:00 und 05:00 Uhr. Die circadiane Rhythmik von IL-6 im Urin ist ebenso biphasisch mit abweichenden Peaks. Messungen von Sothorn et al. [151] zeigten, dass hier die Werte tagsüber am höchsten waren, mit einem Maximum um 17:30 Uhr und einem kleineren Peak um 08:30 Uhr. Der Nadir war in dieser Studie um 23:30 Uhr erreicht.

Für das Nasensekret gibt es bislang keine Untersuchungen zur circadianen Rhythmik von IL-6. Da tageszeitliche Schwankungen des Zytokins in Blut und Urin bekannt sind, kann davon ausgegangen werden, dass es auch im Nasensekret solche Schwankungen gibt. Der Anstieg der Konzentration von IL-6 in beiden Visiten wäre hierdurch erklärbar. Eine andere Hypothese ist, dass das Einlegen der Watte in den mittleren Nasengang vor den Expositionen bereits eine in ihren Effekten persistierende lokale Schleimhautreizung hervorrief. Im Rahmen der folgenden Reaktion würden dann jedoch vermutlich auch andere Zytokine und Chemokine vermehrt sezerniert; dies wurde nicht beobachtet. Dies schließt allerdings nicht aus, dass es sich um einen für IL-6 spezifischen Effekt handelte.

Generell muss davon ausgegangen werden, dass Änderungen, die nach beiden Expositionen auftraten (DLNO, H₂O₂, NIL-6), methodologische Effekte im Sinne von Tageschwankungen sein könnten oder durch andere Faktoren als die emittierten Nanopartikel ausgelöst wurden. So emittieren Laserdrucker zum einen in geringen Mengen auch flüchtige Kohlenwasserstoffe (VOCs), die diese Parameter beeinflussen könnten. Allerdings gibt es aus der Charakterisierung der Drucker keine Hinweise darauf, dass diese Expositionen in relevanter Höhe erfolgt sein könnten; Gleiches gilt für emittiertes Ozon. Zum anderen kam es im Zeitverlauf der Exposition zu einem Temperaturanstieg von im Mittel 6 °C in der Kammer. Ob und wie sich dieser auf die untersuchten Parameter auswirken könnte, ist unklar. Am ehesten in Zusammenhang mit der Partikelanzahlkonzentration und nicht der Temperatur wäre sicher das Ausmaß der Änderung von DLNO zu sehen.

Die Änderungen der Zytokinkonzentrationen in den einzelnen Gruppen sind schwer zu beurteilen. SIL-5 war nach HE nur bei 7 der 24 nicht hyperreagiblen Probanden überhaupt nachweisbar. Der Anstieg des Wertes in dieser Gruppe ist durch die geringe Zahl der Messwerte nicht aussagekräftig. Während die Konzentration von NIL-6 in allen Gruppen anstieg (s.o), nahm diejenige von SIL-6 nach LE bei Asthma-Probanden und Hyperreagiblen leicht ab. Es handelt sich jedoch um Änderungen im einstelligen µg-Bereich; außerdem sind,

wie zuvor beschrieben, circadiane Schwankungen bekannt. Bei NIL-1 β und NGM-CSF kam es in der Gruppe der nicht hyperreagiblen Probanden nach LE zu einer Zunahme der Konzentration im zweistelligen μg -Bereich. Die Ausschüttung dieser Zytokine stellt eine Antwort des Organismus auf Fremdeinflüsse dar. Weshalb eine signifikante Erhöhung der Werte allerdings nur in der Gruppe der nicht hyperreagiblen Probanden gemessen wurde, ist unklar. Auch hier ist die Multiplizität der Tests bei kleinen Gruppen und die damit verbundene Möglichkeit falsch-positiver Tests in Rechnung zu stellen.

5.2.6.4 Unterschiede der Probandengruppen

Der Einschluss von drei bzw. vier verschiedenen Probandengruppen in diese Studie sollte die bestmögliche Chance bieten, gesundheitliche Effekte von Laserdruckeremissionen beim Menschen nachzuweisen. Bei den Betroffenen sollten die geschilderten Beschwerden mit klinischen Untersuchungen belegt werden. Asthma-Probanden gelten als besonders sensibel gegenüber verschiedenen Umwelteinflüssen. So war es denkbar, dass sie auch überproportionale Reaktionen auf die Laserdruckeremissionen zeigen würden. Die Gesunden dienten als Kontrollgruppe, in der am wenigsten mit dem Auftreten von Symptomen zu rechnen war. Diese drei Hauptgruppen wurden noch durch die Unterteilung in hyperreagible und nicht hyperreagible Probanden erweitert, um zu eruieren, ob bronchiale Hyperreagibilität ein Risikofaktor für das Auftreten von Beschwerden und Effekten war.

Personen aus der Gruppe der Betroffenen waren durchschnittlich älter als die Teilnehmer der anderen Gruppen. Dies könnte damit erklärt werden, dass Beschwerden erst nach einigen Jahren beruflicher Tätigkeit auftreten oder der Zusammenhang erst nach längerer Zeit von den Probanden angenommen wird.

Im Prinzip sind zwei Kurzzeit-Wirkungen der Laserdruckeremissionen denkbar: physische und psychische. Für den Probanden spürbare, in spezifischen Symptomen sich äußernde physische Effekte wie eine signifikante Atemwegsobstruktion oder Gasaustauschstörung wurden in der vorliegenden Studie nicht beobachtet.

Die Probanden mit Asthma schilderten die meisten Symptome vor Exposition, fühlten sich nach Exposition aber besser (siehe 5.2.7). Dies könnte auf einen Entspannungseffekt des Aufenthaltes in der Expositions-kammer zurückzuführen sein. Es ist bekannt, dass Asthmatiker in Ruhephasen eine leichtgradige Bronchodilatation erfahren können [152,153]. Außerdem ist bekannt, dass Patienten mit Asthma am frühen Morgen die schlechtesten, am Nachmittag die besten Peak-Flow-Werte erreichen. Auch bei den teilnehmenden Asthmatikern kam es im Tagesverlauf zu einer leichten Abnahme des spezifischen Atemwegswiderstandes und einer minimalen Zunahme des forcierten Einsekunden-volumens; beide Änderungen waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Konzentration des Gesamt-IgE im Serum stieg bei den Probanden mit Asthma in beiden Visiten signifikant an, wobei der Anstieg nach HE-Exposition numerisch, aber nicht statistisch signifikant größer war. Nach HE-Exposition unterschieden sich die Asthmatiker von den Gesunden. Denkbar wäre hier vor allem ein circadianer Rhythmus unabhängig von der Exposition, da die Neusynthese von Immunglobulinen mehrere Tage in Anspruch nehmen würde. Gaultier et al. [154] beschrieben einen circadianen Rhythmus bei Kindern mit Asthma. Auch bei älteren Personen wurden Tagesschwankungen beobachtet [155], nicht jedoch in der Durchschnittsbevölkerung [156]. Die Werte stiegen nach HE-Exposition zwar stärker an, der Unterschied betrug im Mittel jedoch nur 1,9 kU/L. Der höchste bei einem Asthma-Probanden gemessene Gesamt-IgE-Wert lag bei 456 kU/L. Der Unterschied könnte ebenso

aufgrund der erwähnten Tagesschwankungen aufgetreten sein.

Der Gruppenvergleich ergab, dass bei Personen, die anamnestisch Beschwerden im Umgang mit Laserdruckern äußerten, nicht mehr klinische Veränderungen messbar waren als bei Teilnehmern aus anderen Gruppen. Der einzige Parameter, in dem sich die Betroffenen signifikant von den beiden anderen Gruppen unterschieden, war (das nasale) NIL-6. Dieses Interleukin stieg bei den Betroffenen nach LE-Exposition signifikant stärker an als bei den Asthma-Probanden. Auch in der HE-Visite zeigten die Betroffenen den stärksten Anstieg, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Da für den Anstieg von IL-6 auch irritative Ursachen in Frage kommen (s.o.), ist es denkbar, dass die Nasenschleimhaut der Betroffenen sensibler auf mechanische Reizungen wie das Einlegen der Watte reagiert und schneller ein Entzündungsprozess in Gang gesetzt wird. Die in den Fragebögen geschilderten somatischen Beschwerden (siehe 5.2.7) fanden keine Bestätigung in den Funktionsuntersuchungen.

Im Vorfeld der Studie bestand die Überlegung, dass Personen mit unspezifischer bronchialer Hyperreagibilität verstärkt auf Laserdruckeremissionen reagieren könnten und möglicherweise Änderungen der Lungenfunktion zeigen würden. Dies war nicht der Fall. Nur tendenziell bei NIL-1 β nach LE-Exposition und statistisch signifikant bei SIL-5 nach HE-Exposition fand sich ein Gruppenunterschied zwischen Probanden mit und ohne bronchiale Hyperreagibilität. Bei SIL-5 in der HE-Exposition war für die nicht Hyperreagiblen im Mittel eine stärkere Zunahme messbar. SIL-5 ist an der Entstehung einer eosinophilen Entzündung beteiligt, die man bei Allergikern, also eher hyperreagiblen Probanden findet. Bei all diesen Vergleichen ist angesichts der Auswahl mehrerer Gruppen und einer großen Zahl von Messgrößen zu beachten, dass viele multiple Vergleiche durchgeführt wurden, für die die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht angepasst werden konnte, ohne zu unrealistisch kleinen p-Werten zu gelangen. Daher ist auch bei statistisch signifikanten Effekten immer mit der Möglichkeit falsch-positiver Bewertungen zu rechnen.

5.2.7 Psychologische Merkmale der Teilnehmer

5.2.7.1 Psychologische Merkmale in den Probandengruppen

Selbstberichtete multiple chemische Geruchssensitivität (sMCS) und negative Affektivität, d.h. eine vergleichsweise überdauernde Tendenz, negative Stimmungen/Emotionen wie Pessimismus oder Ängstlichkeit zu erleben, können Ursache und Folge von wahrgenommen körperlichen Beeinträchtigungen sein und sind daher insbesondere bei der Untersuchung von Probandengruppen zu beachten, die eine besondere Sensitivität bezüglich Druckermissionen oder chronische Erkrankungen wie Asthma bronchiale haben. Im Folgenden werden daher die Ergebnisse zu den Skalen Chemische Geruchssensitivität (CAUS, Kieswetter et al. [124]) und positive und negative Affektivität (PANAS, Watson et al. [125]) in den einzelnen Probandengruppen berichtet.

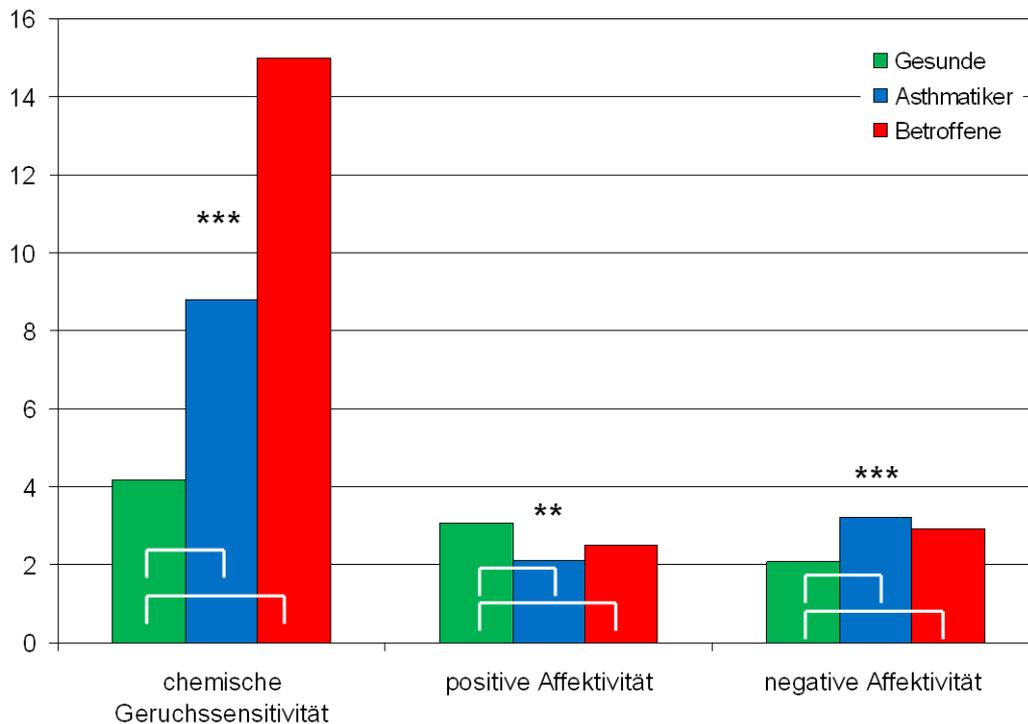
Tabelle 18 zeigt die Verteilung dieser psychologischen Merkmale in den verschiedenen Probandengruppen, sie sind auch in Abbildung 58 inklusive Signifikanzen und signifikanten Einzelvergleichen illustriert. Im Bereich der chemischen Geruchssensitivität sind Summenwerte angegeben (mit einem Maximalwert von 32), bei der Affektivität sind aufgrund fehlender Werte, die sonst ausgeschlossen werden müssten, Mittelwerte angegeben; hier liegt der Maximalwert bei fünf.

Tabelle 18: Chemische Geruchssensitivität und Affektivität in den Probandengruppen

	Gesund, N = 23 (a)		Asthma, N = 14 (b)		Betroffen, N ≤ 15 (c)		χ^2	p
	M	SD	M	SD	M	SD		
Chemische Geruchssensitivität	4,17 ^{b,c}	3,59	8,79 ^a	6,27	15,00 ^a	9,88	15,08	0,001***
Positiver Affekt (PANAS)	3,08 ^{b,c}	0,83	2,12 ^a	0,84	2,49 ^a	0,78	10,48	0,005**
Negativer Affekt (PANAS)	2,06 ^{b,c}	0,93	3,21 ^a	0,75	2,93 ^a	0,81	14,57	0,001***

Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Tests für Gruppenvergleiche; ^{a-c} = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen; *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$

In allen drei Bereichen ergaben sich deutliche und gleichläufige Unterschiede zwischen den Probandengruppen. Die gesunden Personen zeigten jeweils deutliche Unterschiede zu den Asthmatikern wie auch zu der Gruppe der Betroffenen (niedrigere chemische Geruchssensitivität, höherer positiver Affekt, niedrigerer negativer Affekt). Asthmatiker und Betroffene unterschieden sich hingegen nicht voneinander.



*** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$ Kruskal-Wallis-Test über alle drei Gruppen; Klammern Mann-Whitney-U-Tests für einzelne Gruppenvergleiche ($p \leq 0,05$)

Abb. 58: Chemische Geruchssensitivität und Affektivität in den Probandengruppen

Um eine Einordnung der Befunde in sMCS zu erhalten, schlugen Kieswetter et al. [124] als stichprobenunabhängiges Kriterium vor, dass mindestens ein Item der CAUS-Skala mit einer maximalen Zustimmung („sehr zutreffend“) beantwortet wurde. Bei diesem Auswahlkriterium fand sich die in Abbildung 59 dargestellte Verteilung in den einzelnen Probandengruppen. Nur ein (bzw. zwei) Teilnehmer aus der gesunden Probandengruppe (bzw. der Asthma-Gruppe) erfüllten das Kriterium, während die Hälfte der Betroffenen (sieben) eine sMCS aufwies. Zur Sicherstellung dieses Befundes wurde auch ein stichprobenspezifisches Kriterium herangezogen – die Anzahl der Personen im obersten Quartil der Antworten (Abbildung 60). Die Anteile der Personen mit sMCS stiegen durch diese Auswertungsform sowohl bei den Asthmatikern wie bei den Betroffenen gering an, während sie bei den gesunden Probanden gleich blieben. Das generelle Bild blieb jedoch bestehen.

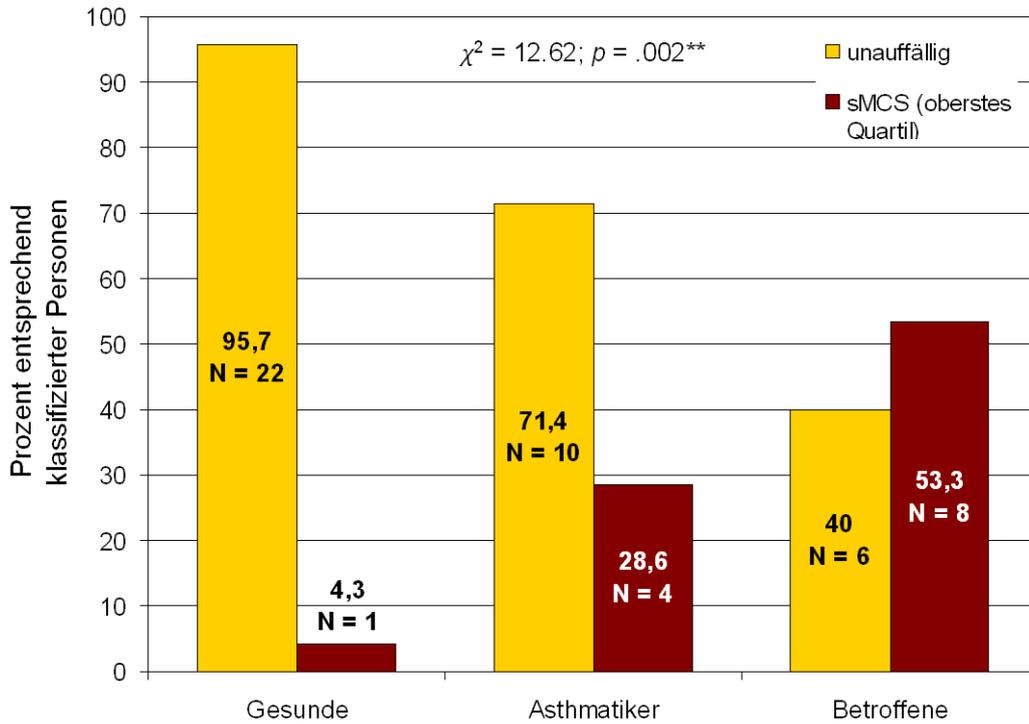


Abb. 59: Anzahl der Personen in den Probandengruppen, die das Kriterium für sMCS erfüllten

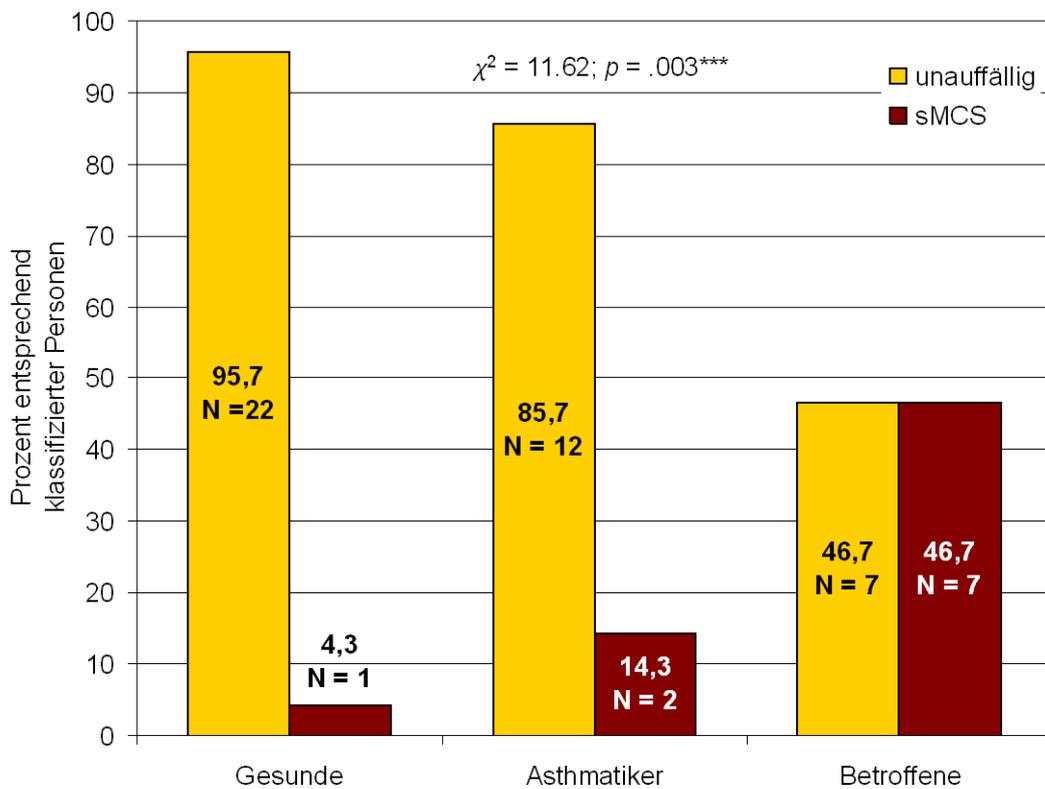


Abb. 60: Anzahl der Personen in den Probandengruppen, die im obersten Quartil der CAUS-Skala als alternativem Kriterium für sMCS lagen

Obwohl der PANAS ein oft eingesetztes und gut validiertes Instrument zur Erhebung der negativen Affektivität ist, existieren keine Normwerte oder (für die hier untersuchten Personengruppen) repräsentative Stichproben. Um dennoch eine Einordnung der Höhe des negativen Affekts vornehmen zu können, wurden erneut die Personen im obersten Quartil der Skala im Vergleich zu allen anderen betrachtet. Abbildung 61 zeigt die Werte in den Probandengruppen. Obwohl es tendenziell mehr Personen mit hohem negativen Affekt in der Betroffenen-Gruppe gab, unterschieden sich die Anteile in den Probandengruppe nach diesem Kriterium nicht statistisch signifikant voneinander.

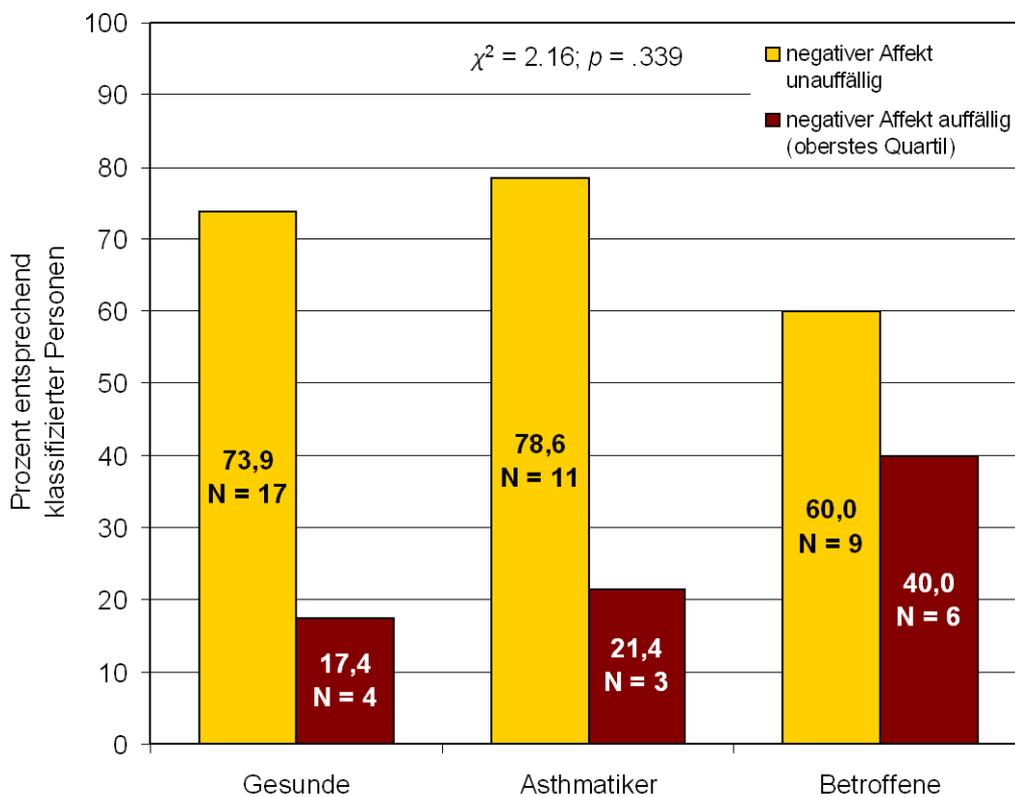


Abb. 61: Anzahl der Personen in den Probandengruppen, die sich im obersten Quartil der PANAS-Skala für negative Affektivität befanden

5.2.7.2 Psychologische Merkmale in den Gruppen mit und ohne BHR

Die oben dargestellten Auswertungen erfolgten auch für das weitere Einteilungskriterium der bronchialen Hyperreagibilität (BHR, HYP versus NHYP). Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse. In keinem der drei Kriterien unterschieden sich die Gruppen systematisch voneinander.

Tabelle 19: Chemische Geruchssensitivität und Affektivität in den Gruppen mit und ohne bronchiale(r) Hyperreagibilität

	NHYP, N ≤ 24		HYP, N = 28		Z	p
	M	SD	M	SD		
Chemische Geruchssensitivität (CAUS)	7,61	8,31	9,07	7,55	-1,14	0,260
Positiver Affekt (PANAS)	2,76	0,88	2,56	0,92	-0,79	0,435
Negativer Affekt (PANAS)	2,53	1,05	2,70	0,93	-0,75	0,457

NHYP= keine bronchiale Hyperreagibilität, HYP=bronchiale Hyperreagibilität; Mann-Whitney-U-Test; ^{a-c} = kennzeichnet mögliche signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen

Betrachtet man auch hier die Anteile von Personen mit sMCS nach verschiedenen Kriterien, bleibt dieses Bild bestehen: Es fanden sich keinerlei signifikante Unterschiede (Abbildungen 62 und 63).

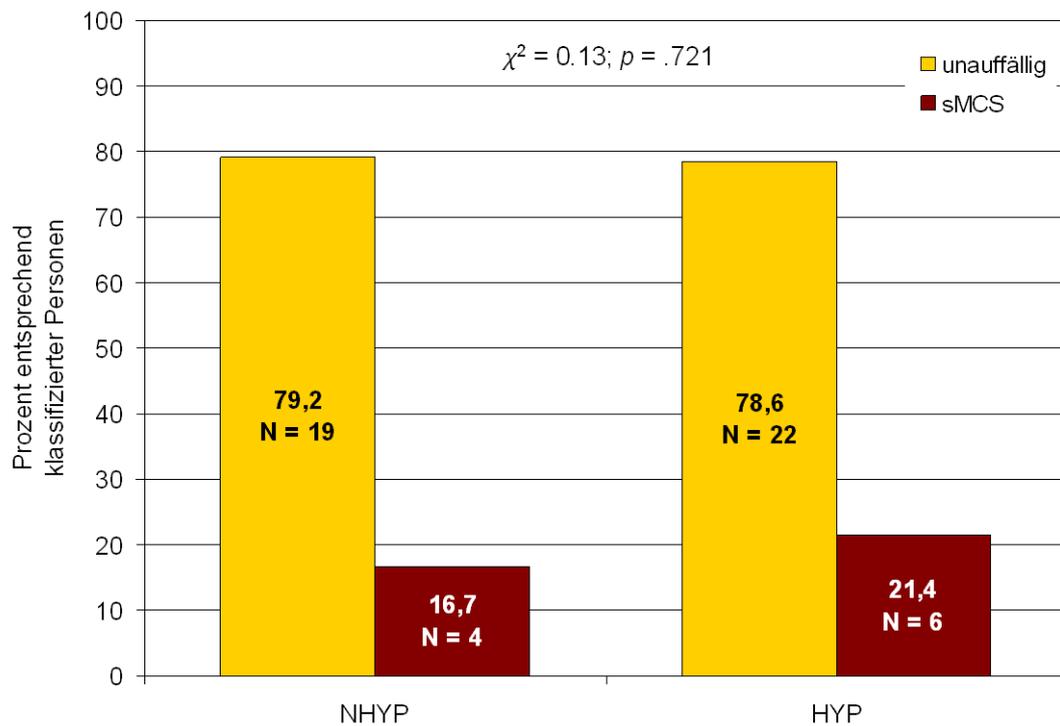


Abb. 62: Anzahl der Personen in den HYP-Gruppen, die das Kriterium für sMCS erfüllten

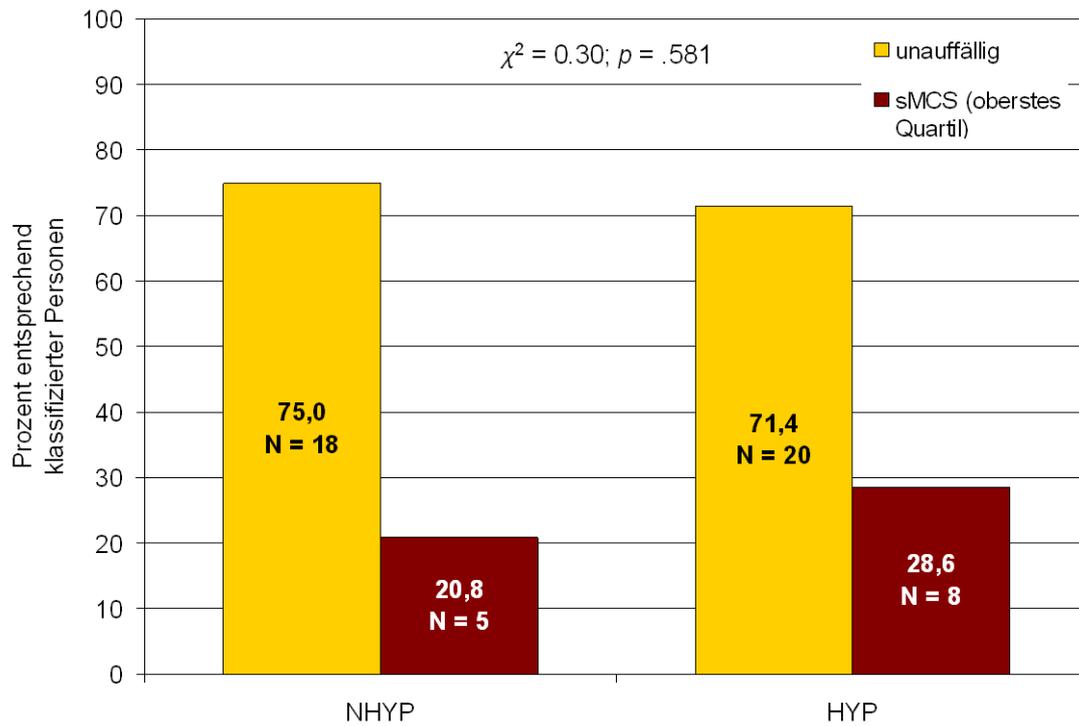


Abb. 63: Anzahl der Personen in den HYP/NHYP-Gruppen, die im obersten Quartil der CAUS-Skala als alternativem Kriterium für sMCS lagen

Ebenso war auch der Anteil der Personen mit ausgeprägter negativer Affektivität in der HYP- und NHYP-Gruppe gleich verteilt, d.h. auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 64).

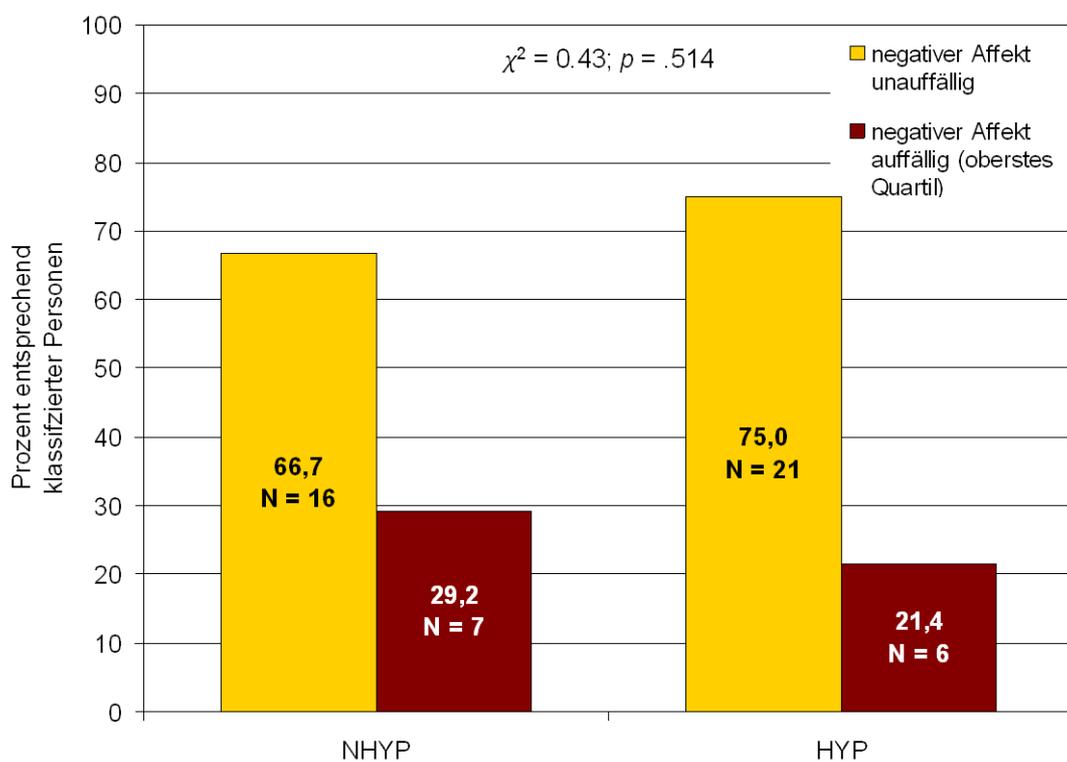


Abb. 64: Anzahl der Personen in den HYP/NHYP-Gruppen, die sich im obersten Quartil der PANAS-Skala für negative Affektivität befanden

5.2.8 Psychologische Merkmale der Situation

5.2.8.1 Überprüfung der Verblindung

Die Expositionen wurden in einer randomisierten und „einfach verblindeten“ Form durchgeführt. Insbesondere für die psychologischen Effekte ist es von hoher Relevanz, dass diese Verblindung, d.h. die Unkenntnis der Teilnehmer, welcher Exposition sie gerade ausgesetzt sind, tatsächlich funktioniert hat. Das eigentliche Untersuchungsdesign sah vor, die Exposition gegenüber dem High und Low Emitter als unabhängige Messungen (between-subject Faktor) zu nutzen, um die statistische Power zu erhöhen. Zur Überprüfung der Verblindung musste hingegen die eigentliche Erhebungsreihenfolge genutzt werden (within-subject Faktor), um festzustellen, ob die Wahrnehmung der Kammer den Probanden eine Zuordnung zu der entsprechenden Exposition erlaubte.

Als wahrnehmbare Aspekte wurden die Geruchsstärke, Geruchsbelästigung und Belästigung durch das Drucken betrachtet. Abbildungen 65-67 zeigen die Ergebnisse nicht parametrischer Tests (Mann-Whitney-U-Tests und Wilcoxon-Tests). Für keinen der drei Parameter fanden sich bei der ersten Exposition Unterschiede dahingehend, dass eine geringere oder höhere Druckeremission unterschiedlich wahrgenommen wurde. Bei der zweiten Exposition zeigten sich für Geruchsstärke und Geruchsbelästigung differenzielle Effekte der Reihenfolge der Exposition. Teilnehmer, die bei der zweiten Exposition dem High Emitter ausgesetzt waren, änderten ihre Wahrnehmung im Vergleich zur ersten Exposition nicht, während Teilnehmer, die dem Low Emitter zum zweiten Zeitpunkt ausgesetzt waren, Geruchsstärke und Geruchsbelästigung durch diesen Drucker deutlich geringer bewerteten.

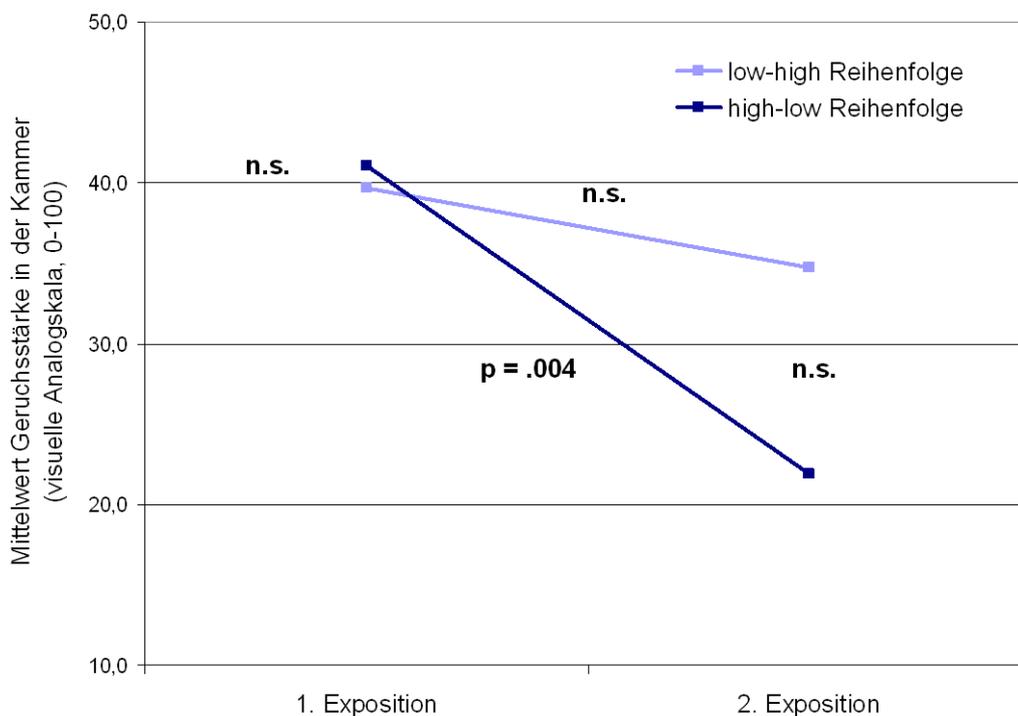


Abb. 65: Verblindungstest: Effekte der Expositionsreihenfolge auf die Wahrnehmung der Geruchsstärke

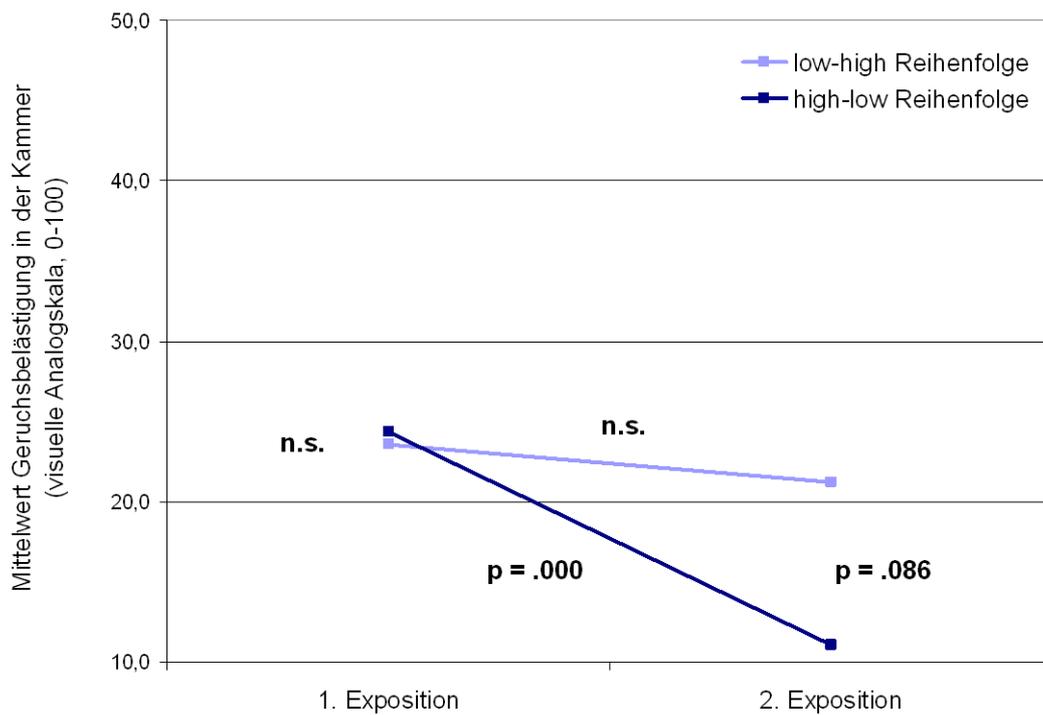


Abb. 66: Verblindungstest: Effekte der Expositionsreihenfolge auf die Wahrnehmung der Geruchsbelästigung

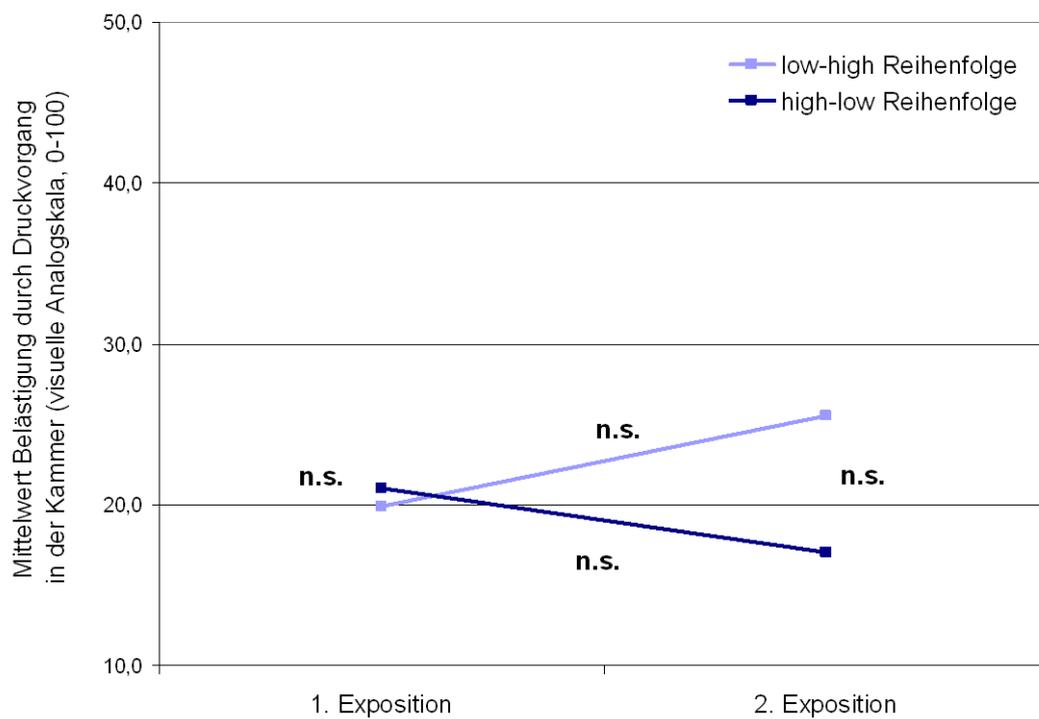


Abb. 67: Verblindungstest: Effekte der Expositionsreihenfolge auf die Wahrnehmung der Belästigung durch den Druckvorgang

Diese „Reihenfolge“-Effekte sind sozialpsychologisch gut zu erklären und ergeben, dass es keine erkennbaren Probleme mit der Verblindung der Probanden gab. Bei der ersten Exposition, zu der die Teilnehmer noch keinerlei „Bewertungsstandard“ hatten, wurde - gleich für welche Emissionsstärke - ein für beide Druckertypen anwendbarer Bewertungsstandard gewählt. Nachdem dieser „Anker“ gesetzt war, wurde die zweite Exposition im Vergleich dazu gewertet. Dabei schien den Teilnehmer aufzufallen, dass der Low Emitter „geringfügig weniger roch“ als der gesetzte Standard in der ersten Exposition; der High Emitter in der zweiten Exposition wurde demgegenüber vergleichbar mit dem Drucker der ersten Exposition (Low Emitter) gesehen.

Diese Auswertung mit Exposition als within-subject-Faktor belegte, dass die Verblindung funktionierte, so dass einer Auswertung mit Exposition als between-subject-Faktor bei der – vorhandenen – ausbalancierten Reihenfolgehäufigkeit und Probandengruppenaufteilung nichts im Wege stand. Vor dem Hintergrund der gelungenen Verblindung wird im Folgenden die Wahrnehmung der Exposition in den drei Probandengruppen, bezogen auf bronchiale Hyperreagibilität und Drucker sowie die Interaktion zwischen Probandengruppe und Druckertyp, berichtet.

5.2.8.2 Wahrnehmung der Exposition in den Probandengruppen

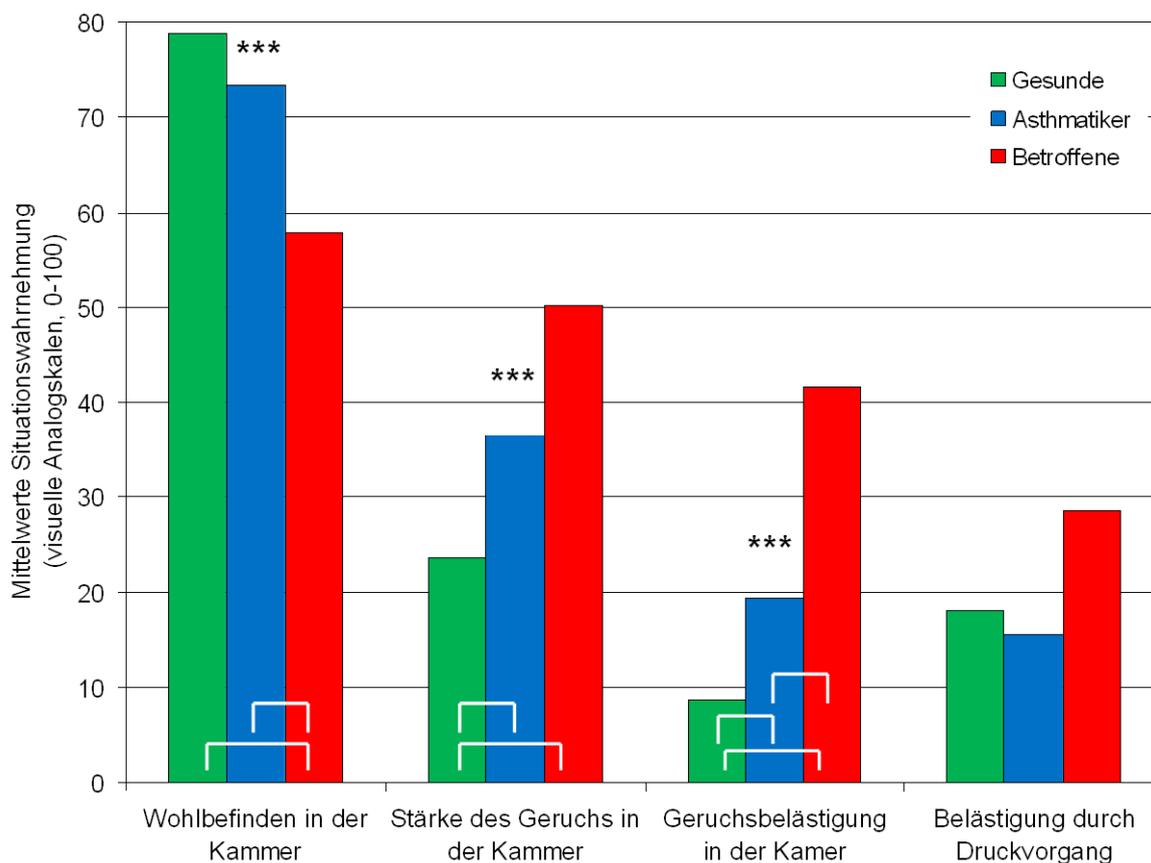
Tabelle 20 und Abbildung 68 zeigen die Ergebnisse für die Expositionswahrnehmung bei Gesunden, Asthmatikern und Betroffenen unabhängig von dem jeweiligen Druckertyp. Alle Aspekte wurden auf visuellen Analogskalen mit einem Maximalwert von 100 erfasst. Bis auf die Variable der wahrgenommenen Belästigung durch das Drucken in der Kammer, die erst später aufgenommen und daher nur von $N = 13$ Personen beantwortet wurde, fanden sich für alle Aspekte hochsignifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen.

Tabelle 20: Wahrnehmung der Exposition unabhängig von der jeweiligen Exposition

	Gesund, N ≤ 46 (a)		Asthma, N ≤ 28 (b)		Betroffen, N ≤ 29 (c)		χ^2	p
	M	SD	M	SD	M	SD		
Wohlbefinden	78,80 ^c	19,70	73,44 ^c	20,05	57,90 ^{a,b}	23,26	16,67	<0,001***
Stärke des Geruchs	23,52 ^{b,c}	26,68	36,54 ^a	26,67	50,29 ^a	32,49	15,56	<0,001***
Geruchsbelästigung	8,60 ^{b,c}	13,22	19,36 ^{a,c}	18,66	41,64 ^{a,b}	33,03	25,77	<0,001***
Belästigung durch Drucken	18,08	17,38	15,55	18,10	28,50	28,17	2,10	0,351

Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Tests für Gruppenvergleiche; ^{a-c} = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen; *** $p \leq 0,001$

Im Vergleich zu den Betroffenen fühlten sich Gesunde und Asthmatiker deutlich wohler in der Expositions-kammer. Die Geruchsstärke in der Kammer wurde von Gesunden deutlich geringer eingeschätzt als von den Asthmatikern und den Betroffenen, letztere Gruppen unterschieden sich in ihrer Einschätzung hier nicht. Ferner wurde die Geruchsbelastigung in der Expositions-kammer von allen drei Gruppen signifikant unterschiedlich eingeschätzt, mit den geringsten Werten bei den gesunden Probanden und den höchsten bei den Betroffenen.



*** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$ Kruskal-Wallis-Test über alle drei Gruppen; Klammern: Mann-Whitney-U-Tests für einzelne Gruppenvergleiche ($p \leq 0,05$)

Abb. 68: Wahrnehmung der Exposition in den Probandengruppen unabhängig von der jeweiligen Exposition

5.2.8.3 Wahrnehmung der Exposition in den Gruppen mit und ohne BHR

Auch für die Unterteilung nach Vorhandensein und Fehlen bronchialer Hyperreagibilität wurde die Wahrnehmung der Exposition analysiert. Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse. Für keine der erfassten Variablen zeigten sich Unterschiede zwischen hyperreagiblen und nicht hyperreagiblen Probanden.

Tabelle 21: Wahrnehmung der Exposition in den Gruppen mit und ohne bronchiale(r) Hyperreagibilität unabhängig von der jeweiligen Exposition

	NHYP, N ≤ 47		HYP; N ≤ 56		Z	p
	M	SD	M	SD		
Wohlbefinden	69,04	24,40	73,49	20,68	-0,85	0,398
Stärke des Geruchs	33,82	32,32	35,25	28,80	-0,61	0,545
Geruchsbelästigung	19,19	27,09	22,20	24,61	-1,45	0,148
Belästigung durch Drucken	19,50	25,64	22,13	21,15	-1,27	0,208

NHYP = keine bronchiale Hyperreagibilität, HYP = bronchiale Hyperreagibilität; keine signifikanten ($p \leq 0,05$) Unterschiede gemäß Mann-Whitney-U-Tests

5.2.8.4 Wahrnehmung der Exposition nach Emittterbedingung

Wie oben beschrieben konnte gezeigt werden, dass die Probanden am ersten Expositions-termin die verschiedenen Druckertypen nicht unterschiedlich wahrnahmen. Unbenommen dieser Überprüfung sind in Tabelle 22 die Ergebnisse der Wahrnehmung der Exposition für die High und Low Emittter-Bedingung dargestellt.

Tabelle 22: Wahrnehmung der Exposition nach Emittterbedingung

	Low Emittter N = 50		High Emittter N = 52		Z	p
	M	SD	M	SD		
Wohlbefinden	71,53	24,34	71,36	20,75	-0,35	0,728
Stärke des Geruchs	30,59	27,97	38,53	32,22	-1,19	0,234
Geruchsbelästigung	17,16	22,67	24,42	28,09	-1,21	0,230
Belästigung durch Drucken	18,46	20,44	23,77	25,01	-0,77	0,450

Keine signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$) gemäß Mann-Whitney-U-Tests

In keinem der Kriterien unterschieden sich die Einschätzungen der Teilnehmer für High und Low Emittter. Nahezu identisch positiv wurde das Wohlbefinden in beiden Bedingungen bewertet. Die Mittelwerte für Geruchsstärke, Geruchsbelästigung und Belästigung durch das Drucken wurden jeweils etwas höher in der High Emittter-Bedingung bewertet, ohne dass diese Effekte statistisch signifikant waren (Abbildung 69).

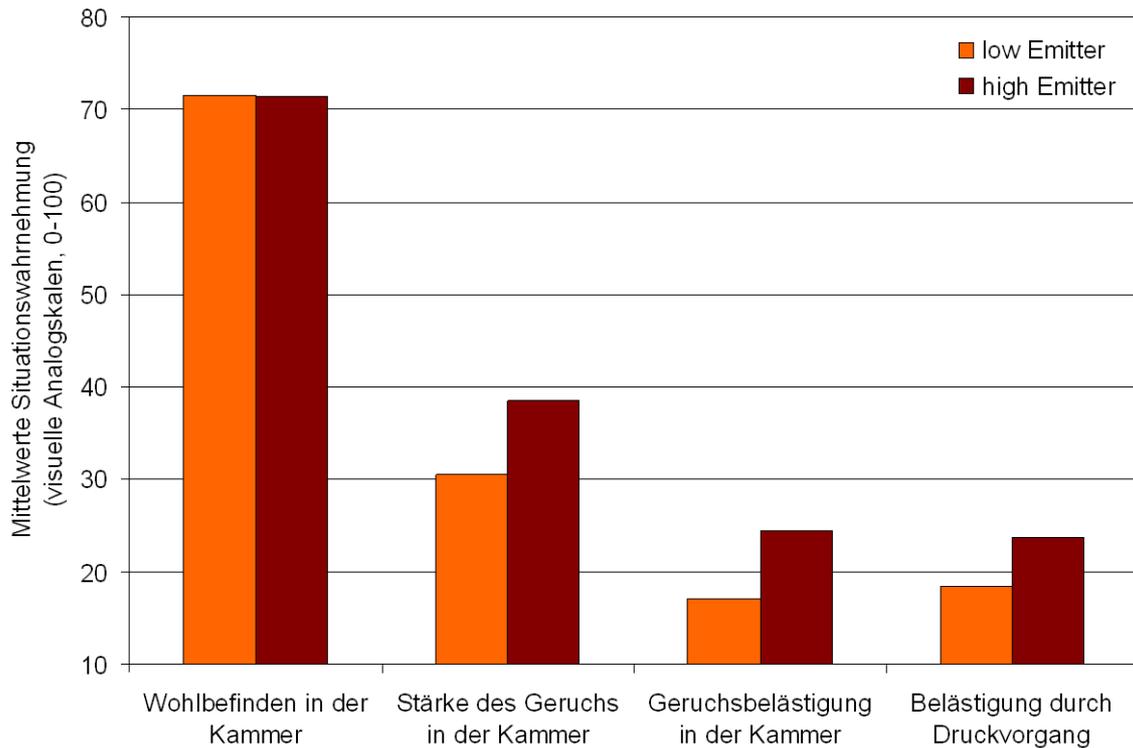
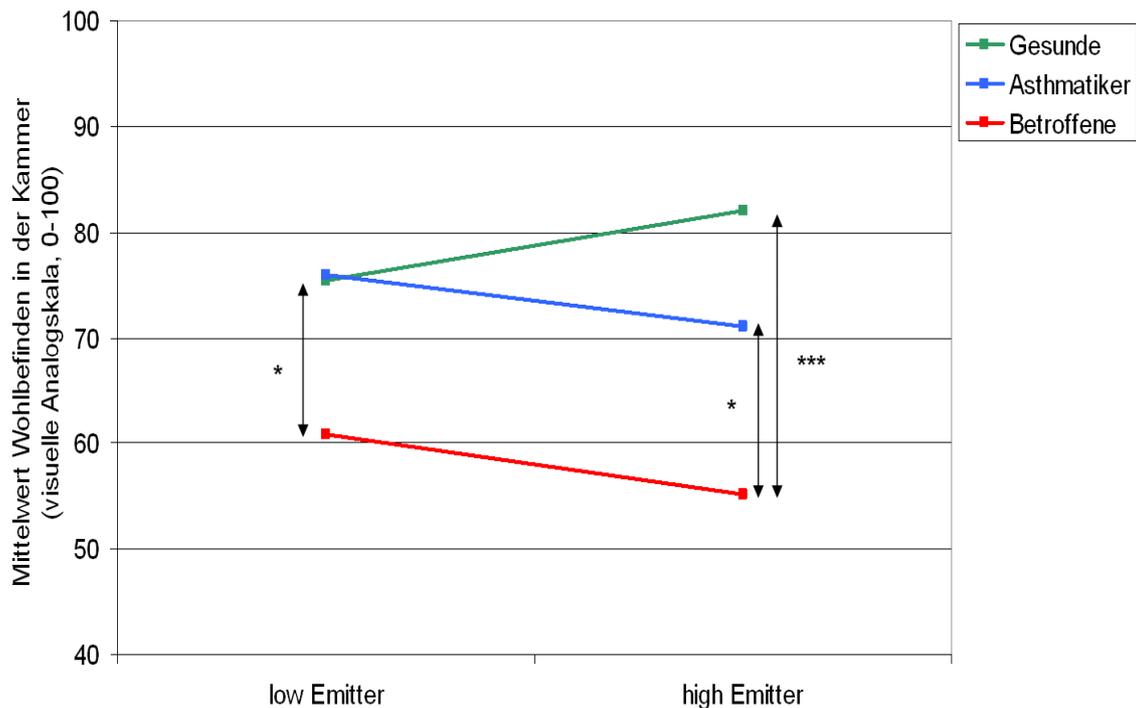


Abb. 69: Wahrnehmung der Exposition aufgeschlüsselt nach Emitterbedingung

5.2.8.5 Interaktionseffekte bei der Wahrnehmung der Exposition

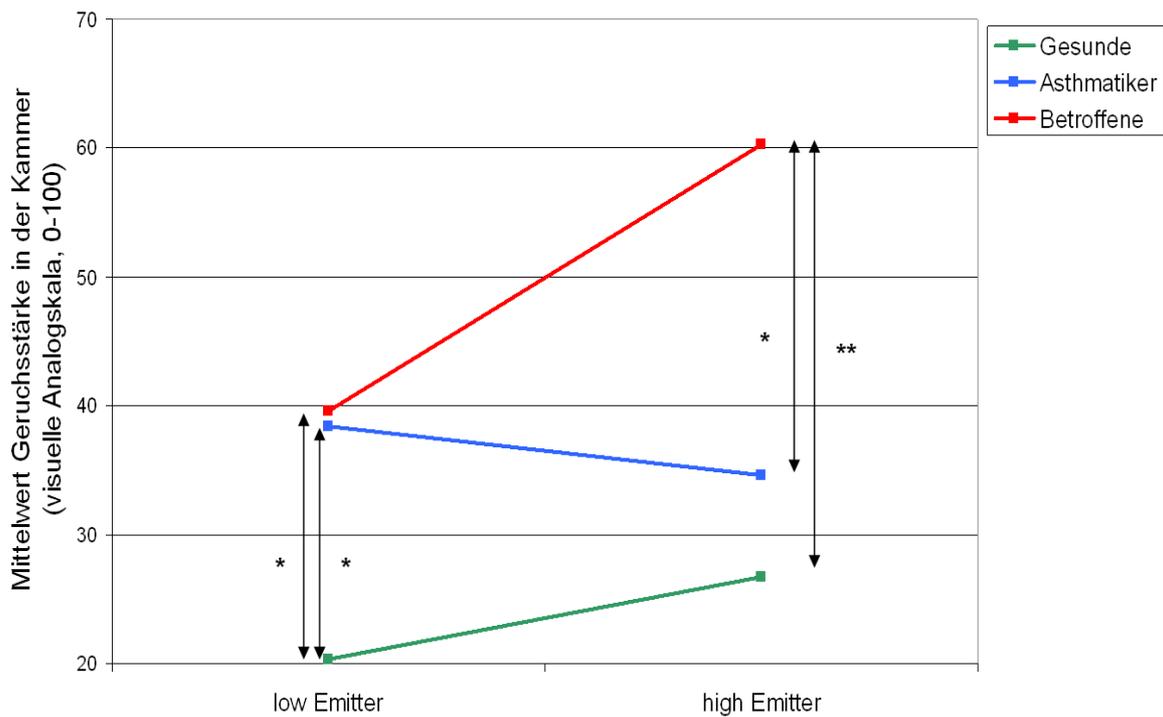
Um festzustellen, ob Probandengruppen und Emitterbedingung bei der Wahrnehmung der Exposition interagieren, wurden 2 (Emitterbedingung) X 3 (Probandengruppen)-faktorielle Varianzanalysen berechnet und (wie oben dargestellt) mit nicht parametrischen einfachen Haupteffekten überprüft. Für keine der Variablen fand sich ein signifikanter Haupteffekt der Emitterbedingung oder ein signifikanter Interaktionseffekt. Allerdings wurde der Haupteffekt der Gruppe für Wohlbefinden ($F=8,94$, $p < 0,001$), Geruchsstärke ($F=7,90$, $p = 0,001$), und Geruchsbelästigung ($F=20,14$, $p < 0,001$) hochsignifikant. Die Abbildungen 70-72 illustrieren diese Unterschiede; alle signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind gekennzeichnet.



*** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$ gemäß Mann-Whitney-U-Tests

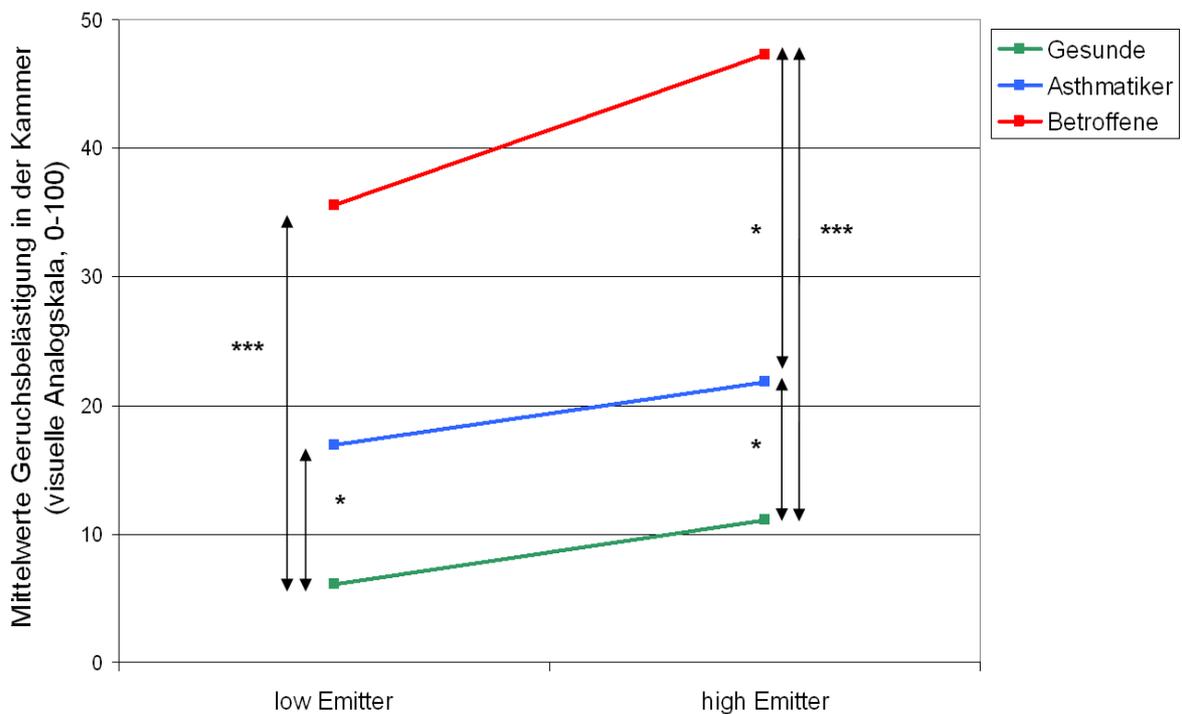
Abb. 70: Effekte von Probandengruppe und Emitterbedingung auf das Wohlbefinden in der Kammer

Wie Tabelle 23 zu entnehmen, waren die Unterschiede im Wohlbefinden in der Kammer vor allem von der Gruppe der Betroffenen getrieben – diese Gruppe unterschied sich von allen anderen Gruppen signifikant mit dem niedrigsten Wohlbefinden in der High Emitter-Bedingung, gefolgt von der Low Emitter-Bedingung. Ähnliches fand sich für die wahrgenommene Geruchsstärke in der Kammer: Auch hier waren die Unterschiede v.a. getrieben von der Gruppe der Betroffenen und in der High Emitter-Bedingung. Bei der Geruchsbelastigung fanden sich ebenfalls deutliche Gruppenunterschiede, wesentlich beteiligt waren die Gruppen der Gesunden in der Low Emitter-Bedingung und den Betroffenen in der High Emitter-Bedingung, die sich jeweils von allen anderen unterschieden. Dies zeigte sich neben dem Haupteffekt der Gruppe auch in einem knapp die 10% Signifikanzgrenze verfehlendem Haupteffekt des Treatments, $F = 2,66$, $p = 0,106$) im zweifaktoriellen Design.



***p ≤ 0,001; **p ≤ 0,01; *p ≤ 0,05 gemäß Mann-Whitney-U-Tests

Abb. 71: Effekte von Probandengruppe und Emitterbedingung auf Geruchsstärke in der Kammer



***p ≤ 0,001; **p ≤ 0,01; *p ≤ 0,05 gemäß Mann-Whitney-U-Tests

Abb. 72: Effekte von Probandengruppe und Emitterbedingung auf Geruchsbelästigung in der Kammer

Zusammengenommen zeigte damit die Gruppe der Betroffenen die stärksten Reaktionen auf die Expositionssituation. Dies war für die Variablen Wohlbefinden, Geruchsbelästigung und Belästigung durch den Druckvorgang unabhängig vom Druckertyp; die Geruchsstärke wurde von den Betroffenen tendenziell höher beim High Emitter eingeschätzt als beim Low Emitter. Psychologisch erscheint dieser generelle Effekt nachvollziehbar – diese Probandengruppe musste sich im Gegensatz zu den anderen Probanden einer Situation stellen, von der sie eine krankmachende Wirkung annahm.

Tabelle 23: Nichtparametrische Prüfung des zweifaktoriellen Designs zur Wahrnehmung der Exposition

Treatment*Gruppe	low/gesund N = 23 (a)		low/Asthma N = 14 (b)		low/betroffen N = 14 (c)		high/gesund N = 23 (d)		high/Asthma N = 14 (e)		high/betroffen N = 15 (f)		Unterschiede alle Gruppen	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	χ^2	p
Wohlbefinden	75,50 ^{c,f}	24,75	76,00 ^{(c),f}	21,62	60,86 ^{a,(b),d}	24,38	82,11 ^{c,(e),f}	12,58	71,07 ^{(d),f}	18,98	55,13 ^{a,b,d,e}	22,66	17,82	0,003**
Stärke des Geruchs	20,33 ^{b,c,(e),f}	22,47	38,43 ^{a,(d)}	28,22	39,61 ^{a,(f)}	31,91	26,72 ^{(b),f}	30,50	34,64 ^{(a),f}	25,95	60,27 ^{a,(c),d,e}	30,74	18,62	0,002**
Geruchsbelästigung	6,11 ^{b,c,e,f}	8,47	16,93 ^{a,f}	17,21	35,54 ^{a,d}	31,30	11,09 ^{c,e,f}	16,51	21,79 ^{a,d,f}	20,35	47,33 ^{a,b,d,e}	34,63	27,10	<0,001***
Belästigung durch Drucken	18,33	19,75	10,00	11,60	27,00	25,46	17,83	16,57	21,10	22,10	30,00	31,96	3,37	0,644

^{a-f} = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen, in Klammern $p \leq 0,10$, Mann-Whitney-Tests; Unterschiede zwischen allen Gruppen = Kruskal-Wallis; *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$; Belästigung durch das Drucken: jeweils 6 Messungen in den gesunden Gruppen und jeweils 10 bei Asthma und Betroffenen

5.2.9 Psychologische Veränderungen: Symptomlisten

Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse greifen alle auf ein 2 (Emitterbedingung) X 3 (Probandengruppe) X 2 (Messwiederholung)-faktorielles Design zurück. Das heißt, für jeden Probanden der drei Gruppen „gesund, Asthma, betroffen“ wurden vor und nach jeder Sitzung (High und Low Emitter) in der Expositionskammer die subjektiven Symptome mithilfe einer Symptomliste mit visuellen Analogskalen als Antwortformat erfragt (Schnuch et al. [126]). Bei den insgesamt 16 Symptomen handelt es sich um Aspekte aus den Bereichen Atmung (9), Allgemeinsymptome (4), Hautsymptome (2) und Augensymptome (1). Um eine gemeinsame Skalierung zu ermöglichen, werden Mittelwerte berichtet. Der Maximalwert liegt bei dieser Skalenbildung jeweils bei 100.

Zur Einordnung der „Höhe“ der Symptombelastung wurden ebenfalls die Summenwerte analysiert. Bei einem Maximalwert von 1600 wurden vor der Exposition Gesamtsymptome in Höhe von $M = 48,72$ ($SD = 64,69$, Bereich 0 bis 315) und nach der Exposition von $M = 60,10$ ($SD = 72,81$, Bereich 0 bis 366) benannt. Für die einzelnen Bereiche mit entsprechend geringeren maximal erreichbaren Werten fanden sich folgende Summen:

- Atmungssymptome: Maximalwert 900: $M_{vor} = 33,25$ ($SD = 45,98$, Bereich 0 bis 306); $M_{nach} = 32,60$ ($SD = 51,32$, Bereich 0 bis 320)
- Allgemeinsymptome: Maximalwert 400: $M_{vor} = 7,92$ ($SD = 17,59$, Bereich 0 bis 128); $M_{nach} = 16,58$ ($SD = 26,31$, Bereich 0 bis 159)
- Hautsymptome: Maximalwert 200: $M_{vor} = 3,54$ ($SD = 8,24$, Bereich 0 bis 59); $M_{nach} = 4,16$ ($SD = 7,95$, Bereich 0 bis 58)
- Augensymptome: Maximalwert 100: $M_{vor} = 4,00$ ($SD = 7,83$, Bereich 0 bis 33); $M_{nach} = 8,66$ ($SD = 14,13$, Bereich 0 bis 84)

Insgesamt waren die Symptome sowohl vor wie nach der Exposition nur sehr gering ausgeprägt. Bei der Darstellung der weiteren Ergebnisse auf Mittelwertniveau ist dies zu beachten.

5.2.9.1 Symptome in den Probandengruppen

Im Folgenden sind die Ergebnisse des vollen Designs dargestellt. Die Einzelbefunde zu den Faktoren Probandengruppe und Emitterbedingung jeweils unabhängig voneinander sind im Anhang in den Tabellen 36 und 37 sowie den Graphiken 86 und 87 zu finden. Zusammengefasst benannten unabhängig von der Emitterbedingung vor der Exposition vor allem die Asthmatiker die „stärksten“ Symptome, während es nach der Exposition die Gruppe der Betroffenen war. Im Vergleich der Emitterbedingungen unabhängig von der Probandengruppe fanden sich bei den einzelnen Symptomgruppen keine Unterschiede, tendenziell war die Veränderung/Erhöhung der Gesamtsymptome jedoch in der High Emitter-Bedingung stärker als in der Low Emitter-Bedingung. Dabei handelt es sich jedoch nur um 2 Punktwerte auf einer 100er-Skala. Die stärksten Zunahmen waren in beiden Bedingungen im Bereich der Augensymptome zu sehen. Hier wurde nach der „Reizung der Augen“ gefragt; eine Zunahme dieser Symptome scheint mit Blick auf die Luftverhältnisse in der Expositionskammer und der Computerarbeit auch jenseits eines Effektes der Druckeremissionen plausibel.

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der mehrfaktoriellen Varianzanalysen. Die Tabellen 25 und 26 zeigen die zugehörigen nicht parametrischen Prüfungen der einfachen Haupteffekte. Für alle Symptomgruppen fand sich ein starker Haupteffekt des Gruppenfaktors, d.h. Gesunde, Asthmatiker und Betroffene unterschieden sich signifikant in der Angabe von Symptomen, dabei war es nicht immer dieselbe Gruppe, die die höchsten Werte angab (vgl. auch Abbildungen 73-77). Für die Augensymptome sowie die Gesamtskala fanden sich zudem jeweils ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Messwiederholung und Probandengruppe in die Richtung, dass vor Allem die Betroffenen in beiden Expositionsbedingungen eine Zunahme berichteten, während dies in den anderen Gruppen nicht der Fall war, sowie ein zugehöriger Haupteffekt der Messwiederholung vor und nach der Exposition. Tendenziell war dieser Effekt für alle Symptome und über alle Gruppen etwas höher in der High Emitter-Bedingung als in der Low Emitter-Bedingung, allerdings verblieb diese Veränderung mit knapp 1,4 von 100 verglichen mit 0,4 von 100 auf einem sehr geringen Niveau.

Im Einzelnen fanden sich für die Atmungssymptome (Abbildung 73 und Tabelle 36) bei nicht parametrischer Testung vor der Exposition Unterschiede, die im Wesentlichen von Unterschieden zwischen Asthmatikern und Gesunden getrieben waren, wobei Asthmatiker die relativ höchsten Werte angaben (7,04 von 100) und Gesunde die relativ niedrigsten (1,93 von 100). Nach der Exposition waren die Unterschiede vor allem durch die Gruppen der Gesunden (1,48 von 100) und Betroffenen (5,22 von 100) hervorgerufen. Veränderungen zwischen Vor- und Nachbefragung wurden ausschließlich in der High Emitter-Gruppe der Betroffenen mit einem Anstieg signifikant (Tabellen 25 und 26); dies drückte sich auch in einem fehlenden Haupteffekt der Messwiederholung in der Varianzanalyse aus.

Hinsichtlich der Allgemeinsymptome (Abbildung 74 und Tabelle 36) zeigten die Gesunden die niedrigsten Werte. Es fanden sich nicht parametrisch einzelne Gruppenunterschiede sowohl bei der Vor- wie bei der Nachbefragung; bei der Vorbefragung wesentlich durch Unterschiede zwischen Gesunden (1,26 von 100) und Betroffenen (4,86 von 100) getrieben, bei der Nachbefragung stärker durch Unterschiede zwischen Gesunden (1,74 von 100) und Asthmatikern (6,44 von 100). Die Veränderung zwischen vorher und nachher war nur in der Gruppe der Asthmatiker in der Low Emitter-Bedingung statistisch bedeutsam (Tabellen 25 und 26), was sich auch in dem ausschließlichen Haupteffekt der Gruppe in den Varianzanalysen spiegelte.

Hinsichtlich der Hautsymptome (Abbildung 75) fand sich in den Varianzanalysen ein signifikanter Haupteffekt der Probandengruppe, der sich jedoch nicht in den einfachen Haupteffekten der nicht parametrischen Testung spiegelte. Weder in der Vor- noch in der Nachtestung waren hier Unterschiede zwischen den sechs Gruppen zu eruieren, auch statistisch bedeutsame Zu- oder Abnahmen fanden sich nicht.

Tabelle 24: Ergebnisse zu berichteten Symptomen (2 X 3 X 2-faktorielles Design mit Messwiederholung)

Faktoren	Symptome Atmung		Symptome allgemein		Symptome Haut		Symptome Augen		Symptome gesamt	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Messwiederholung	0,01	0,926	0,35	0,555	1,19	0,227	14,80	<,001***	10,37	,002**
Gruppe	10,43	<0,001***	10,62	<0,001***	5,30	0,007**	9,66	<0,001***	10,91	<0,001***
Emitterbedingung	1,00	0,321	0,81	0,371	0,77	0,382	0,270	,603	0,86	0,357
Gruppe*Emitterbedingung	0,32	0,725	0,10	0,909	0,19	0,825	0,53	,588	0,14	0,867
Messwiederholung*Gruppe	1,68	0,191	1,61	0,206	1,51	0,227	8,51	<,001***	16,46	<,001***
Messwiederholung*Emitterbedingung	1,23	0,269	0,70	0,406	0,75	0,388	0,65	0,421	2,84	0,095
Messwiederholung*Emitterbedingung*Gruppe	0,33	0,723	0,89	0,414	0,21	0,814	0,76	0,472	0,48	0,622

Messwiederholung: vor/nach Exposition, Gruppe: Gesunde, Asthmatiker, Betroffene; Emitterbedingung: High/Low Emitter; ***p ≤ 0,001; **p ≤ 0,01; *p ≤ 0,05

Tabelle 25: Veränderungen in den berichteten Symptomen in den Probandengruppen

Symptome (Maximalwert pro Bereich 100)	Low Emitter		High Emitter		Vergleich Δ LE und Δ HE
	Δ	p	Δ	p	p
Atmungssymptome					
<i>alle</i>	-0,460	0,170	0,420	0,886	0,090
Gesunde	-0,556	0,176	-0,017	0,991	0,067
Asthmatiker	-3,556	0,313	-1,830	0,168	0,542
Betroffene	2,794	0,952	3,189	0,022*	0,636
Allgemeine Symptome					
<i>alle</i>	1,635	0,114	2,986	0,489	0,089
Gesunde	0,544	0,473	1,207	0,399	0,125
Asthmatiker	2,036	0,027*	3,830	0,197	0,970
Betroffene	3,027	0,855	4,928	0,463	0,143
Hautsymptome					
<i>alle</i>	0,049	0,885	0,563	0,275	0,216
Gesunde	0,000	0,867	0,739	0,886	0,663
Asthmatiker	-0,679	0,438	-0,018	1,000	0,250
Betroffene	0,857	0,180	0,833	0,219	0,640
Augensymptome					
<i>alle</i>	3,804	0,016*	5,481	0,020*	0,893
Gesunde	2,848	0,059	1,478	0,498	0,204
Asthmatiker	-3,107	0,266	3,214	0,910	0,241
Betroffene	12,286	0,004**	13,733	0,013*	0,946
Gesamtsymptome					
<i>alle</i>	0,395	0,739	1,394	0,004**	0,053
Gesunde	0,003	0,930	0,480	0,113	0,170
Asthmatiker	-1,770	0,015*	0,127	0,960	0,060
Betroffene	3,203	0,025*	3,979	0,001***	1,00

Δ = mittlere Vorher-Nachher-Veränderung; p = exakte Irrtumswahrscheinlichkeit im Wilcoxon-Test, ***p ≤ 0,001; **p ≤ 0,01; *p ≤ 0,05

Tabelle 26: Ergebnisse zu berichteten Symptomen (Probandengruppen, nicht parametrische Prüfung einfacher Haupteffekte)

Treatment*Gruppe	low/gesund N = 23 (a)		low/Asthma N = 14 (b)		low/betroffen N = 14 (c)		high/gesund N = 23 (d)		high/Asthma N = 14 (e)		high/betroffen N = 15 (f)		Unterschiede alle Gruppen	
	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	χ^2	p
Symptome Atmung prae	2,03 ^{b,e}	2,61	6,88 ^{a,d}	6,66	3,16	3,92	1,84 ^{b,e}	1,72	7,21 ^{a,d}	9,20	3,31	2,79	11,98	0,035*
Symptome Atmung post	1,33 ^{c,f}	1,48	5,05	8,92	3,54 ^a	4,70	1,62 ^f	1,28	6,49	11,13	6,79 ^{a,d}	7,59	12,90	0,024*
Symptome Atmung prae - post	(-1,38)	(0,176)	(-1,05)	(0,313)	(-0,09)	(0,952)	(-0,02)	(0,991)	(-1,43)	(0,168)	(-2,27)	(0,022*)	(-0,89)	(0,376)
Symptome allgemein prae	1,23 ^{c,(e),f}	1,29	2,99	4,09	4,47 ^{a,d}	6,93	1,29 ^{c,e,f}	1,47	5,96 ^{(a),d}	9,55	5,22 ^{a,d}	5,45	15,87	0,007**
Symptome allgemein post	1,43 ^{b,e}	1,68	6,80 ^{a,(d)}	6,87	3,39	5,49	2,05 ^(d)	2,38	6,09 ^a	7,85	3,83	5,83	7,79	0,168
Symptome allgemein prae - post	(-0,74)	(0,473)	(-2,20)	(0,027*)	(-0,22)	(0,855)	(-0,87)	(0,399)	(-1,33)	(0,197)	(-0,79)	(0,463)	(-1,54)	(0,126)
Symptome Haut prae	0,84	1,00	3,54	5,97	0,88	1,25	0,97	1,12	4,54	8,57	1,03	1,67	1,66	0,894
Symptome Haut post	0,84	1,12	2,86	3,71	1,73	2,58	1,71	3,69	4,52	7,80	1,87	2,57	3,54	0,618
Symptome Haut prae - post	(-0,18)	(0,867)	(-0,84)	(0,438)	(-1,44)	(0,180)	(-0,16)	(0,886)	(0,00)	(1,0)	(-1,35)	(0,219)	(-0,93)	(0,354)
Symptome Augen prae	0,91 ^e	1,04	10,61	13,14	2,50	5,01	1,54	2,73	6,71 ^a	8,95	5,23	9,74	6,67	0,246
Symptome Augen post	3,76 ^{c,f}	8,06	7,50	11,51	14,79 ^{a,d}	15,49	3,02 ^{c,f}	6,53	9,93	14,91	18,97 ^{a,d}	22,06	19,23	,002**
Symptome Augen prae - post	(-1,90)	(0,059)	(-1,19)	(0,266)	(-2,70)	(0,004)	(-0,74)	(,498)	(-0,15)	(0,910)	(-2,41)	(0,013)	(-3,33)	(0,001)
Symptome gesamt prae	1,55 ^{b,e}	1,59	5,99 ^{a,d}	6,03	2,31	2,45	1,49 ^{b,e}	1,28	6,08 ^{a,d}	6,53	2,81	2,76	10,52	,062
Symptome gesamt post	1,55 ^{c,e,f}	1,47	4,22 ^f	5,40	5,51 ^{a,d}	5,05	1,97 ^{c,(e),f}	1,57	6,21 ^{a,(d)}	7,09	6,79 ^{a,b,c}	5,45	24,95	,000
Symptome gesamt prae - post	(-0,10)	(0,930)	(-2,38)	(0,015*)	(-2,23)	(0,025*)	(-1,60)	(0,113)	(-0,07)	(0,960)	(-3,01)	(0,001***)	(-2,31)	(0,021*)

a-f = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen, in Klammern $p \leq 0,10$, Mann-Whitney-Tests; Unterschiede zwischen allen Gruppen = Kruskal-Wallis; *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$; Prae-Post-Vergleiche (dunkelgraue Zeilen) Wilcoxon-Tests (1. Spalte Z, 2. Spalte p)

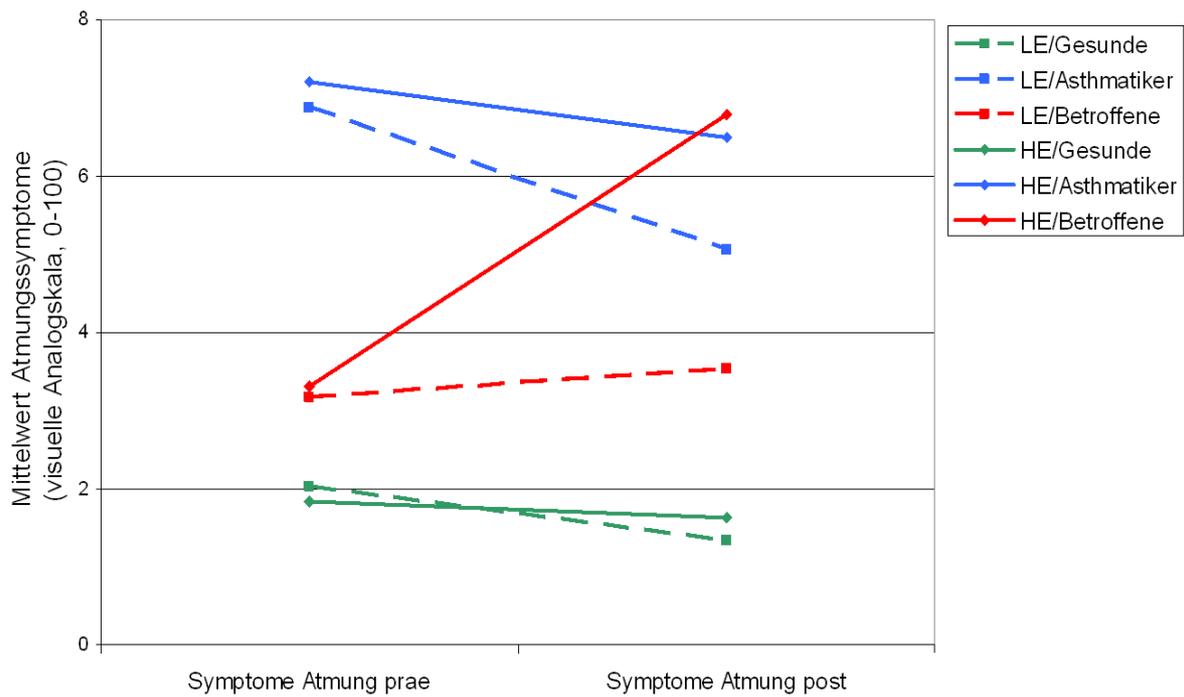


Abb. 73: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für Atmungssymptome (theoretischer Maximalwert 100)

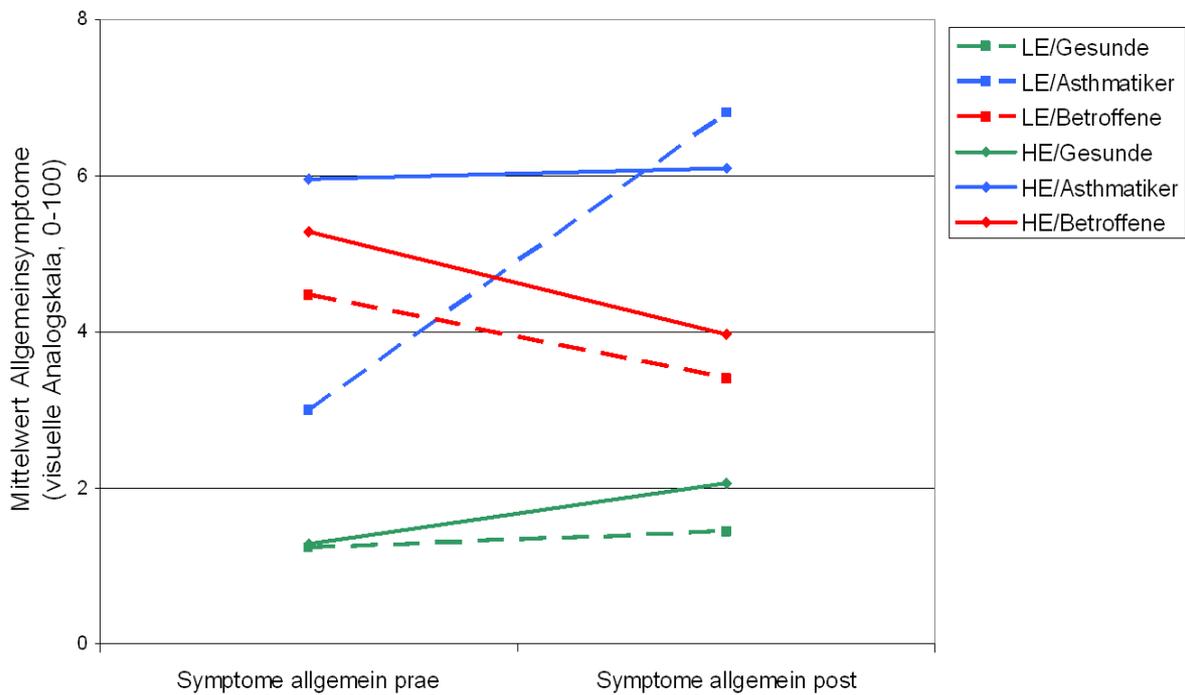


Abb. 74: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für Allgemeinsymptome (theoretischer Maximalwert 100)

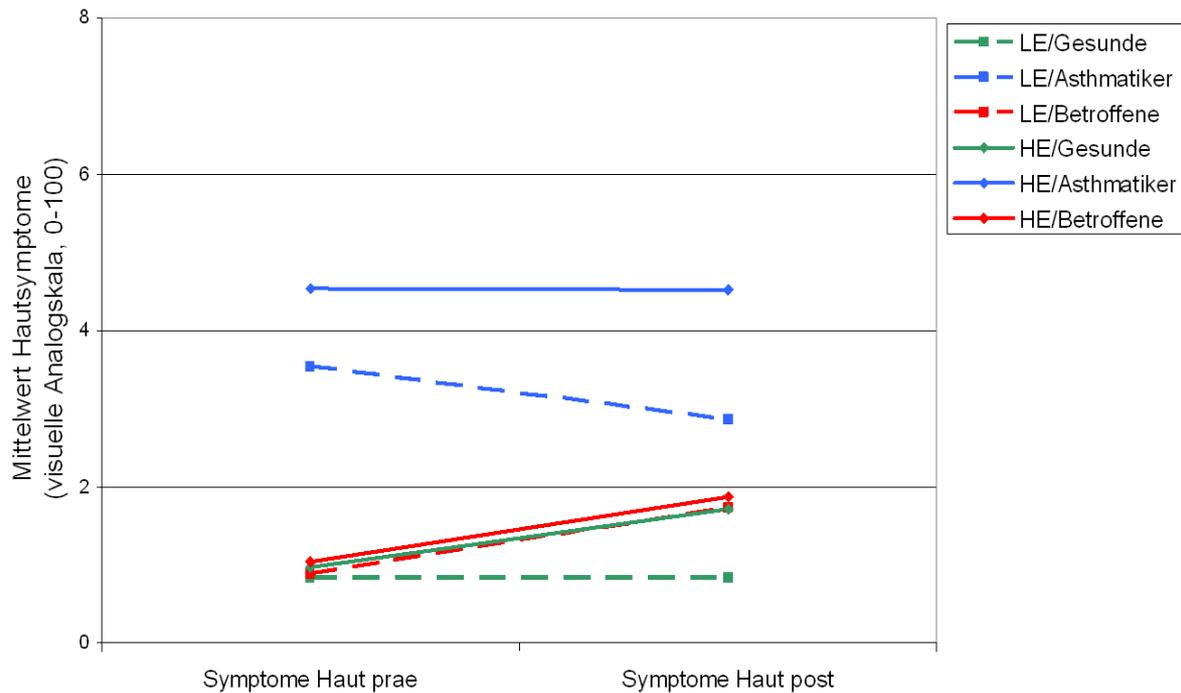


Abb. 75: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für Hautsymptome (theoretischer Maximalwert 100)

Bei den Augensymptomen (Abbildung 76) fand sich in der dreifaktoriellen Varianzanalyse eine signifikante Interaktion zwischen Messwiederholung und Probandengruppe, die durch eine leichte Zunahme der Symptome bei den Gesunden, eine deutliche Zunahme der Symptome bei den Betroffenen und eine Nichtveränderung bei den Asthmatikern unabhängig von der Emitterbedingung gekennzeichnet war (vgl. auch Anhang Tabelle 36). Nicht parametrisch zeigten sich kleine Unterschiede bei der Vorbefragung zwischen Asthmatikern (8,7 von 100) und Gesunden (1,2 von 100), bei der Nachbefragung waren die Gruppenunterschiede vor allem von Unterschieden zwischen Gesunden (3,4 von 100) und Betroffenen (17,0 von 100) getrieben. Auffällig waren die deutlichen Verschlechterungen der Augensymptome bei den Betroffenen in beiden Expositionen (vgl. Tabelle 25; Score 12,3 bzw. 13,7 von 100).

Ein ähnliches Bild, allerdings auf einem deutlich geringeren „Symptomniveau“, bei dem sich zusätzlich ein tendenziell (auf 10%-Niveau) signifikanter Haupteffekt der Emitterbedingung zeigte, ergab sich bei der Betrachtung aller Symptome (Abbildung 77). Die Interaktion zwischen Probandengruppe und Messwiederholung trat erneut auf. Nicht parametrisch fanden sich Gruppenunterschiede sowohl bei der Vorbefragung wie bei der Nachbefragung. Bei der Vorbefragung waren die Unterschiede wesentlich durch Unterschiede zwischen Gesunden (1,52 von 100) und Asthmatikern (6,03 von 100) getrieben, bei der Nachbefragung stärker durch Unterschiede zwischen Gesunden (1,78 von 100) und Betroffenen (6,17 von 100). Es fanden sich signifikante Verschlechterungen in beiden Gruppen (Low/High Emitter: 3,2 bzw. 4,0 von 100) und eine Verbesserung der Symptome bei den Asthmatikern in der Low Emitter-Bedingung (-1,8 von 100, vgl. Tabelle 25).

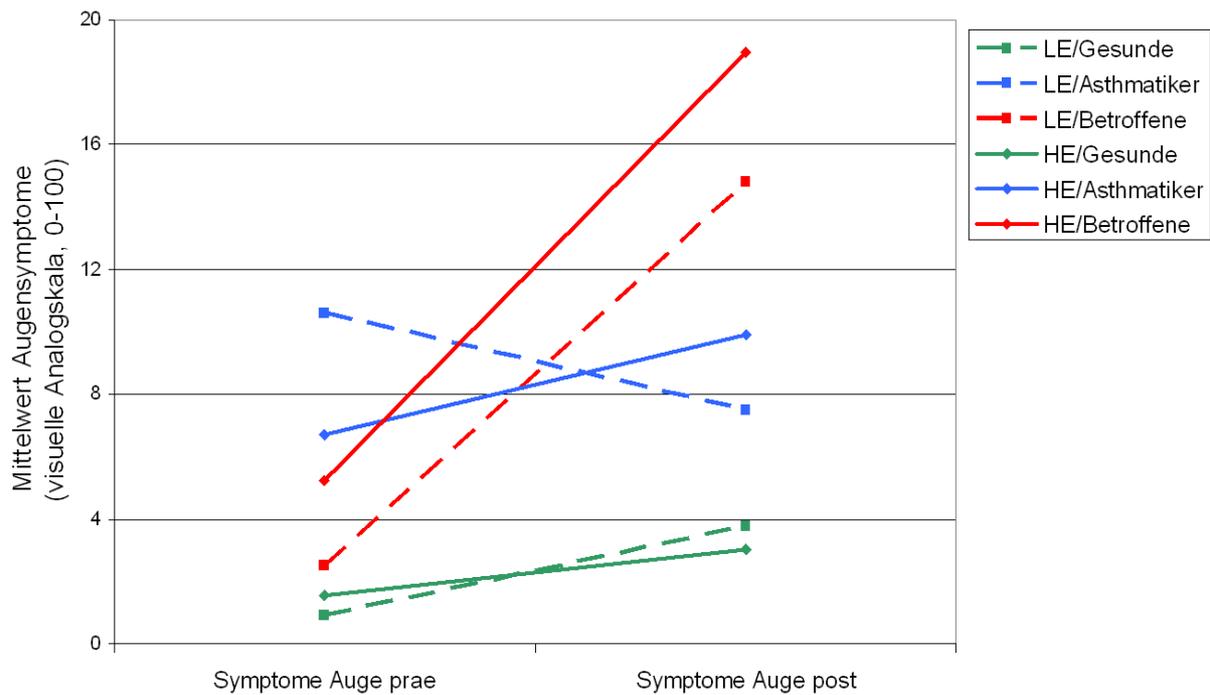


Abb. 76: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für Augensymptome (theoretischer Maximalwert 100)

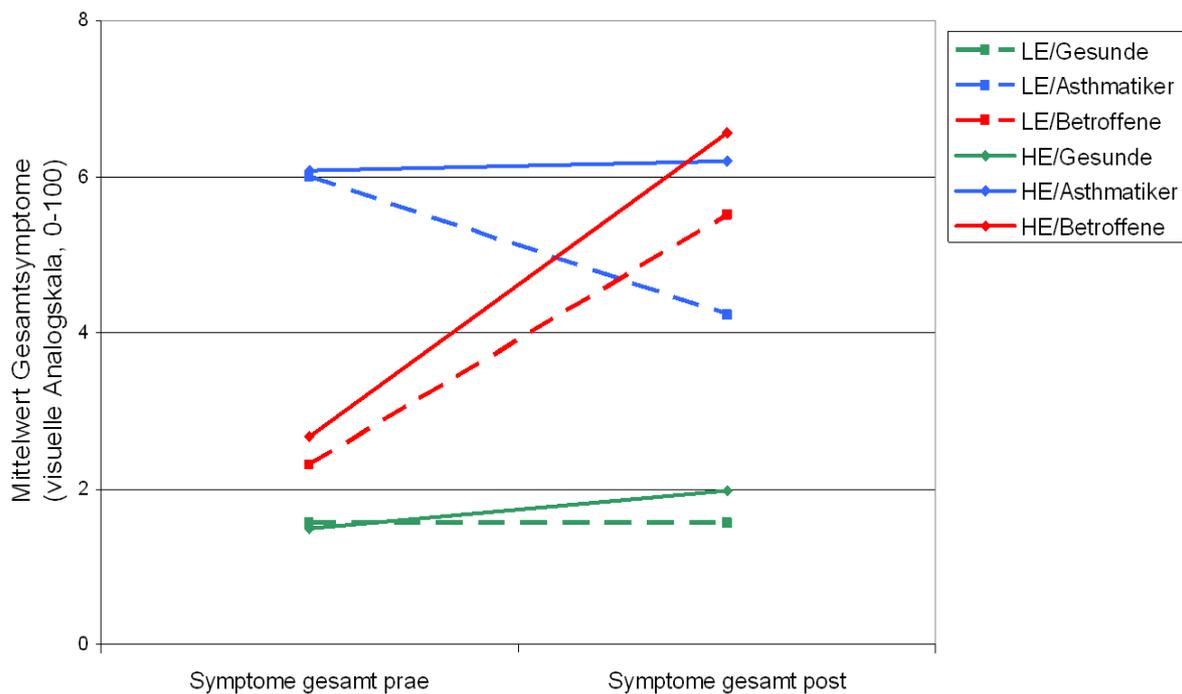


Abb. 77: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für Gesamtsymptome (theoretischer Maximalwert 100)

Zusammengefasst fanden sich damit im Hinblick auf die subjektiven Symptome folgende Aspekte. Erstens gab es so gut wie keine Hinweise auf differenzielle Effekte der verschiedenen Emittertypen, d.h. die subjektiv wahrgenommenen Symptome hingen nicht mit der Stärke der Druckeremission zusammen. Zweitens, vor der Exposition gaben die Asthmatiker die meisten bzw. stärksten Symptome an, die Gesunden die geringsten. Dies blieb zum Teil auch nach Exposition bestehen. Drittens, die Betroffenen wiesen größtenteils

die höchsten Anstiege der Symptome durch die Exposition auf, d.h. die Situation hatte hier den stärksten Einfluss, ohne dass die Emissionsstärke eine Rolle spielte. Und viertens, obwohl es deutlich systematische und signifikante Effekte in den subjektiven Symptomen gab, spielten diese sich auf einem sehr geringen absoluten Niveau ab. Das heißt, von einer klinischen Relevanz kann kaum ausgegangen werden.

5.2.9.2 Symptome in den Gruppen mit und ohne BHR

Zur Absicherung der im vorherigen Abschnitt dargestellten Ergebnisse für die primären Vergleichsgruppen Gesunde, Asthmatiker und Betroffene, werden im Folgenden auch die Ergebnisse für Personen mit und ohne bronchiale(r) Hyperreagibilität berichtet (HYP/NHYP). Die Darstellung folgt dabei derselben Logik wie oben. Die Unterschiede zwischen den Gruppen unabhängig von der Exposition sind im Anhang in Tabelle 38 und Abbildung 88 zu finden. Für diese Gruppen fanden sich in der Vorbefragung keine signifikanten Effekte, in der Nachbefragung gab es einen kleineren Unterschied in den Allgemeinsymptomen, die von der HYP Gruppe etwas höher angegeben wurden (4,4 von 100 im Vergleich zu 2,54 von 100).

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der 2 X 2 X 2-faktoriellen Varianzanalysen, Tabelle 28 und genauer aufgegliedert Tabelle 29 die zugehörigen nicht parametrischen Gruppenvergleiche. Im Gegensatz zu den Analysen mit den Probandengruppen „gesund, Asthma und betroffen“ fand sich für den Gruppenfaktor „bronchiale Hyperreagibilität“ weder parametrisch noch nicht parametrisch ein signifikanter Haupteffekt. Ein signifikanter Haupteffekt der wiederholten Befragung bei Augensymptomen in den Varianzanalysen fand sich auch in den nicht parametrischen Gruppenvergleichen. In und über alle Gruppen waren hier Anstiege nach der Exposition (unabhängig vom Emittertyp und Hyperreagibilität) zu verzeichnen, allerdings war dieser Anstieg nur in der Gruppe der nicht Hyperreagiblen in der Low Emitter-Bedingung statistisch signifikant.

Tabelle 27: Ergebnisse zu berichteten Symptomen (2 X 2 X 2-faktorielles Design mit Messwiederholung)

Faktoren	Symptome Atmung		Symptome allgemein		Symptome Haut		Symptome Augen		Symptome gesamt	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Messwiederholung	0,01	0,925	0,24	0,627	1,69	0,196	12,27	0,001***	8,20	0,005**
Gruppe (HYP/NHYP)	1,06	0,305	1,61	0,208	3,15	0,079	0,01	0,929	1,00	0,319
Emitterbedingung	0,75	0,390	0,72	0,400	0,71	0,402	0,24	0,629	0,65	0,421
Gruppe*Emitterbedingung	0,33	0,570	0,22	0,644	0,01	0,922	0,10	0,747	0,06	0,809
Messwiederholung *Gruppe	1,45	0,232	1,55	0,216	1,78	0,185	1,84	0,179	6,77	0,011*
Messwiederholung *Emitterbedingung	1,24	0,269	0,32	0,573	0,97	0,327	0,26	0,611	2,15	0,145
Messwiederholung *Emitterbedingung* Gruppe	0,99	0,322	0,58	0,449	0,00	0,959	0,93	0,338	0,04	0,834

Messwiederholung: vor/nach Exposition, Gruppe: HYP/NHYP; Emitterbedingung: High/Low Emitter; ***p ≤ 0,001; **p ≤ 0,01; *p ≤ 0,05

Tabelle 28: Veränderungen in den berichteten Symptomen in den HYP/NHYP-Gruppen

Symptome (Maximalwert pro Bereich 100)	Low Emitter		High Emitter		Vergleich Δ LE und Δ HE
	Δ	p	Δ	p	p
Atmungssymptome					
<i>alle</i>	-0,460	0,170	0,420	0,886	0,090
NHYP	0,879	0,135	1,715	0,117	0,160
HYP	-1,560	0,511	-0,60	0,316	0,313
Allgemeine Symptome					
<i>alle</i>	1,635	0,114	2,986	0,489	0,089
NHYP	1,125	0,632	2,882	1,000	0,022*
HYP	2,054	0,088	2,259	0,327	0,771
Hautsymptome					
<i>alle</i>	0,049	0,885	0,563	0,275	0,216
NYHP	0,413	0,227	0,948	0,513	0,807
HYP	-0,250	0,549	0,232	0,415	0,078
Augensymptome					
<i>alle</i>	3,804	0,016*	5,481	,020*	0,893
NHYP	7,304	0,010*	6,063	,100	0,389
HYP	0,929	0,386	4,982	,168	0,333
Gesamtsymptome					
<i>alle</i>	0,395	0,739	1,394	0,004**	0,053
NHYP	1,285	0,300	2,421	0,004**	0,207
HYP	-0,337	0,682	0,514	0,293	0,121

Δ = mittlere Vorher-Nachher-Veränderung; p = exakte Irrtumswahrscheinlichkeit im Wilcoxon-Test,
 **p ≤ ,01; *p ≤ 0,05; Werte für alle entsprechen Tabelle 27

Tabelle 29: Ergebnisse zu berichteten Symptomen (bronchiale Hyperreagibilitäts-Gruppen, nicht parametrische Prüfung einfacher Haupteffekte)

Emitterbedingung*HYP	low/NHYP N = 23 (a)		low/HYP N = 28 (b)		high/NHYP N = 24 (c)		high/HYP N = 28 (d)		Unterschiede alle Gruppen	
	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	χ^2	p
Atmung prae	2,77	3,85	4,41	5,36	2,66	2,74	4,61	6,96	3,54	0,316
Atmung post	2,21	3,99	3,57	6,45	5,00	7,40	3,92	7,46	3,83	0,280
Atmung prae - post	(-1,51)	(0,135)	(-0,67)	(0,511)	(-1,58)	(0,117)	(-1,02)	(0,316)	(-0,89)	(0,376)
allgemein prae	2,57	5,48	2,63	3,39	3,50	4,91	3,83	7,03	1,29	0,733
allgemein post	1,93 ^d	2,87	4,68	6,21	3,13	4,95	4,10 ^a	5,98	5,59	0,133
allgemein prae - post	(-0,50)	(0,632)	(-1,72)	(0,088)	(0,00)	(1,00)	(-1,00)	(0,327)	(-1,53)	(0,126)
Haut prae	0,63	1,03	2,38	4,38	1,07	1,52	2,70	6,27	3,91	0,271
Haut post	1,04	1,66	2,13	3,06	2,02	3,81	2,93	5,83	1,78	0,620
Haut prae - post	(-1,31)	(0,227)	(-0,62)	(0,549)	(-0,69)	(0,513)	(-0,85)	(0,415)	(-0,93)	(0,354)
Auge prae	1,85	4,01	5,79	10,38	3,94	8,05	4,05	6,96	2,77	0,428
Auge post	9,15	14,71	6,71	9,62	10,00	18,85	9,04	13,30	0,12	0,989
Auge prae - post	(-2,50)	(0,010*)	(-0,89)	(0,386)	(-1,66)	(0,100)	(-1,41)	(0,168)	(-3,33)	(0,001***)
gesamt prae	1,98	2,36	3,80	4,80	2,26	2,50	3,83	5,12	3,52	0,318
gesamt post	3,26	4,49	3,46	4,15	4,68	5,09	4,34	5,42	2,47	0,481
gesamt prae - post	(-1,06)	(0,300)	(-0,42)	(0,682)	(-2,81)	(0,004**)	(-1,07)	(,293)	(-2,31)	(0,021*)

^{a-d} = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen, Mann-Whitney-Tests; Unterschiede zwischen allen Gruppen = Kruskal-Wallis; *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$; Prae-Post-Vergleiche (dunkelgraue Zeilen) Wilcoxon-Tests (1. Spalte Z, 2. Spalte p)

Nicht parametrisch fand sich für die allgemeinen Symptome ein Effekt, der sich varianzanalytisch nicht als Interaktionseffekt abbildete. Hier waren in der Vorbefragung keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen. Nach der Exposition gaben Personen ohne Hyperreagibilität in der Low Emitter-Bedingung signifikant geringere Allgemeinsymptome an als Personen mit Hyperreagibilität in der High Emitter-Bedingung (vgl. Tabelle 29). Die Veränderungen der Allgemeinsymptome unterschieden sich zwischen der Low und der High Emitter-Bedingung in der Gruppe der Nicht-Hyperreagiblen (Zunahme von 1,1 von 100 im Vergleich zu 3,8 von 100, vgl. Tabelle 28).

Der einzige weitere Effekt in den Varianzanalysen war ein Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Messwiederholung auf die Gesamtsymptome, der in Abbildung 78 dargestellt ist. Nicht parametrisch waren weder in der Vor- noch in der Nachbefragung Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen. In der Gruppe der Nicht-Hyperreagiblen in der High Emitter-Bedingung fand sich jedoch ein signifikanter Anstieg der Symptome (2,4 von 100) sowie der schon berichtete tendenzielle Anstieg über alle Gruppen hinweg.

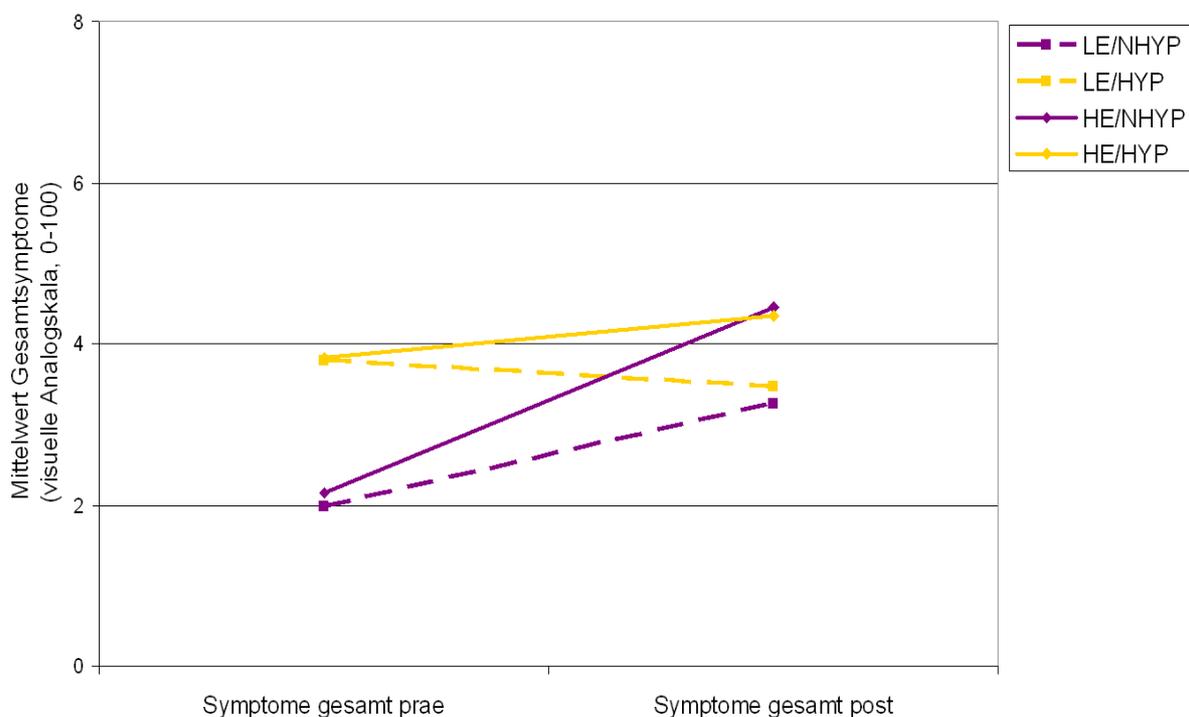


Abb. 78: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für Gesamtsymptome (theoretischer Maximalwert 100)

Zusammengefasst gab es für die Gruppeneinteilung nach bronchialer Hyperreagibilität kaum systematische Effekte. Wenn Unterschiede auftraten, fanden sich diese eher für vereinzelte Gruppenkombinationen und die Vor-/Nachbefragung. Wie bei den Probandengruppen war der Gesamtanstieg der Symptome in einem sehr niedrigen Bereich von etwa 2 Punktwerten bei einem Maximalwert von 100 angesiedelt.

5.2.10 Psychologische Veränderungen: Kognitive Leistungstests

Um mögliche Beeinträchtigungen neurokognitiver Leistungsfähigkeit als Folge systemischer Effekte oder psychosomatischer Reaktionen zu erfassen, wurden für diesen Bereich der Untersuchung Tests für kognitive Funktionen eingesetzt, bei denen überhaupt kurzfristig, d.h. im Rahmen einer kurzen Exposition, Veränderungen erwartet werden können. Dies sind Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Kurzzeitgedächtnis und Psychomotorik. Zur Erfassung dieser Bereiche wurden etablierte und international anerkannte Instrumente eingesetzt, die nur wenig Zeit in Anspruch nehmen und die für die speziellen Anforderungen der Untersuchung (Durchführbarkeit in einer computergestützten Testbatterie ohne notwendige Anwesenheit eines Versuchsleiters und mit Parallelversionen zur kurzfristigen Mehrfachtestung) adaptiert werden konnten. Da Tests, die kurzfristige Veränderungen erfassen können, auch sensitiv für Übungseffekte sind, wurden alle im Folgenden beschriebenen Verfahren am ersten Termin ohne Exposition ebenfalls eingesetzt, um den ersten und steilsten Übungsanstieg abzupuffern und in den Analysen diesen Effekt zu minimieren (die einzelnen Tests sind genauer im Methodenteil dargestellt)..

Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit wurden mit dem d2 Aufmerksamkeits-Belastungstest (Brickenkamp [111]) erfasst. Dieser Test erfüllt die Kriterien psychometrischer Güte sehr gut, kann über einen großen Altersbereich von Probanden eingesetzt werden und hat sich bei einer Fülle unterschiedlichster medizinischer und psychologischer Fragestellungen bewährt (vgl. z.B. Fietze et al.; Leyhe et al. [112, 113]). Potenzielle Effekte auf das Kurzzeitgedächtnis wurden mit dem Benton-Test (Benton [116]) erfasst, der ebenfalls eine hohe Testgüte aufweist, über einen breiten Altersbereich eingesetzt werden kann und in ähnlichen Kontexten eingesetzt wird (vgl. z.B. Bobić & Gomzi, 2004; Waldstein et al. [117,119]). Zur Erfassung psychomotorischer Leistungsfähigkeit wurde aus der etablierten Verfahrensgruppe der Labyrinthtests (vgl. z.B. Klauer; Ackerman & Cianciolo [120,121]) ein eigener Test programmiert, der sich ebenfalls an international gängige Verfahren anlehnte (vgl. z.B. Ghatan et al.; Tirosh et al. [122, 123]).

Im Folgenden werden aus dem d2 Aufmerksamkeits-Belastungstest der Gesamtleistungswert und der (neuerdings präferierte) Konzentrationsleistungstest analysiert. Potenzielle Effekte auf das Kurzzeitgedächtnis werden mit den Ergebnissen des Benton-Tests in der Wahlform berichtet. Aus dem Labyrinthtest werden die psychomotorische Geschwindigkeit, Genauigkeit und Flüssigkeit sowie die Lösung der Labyrinthanalyse analysiert. Für den d2-Test und den Benton-Test liegen altersbezogene Bevölkerungsnormen vor, die eine Einordnung der Studienteilnehmer erlauben.

Die meisten kognitiven Fähigkeiten aus dem fluiden Bereich unterliegen, wenn sie wie in der vorliegenden Untersuchung mit kontextfreien Tests gemessen werden, einem Altersabbau (z.B. Salthouse [157]), der bereits mit etwa 25 Jahren beginnt. Da Alter in den analysierten Probandengruppen nicht zufällig verteilt war (Betroffene ($M = 47,6$ Jahre, $SD = 6,8$) sind deutlich älter als Gesunde ($M = 43,5$ Jahre, $SD = 12,5$) und vor allem als Asthmatiker ($M = 35,6$ Jahre, $SD = 11,6$); $\chi^2 = 14,02$, $p = 0,001$), musste dies für die Auswertung der kognitiven Leistungstests berücksichtigt werden. Aufgrund der kleinen Stichprobe kam die Einführung von Alter als Kovariate nicht in Frage, so dass folgender Lösungsweg gewählt wurde: Die durch das Alter eingebrachte Varianz in den Ergebnissen wurde aus den Leistungsdaten auspartialisiert und alle weiteren Analysen mit den Residuen durchgeführt.

Für alle nicht parametrischen Tests und Darstellungen werden die unstandardisierten Residuen berichtet, da mit diesen die Metrik der Daten erhalten bleibt. Um zusätzlich das absolute Niveau dieser Unterschiede zu verdeutlichen, werden in den Abbildungen die unstandardisierten Residuen plus Mittelwert dargestellt. Alle mehrfaktoriellen Varianzanalysen verwendeten standardisierte Residuen, um die Verteilungsvoraussetzungen zu gewährleisten.

5.2.10.1 Ergebnisse der kognitiven Leistungstests in den Probandengruppen

Zur Beschreibung des Niveaus der kognitiven Leistungsfähigkeit in den einzelnen Probandengruppen werden zunächst die altersadjustierten Prozentränge der Konzentrations- und Kurzzeitgedächtnisleistung in den Probandengruppen in der Vortestung berichtet. Da der Benton-Test zusätzlich eine Adjustierung für Schulbildung vornimmt, die nicht erhoben wurde, wurde die konservative Wertung für Schulbildung unter 12 Jahren vorgenommen.

Für den d2-Gesamtleistungswert erreichten die drei Probandengruppen folgende Werte:

- Gesunde: Prozentrang von 2 bis 97, Median = 75 (M = 69, SD = 24.7)
- Asthmatiker: Prozentrang von 3 bis 100, Median = 83 (M = 69, SD = 31.4)
- Betroffene: Prozentrang von 4 bis 95, Median = 52 (M = 58, SD = 23.5)

Für den d2-Konzentrationsleistungswert ergaben sich die folgenden Prozentränge:

- Gesunde: Prozentrang von 10 bis 100, Median = 90 (M = 84, SD = 19.5)
- Asthmatiker: Prozentrang von 18 bis 100, Median = 92 (M = 81, SD = 24.3)
- Betroffene: Prozentrang von 27 bis 100, Median = 84 (M = 77, SD = 18.9)

Für den Benton-Test in der Wahlform (Kurzzeitgedächtnis, richtige Lösungen) fanden sich in den drei Probandengruppen schließlich folgende Prozentränge:

- Gesunde: Prozentrang von 40 bis 90, Median = 90 (M = 82, SD = 12.9)
- Asthmatiker: Prozentrang von 40 bis 90, Median = 90 (M = 81, SD = 15.2)
- Betroffene: Prozentrang von 40 bis 90, Median = 90 (M = 74, SD = 18.2)

Damit zeigten sich zu Beginn zwischen den Gruppen keine Unterschiede im Hinblick auf die Kurzzeitgedächtnisleistung, aber geringere Prozentränge bei der Konzentrationsleistung der Betroffenen. Da es sich um bevölkerungsrepräsentative und altersadjustierte Prozentränge handelt, ist jedoch selbst der „geringste“ Prozentrang von 52 beim Gesamtleistungswert des d2 genau im Durchschnitt, d.h. 52 Prozent der Bevölkerung schneidet in diesem Wert schlechter ab als die Betroffenen ab, 48 Prozent besser. Auffällig sind die sehr hohen Prozentränge bei der Konzentrationsleistung der Gesunden und Asthmatikern. Dies ist auch bei der Interpretation der mehrfaktoriellen Analysen zu beachten.

Vor diesem Hintergrund sind im Anhang in Tabelle 39 und Abbildung 89 die Befunde für die Probandengruppe unabhängig von der Exposition dargestellt, in Tabelle 40 und Abbildung 90 die Befunde für Exposition unabhängig von der Probandengruppe. Bei letzteren Vergleichen fanden sich für keinen der kognitiven Leistungsparameter systematische Unterschiede zwischen der High und Low Emitter-Bedingung. Wie nach den dargestellten Prozenträngen nicht anders zu erwarten, fanden sich jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen: Für d2-Gesamtleistungs- und Konzentrationsleistungswert zeigten Gesunde signifikant höhere Werte (z.T. mit 10% Irrtumswahrscheinlichkeit) als die Betroffenen sowohl in der Vor- wie in der Nachtestung. Im Benton-Test fanden sich in der Vortestung keine Unterschiede zwischen den Gruppen, in der Nachtestung zeigten die Asthmatiker signifikant höhere Werte als die Gesunden und die Betroffenen. Höhere Werte als Gesunde und Betroffene zeigten die Asthmatiker auch bei der Anzahl der gelösten Labyrinth (in Vor- und Nachtestung). Bei der psychomotorischen Geschwindigkeit (Zeit bis zur Lösung der Labyrinth) fand sich vor der Exposition tendenziell ein langsames Vorgehen bei den Betroffenen im Vergleich zu den Gesunden, dieser Unterschied war jedoch nach der Exposition nicht mehr bedeutsam. Für die psychomotorische Genauigkeit (Anstoßen) unterschieden sich vor sowie nach der Exposition Gesunde signifikant von den Asthmatikern und tendenziell von den Betroffenen, in die Richtung, dass sie seltener anstießen. Bei der psychomotorischen Flüssigkeit (Absetzen) zeigte sich vor der Exposition dasselbe Muster wie für die Genauigkeit, nach der Exposition verschwand der Unterschied zwischen Gesunden und Asthmatikern.

Wie bei den subjektiven Symptomlisten sind im Folgenden die Ergebnisse von 2 (Emitterbedingung low/high) X 3 (Probandengruppe: gesund, Asthma, betroffen) X 2 (Messwiederholung: Vor-/Nachtestung)-faktoriellen Varianzanalysen dargestellt (Tabelle 30) sowie die zugehörigen einfachen Haupteffekte der kombinierten Gruppen (Tabellen 31 und 32). Insgesamt ergaben sich sowohl parametrisch wie nicht parametrisch nur sehr wenige deutliche Effekte und wenige tendenziell signifikante Unterschiede.

Abbildung 79 zeigt beispielhaft für die Konzentrationsleistung den Gesamtleistungswert des d2-Tests in der Vor- und Nachtestung der sechs Gruppen. Die dreifaktorielle ANOVA ergab keinerlei Haupt- oder Interaktionseffekte in diesem Bereich. Für den Gesamtleistungswert fanden sich bei den nicht parametrischen Gruppenvergleiche vereinzelte Unterschiede auf 10% Signifikanzniveau – in der Vortestung unterscheiden sich Gesunde und Betroffene in der Low Emitter-Bedingung voneinander, in der Nachtestung die Betroffenen in der Low Emitter-Bedingung von den Gesunden in der High Emitter-Bedingung. Die Unterschiede und Veränderungen in der Vor- und Nachtestung waren weder parametrisch noch nicht parametrisch bedeutsam (vgl. Tabellen 31 und 32).

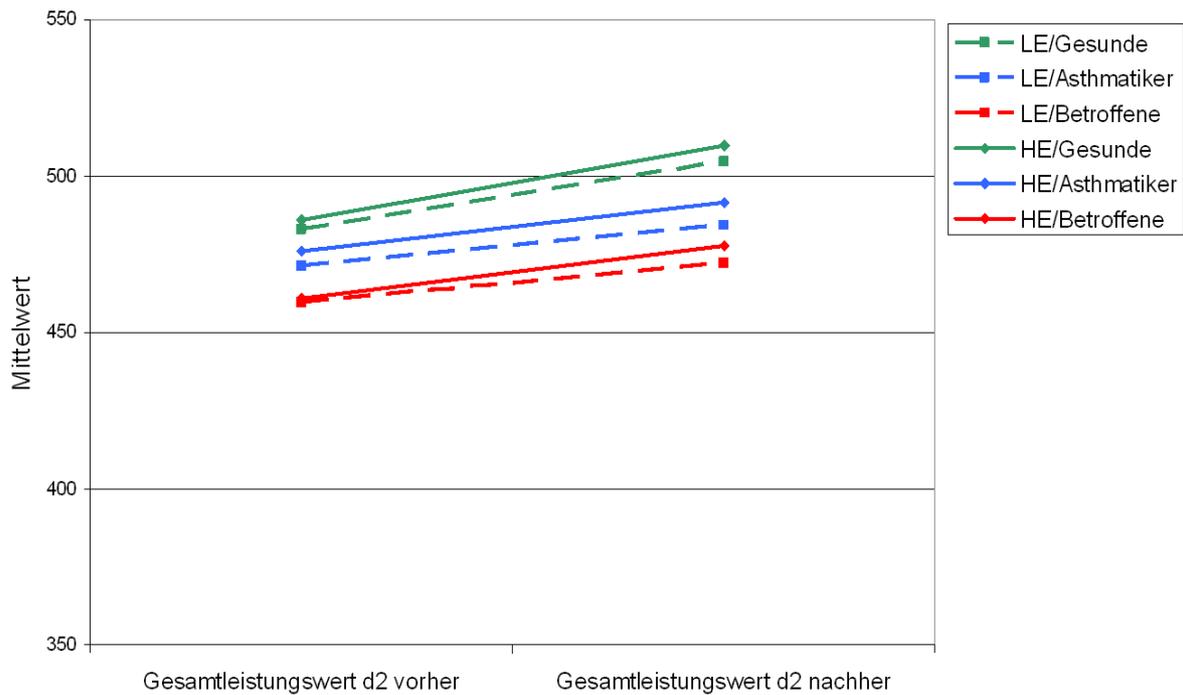


Abb. 79: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für die Konzentrationsleistung

Bei der Kurzzeitgedächtnisleistung (Benton-Test) fand sich eine signifikante Dreifachinteraktion zwischen Probandengruppe, Messwiederholung und Emitterbedingung, die von einer signifikanten Zweifachinteraktion zwischen Gruppe und Emitterbedingung unterlegt war (vgl. Tabelle 30). Abbildung 80 zeigt diesen Zusammenhang. Die nicht parametrischen Tests ergaben, dass diese Effekte wesentlich von den Betroffenen in der High Emitter-Bedingung bei der Vortestung und von den Asthmatikern in der High Emitter-Bedingung bei der Nachtestung getrieben waren. Betroffene nahmen in der High Emitter-Bedingung eher in der Gedächtnisleistung ab, während dies bei den anderen Gruppen umgekehrt war oder sich keine Änderung zwischen Vor- und Nachtestung zeigte (vgl. Tabelle 31). Insgesamt war das absolute Niveau dieser differenziellen Befunde sehr gering.

Tabelle 30: Ergebnisse zu kognitiven Leistungstests (2 X 3 X 2-faktorielles Design mit Messwiederholung)

(standardisierte Residuen)	Gesamtleistungswert (d2)		Konzentrationsleistungswert (d2)		Anzahl richtiger Antworten (Benton)		Anzahl gelöster Labyrinth		Zeit bis zur Lösung der Labyrinth		Häufigkeit des Anstoßens in Labyrinth Ø		Häufigkeit des Absetzens in Labyrinth Ø	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Messwiederholung	0,12	0,734	0,01	0,926	0,04	0,841	0,00	0,981	0,03	0,855	0,01	0,925	0,02	0,887
Gruppe	1,66	0,196	1,57	0,214	1,01	0,367	2,26	0,110	1,67	0,193	6,29	0,003**	0,86	0,427
Emitterbedingung	0,12	0,727	0,00	0,954	0,81	0,372	3,48	0,065	0,81	0,372	0,17	0,679	0,40	0,530
Gruppe*Emitterbedingung	0,00	0,997	0,01	0,989	3,10	0,050*	1,44	0,242	0,34	0,716	0,10	0,908	0,08	0,927
Messwiederholung*Gruppe	1,13	0,328	0,28	0,755	0,25	0,777	0,17	0,846	0,32	0,729	0,24	0,786	0,69	0,506
Messwiederholung*Emitterbedingung	0,28	0,600	0,30	0,585	0,25	0,618	0,08	0,774	0,01	0,907	0,00	0,999	0,22	0,641
Messwiederholung*Emitterbedingung*Gruppe	0,01	0,993	0,09	0,914	5,10	0,008**	3,02	0,054	0,71	0,494	1,26	0,289	0,32	0,726

Messwiederholung: vor/nach Exposition, Gruppe: Probandengruppe (Gesunde, Asthmatiker, Betroffene); Emitterbedingung: High/Low Emitter **p ≤ 0,01; *p ≤ 0,05

Tabelle 31: Veränderungen der kognitiven Leistung in den Probandengruppen

(Unstandardisierte Residuen)	Low Emitter		High Emitter		Vergleich Δ LE und Δ HE
	Δ	p	Δ	p	p
Gesamtleistungswert (d2)					
<i>alle</i>	-1.463	0.389	1.435	0.708	0.162
Gesunde	3.299	0.988	5.647	0.119	0.380
Asthmatiker	-5.415	0.426	-2.630	0.670	0.715
Betroffene	-5.333	0.502	-1.230	0.720	0.303
Konzentrationsleistungswert (d2)					
<i>alle</i>	1.001	0.754	-0.981	0.783	0.831
Gesunde	2.155	0.800	-1.019	0.800	0.817
Asthmatiker	-0.777	0.670	-2.991	0.715	0.879
Betroffene	0.882	0.670	0.952	0.454	0.988
Anzahl richtiger Antworten (Benton)					
<i>Alle</i>	0.012	0.664	-0.012	0.552	0.964
Gesunde	-0.319	0.044*	0.159	0.917	0.097
Asthmatiker	-0.068	1.00	0.289	0.358	0.539
Betroffene	0.635	0.261	-0.555	0.081	0.021*
Anzahl gelöster Labyrinth					
<i>alle</i>	0.00043	<0.001***	-0.00042	<0.001***	01.00
Gesunde	-0.083	<0.001***	0.091	0.027*	0.313
Asthmatiker	-0.036	<0.001***	-0.036	<0.001***	01.00
Betroffene	0.173	0.704	-0.108	0.005**	0.406
Zeit bis zur Lösung der Labyrinth Ø					
<i>alle</i>	-0.275	0.693	0.270	0.903	0.401
Gesunde	3.339	0.777	1.706	0.777	0.876
Asthmatiker	1.934	0.715	-4.056	0.626	0.358
Betroffene	-8.422	0.135	2.105	0.679	0.049*
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø					
<i>alle</i>	-0.146	0.290	0.143	.198	0.228
Gesunde	-1.306	0.286	0.433	.247	0.190
Asthmatiker	1.004	0.761	-1.103	.268	0.266
Betroffene	0.610	0.296	0.861	.224	0.087
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø					
<i>alle</i>	-0.053	0.578	0.052	0.412	0.409
Gesunde	-0.063	0.941	-0.084	0.846	0.771
Asthmatiker	0.225	0.855	0.225	0.426	0.800
Betroffene	-0.315	0.268	0.099	0.804	0.074

Δ = mittlere Vorher-Nachher-Veränderung; p = exakte Irrtumswahrscheinlichkeit Wilcoxon-Test, ***p ≤ 0,001; **p ≤ 0,01; *p ≤ 0,05

Tabelle 32: Ergebnisse zu den kognitiven Leistungstests (nicht parametrische Prüfung, einfache Haupteffekte)

Emitterbedingung*Gruppe (unstandardisierte Residuen)	low/gesund N = 23 (a)		low/Asthma N = 14 (b)		low/betroffen N = 14 (c)		high/gesund N = 23 (d)		high/Asthma N = 14 (e)		high/betroffen N = 15 (f)		Unterschiede alle Gruppen	
	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	χ^2	p
Gesamtleistung (d2) prae	8,30 ^(c)	68,73	-3,40	90,71	-15,32 ^(a)	49,68	11,17	65,60	1,46	85,18	-13,73	60,68	3,59	0,610
Gesamtleistung (d2) post	11,60	55,98	-8,82	85,92	-20,65 ^(d)	51,51	16,81 ^(c)	68,40	-1,17	74,94	-14,96	56,15	3,88	0,567
Gesamtleistung (d2) prae - post	(-0,03)	(0,988)	(-0,85)	(0,426)	(-0,72)	(0,502)	(-1,58)	(,119)	(-0,47)	(0,670)	(-0,40)	(0,720)	(-0,35)	(0,730)
Konzentrationsleistung (d2) prae	4,98	35,97	-3,50	42,00	-5,79	27,86	6,85	29,00	-2,00	37,00	-7,60	28,88	3,78	0,582
Konzentrationsleistung (d2) post	7,14	23,51	-4,28	45,33	-4,90	25,28	5,83	32,95	-4,99	43,74	-6,65	26,52	3,62	0,606
Konzentrationsleistung (d2) prae - post	(-0,27)	(0,800)	(-0,47)	(0,670)	(-0,47)	(0,670)	(-0,27)	(,800)	(-0,41)	(0,715)	(-0,80)	(0,454)	(-0,11)	(0,912)
Richtige Antworten (Benton) prae	0,33 ^c	0,54	0,09 ^(f)	0,82	-0,76 ^{a,f}	1,20	-0,15 ^(f)	1,01	-0,05 ^f	0,93	0,41 ^{(b),c, (d),e}	0,64	12,86	0,025*
Richtige Antworten (Benton) post	0,01 ^(e)	0,71	0,02 ^(c)	1,15	-0,13 ^{(b),e}	0,97	0,01	0,83	0,24 ^{(a),c, (f)}	0,65	-0,14 ^(e)	1,26	7,02	0,219
Richtige Antworten (Benton) prae - post	(-2,00)	(0,044*)	(-0,03)	(1,00)	(-1,16)	(0,261)	(-0,12)	(,917)	(-0,97)	(0,358)	(-1,76)	(0,081)	(-0,71)	(0,479)
Anzahl gelöster Labyrinth prae	0,08 ^{(b),(c)}	0,21	0,01 ^{(a),f}	0,26	-0,29 ^{(a),(f)}	0,63	-0,01	0,36	0,08 ^f	0,06	0,08 ^{b,(c),e}	0,25	8,61	0,126
Anzahl gelöster Labyrinth post	0,00	0,29	-0,03 ^{d,(f)}	0,26	-0,11	0,56	0,08 ^{b,(e)}	0,06	0,04 ^(d)	0,06	-0,03 ^(b)	0,34	7,36	0,195
Anzahl gelöster Labyrinth prae - post	(-3,56)	(<0,001***)	(-3,30)	(<0,001***)	(-0,41)	(0,704)	(-2,19)	(0,027*)	(-3,30)	(<0,001***)	(-2,67)	(,005**)	(-6,03)	(<0,001***)

Emitterbedingung*Gruppe (unstandardisierte Residuen)	low/gesund N = 23 (a)		low/Asthma N = 14 (b)		low/betroffen N = 14 (c)		high/gesund N = 23 (d)		high/Asthma N = 14 (e)		high/betroffen N = 15 (f)		Unterschiede alle Gruppen	
	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	X ²	p
Zeit bis zur Lösung der Labyrinth Ø prae	-6,58 ^(c)	21,33	2,92	32,66	14,94 ^{(a),(d)}	36,00	-4,99 ^(c)	32,50	-0,03	26,25	1,09	27,76	4,86	0,433
Zeit bis zur Lösung der Labyrinth Ø post	-3,24	24,51	4,85	25,90	6,52	38,51	-3,28	23,26	-4,08	21,51	3,20	33,31	1,11	0,954
Zeit bis Lösung Labyrinth Ø prae - post	(-0,30)	(0,777)	(-0,41)	(0,715)	(-1,54)	(0,135)	(-0,30)	(0,777)	(-0,53)	(0,626)	(-0,45)	(0,679)	(-0,21)	(0,838)
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø prae	-2,09 ^(e)	5,28	0,99 ^d	5,66	3,56 ^d	10,79	-3,00 ^{b,c,e}	5,32	1,78 ^{(a),d}	5,95	1,90	11,79	10,0	0,075
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø post	-3,40 ^{b,e,(f)}	4,03	1,99 ^{a,(d)}	7,47	4,17	13,10	-2,57 ^(b)	4,35	0,67 ^a	6,18	2,76 ^(a)	11,70	8,67	0,123
Häufigkeit Anstoßen in Labs. prae - post	(-1,10)	(0,286)	(-0,35)	(0,761)	(-1,10)	(0,296)	(-1,19)	(0,247)	(-1,16)	(0,268)	(-1,25)	(0,224)	(-0,11)	(0,912)
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø prae	-0,08 ^(c)	1,41	0,05 ^d	0,94	0,40 ^{(a),d}	1,14	-0,12 ^{b,c}	1,66	-0,20	0,91	0,08	1,17	7,48	0,187
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø post	-0,14	1,21	0,27	1,38	0,09 ^(d)	0,92	-0,21 ^(c)	1,18	0,02	1,01	0,18	1,17	3,65	0,601
Häufigkeit Absetzen in Labs. prae - post	(-0,09)	(0,941)	(-0,22)	(0,855)	(-1,16)	(0,268)	(-0,21)	(0,846)	(-0,85)	(0,426)	(-0,28)	(0,804)	(-0,21)	(0,835)

^{a-f} = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen. in Klammern $p \leq 0,10$. Mann-Whitney-Tests; Unterschiede zwischen allen Gruppen = Kruskal-Wallis; *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$; Prae-Post-Vergleiche (dunkelgraue Zeilen) Wilcoxon-Tests (1. Spalte Z. 2. Spalte p)

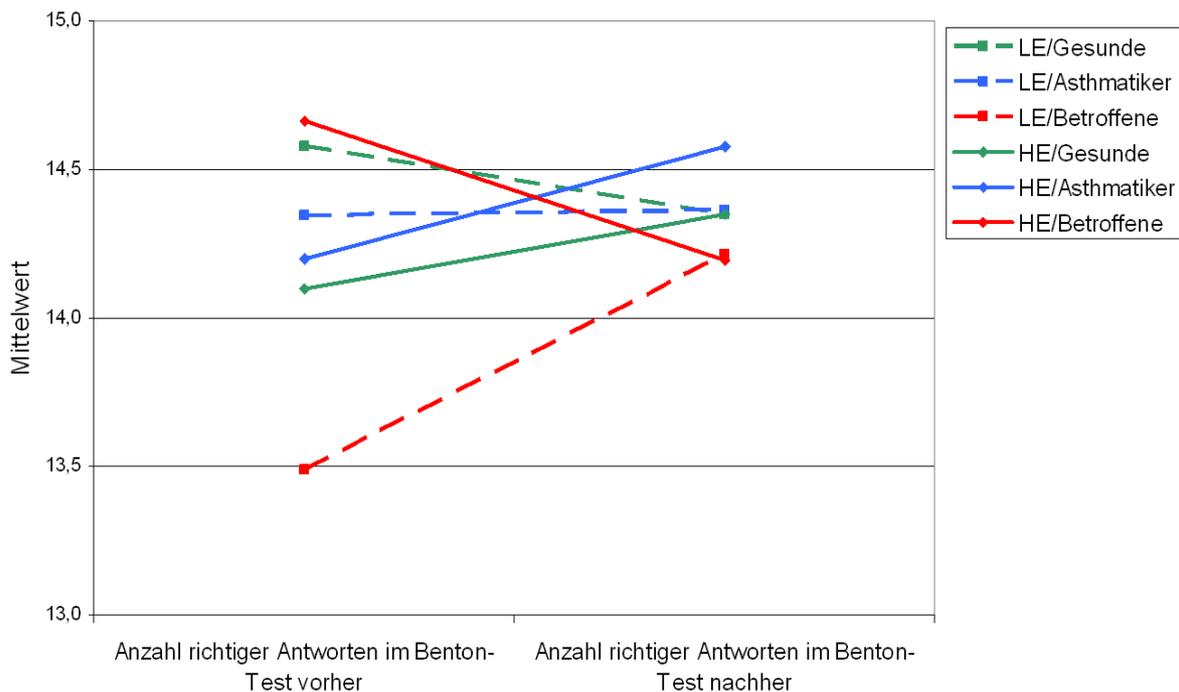


Abb. 80: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für die Kurzzeitgedächtnisleistung

Auch bei der Anzahl der gelösten Labyrinth fand sich tendenziell eine signifikante Dreifachinteraktion zwischen Probandengruppe, Messwiederholung und Emitterbedingung, die von einem tendenziell signifikanten Haupteffekt der Emitterbedingung unterlegt war (vgl. Tabelle 30). Die in Abbildung 81 dargestellten Zusammenhänge zeigten ein ähnliches Muster wie für die Kurzzeitgedächtnisleistung. Nicht parametrisch waren die Ergebnisse in diesem Bereich am deutlichsten ausgeprägt (vgl. Tabelle 31). Es zeigten sich diverse Unterschiede vor allem zwischen den Betroffenen und den Asthmatikern. Mit Ausnahme der Betroffenen in der Low Emitter-Bedingung gab es in allen Gruppen signifikante Veränderungen. Betroffene lösten in der High Emitter-Bedingung bei der Nachtestung eher weniger Labyrinth, Gesunde und Asthmatiker in dieser Bedingung eher mehr. Die Leistungsveränderungen in dieser Variablen unterschieden sich nicht systematisch zwischen den Emitterbedingungen. Insgesamt war aber auch hier das absolute Niveau der differenziellen Befunde sehr gering.

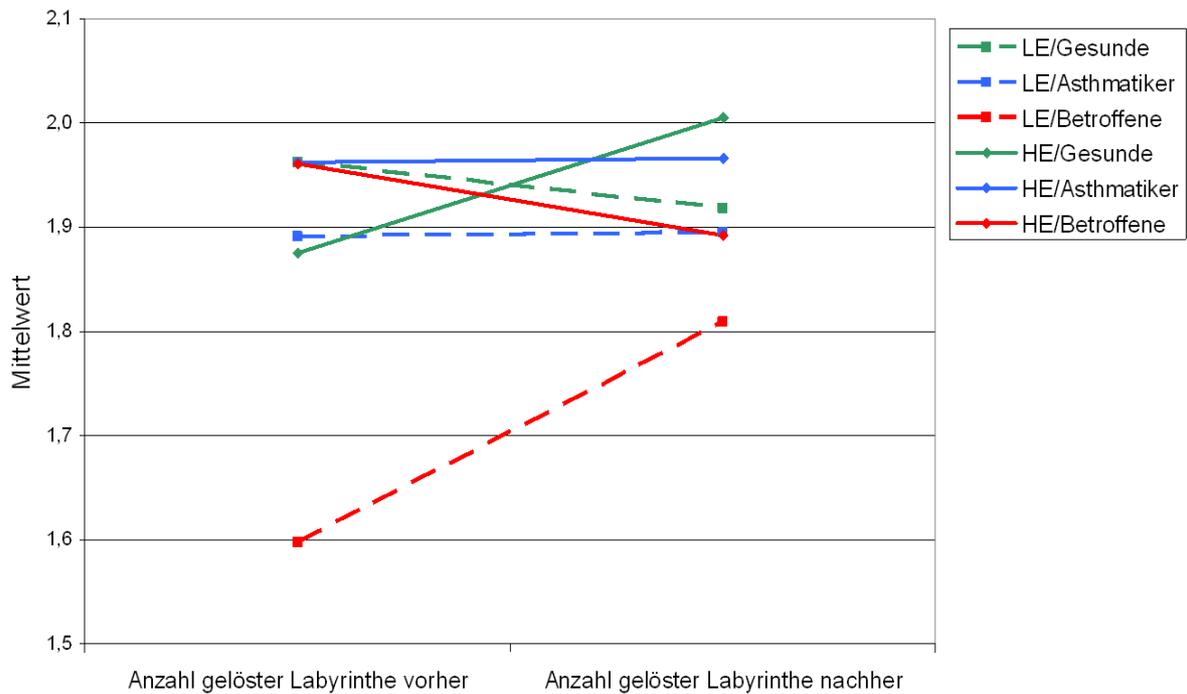


Abb. 81: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für die Anzahl der gelösten Labyrinth

Für die psychomotorische Geschwindigkeit (Zeit) und Flüssigkeit (Absetzen) ergaben sich parametrisch keinerlei Haupt- oder Interaktionseffekte. Bei den nicht parametrischen Vergleichen fanden sich einzelne Unterschiede zwischen den Gruppen (meist unter Beteiligung der Betroffenen in der Low Emitter-Bedingung und den Gesunden in der High Emitter-Bedingung, größtenteils auf 10%-Niveau und vor allem in der Vortestung; vgl. Tabelle 32). Systematische Verschlechterungen oder Verbesserungen zwischen Vor- und Nachtestung zeigten sich nicht (vgl. Abbildung 82 für Geschwindigkeit und Abbildung 83 für Flüssigkeit). Für die Geschwindigkeit fand sich ein signifikanter Unterschied in der Veränderung zwischen Low und High Emitter in der Betroffenenengruppe in die Richtung, dass diese Gruppe in der Low Emitter-Bedingung schneller wurde als in der High Emitter-Bedingung (vgl. Tabelle 31).

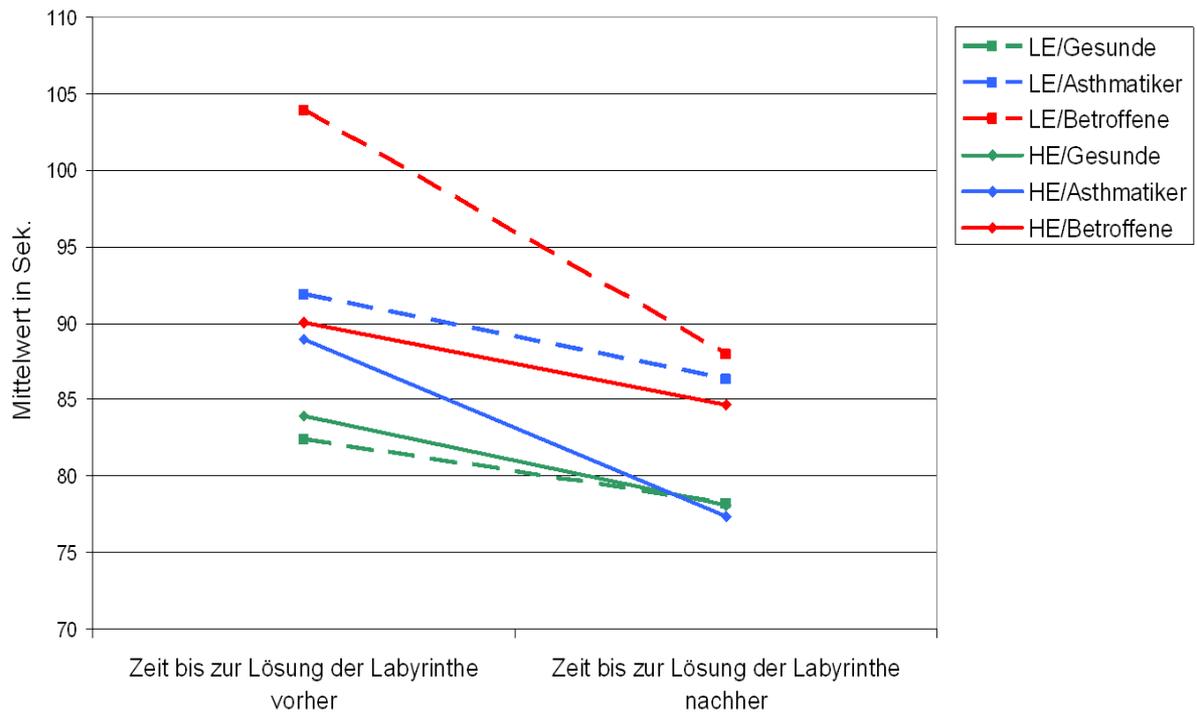


Abb. 82: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für die psychomotorische Geschwindigkeit

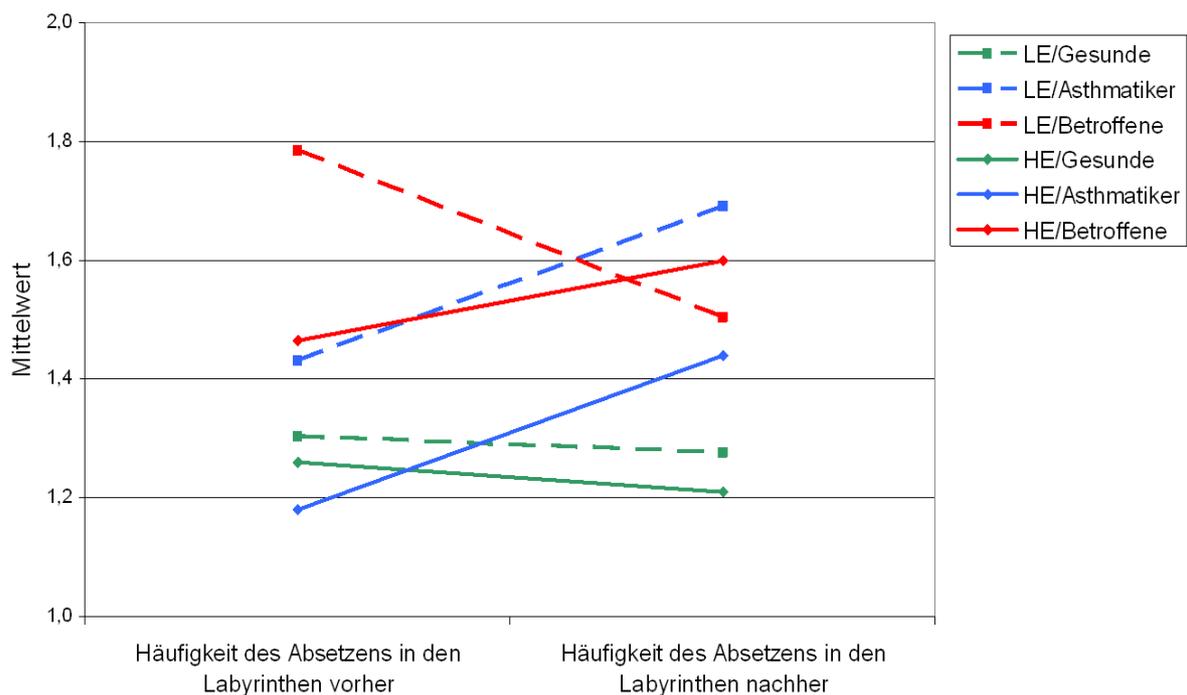


Abb. 83: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für die psychomotorische Flüssigkeit

Im Bereich der psychomotorischen Genauigkeit (Anstoßen im Labyrinth) fand sich ein Haupteffekt der Gruppe, der nicht parametrisch durch einen Gruppenunterschied bei der Vortestung und einzelnen Gruppenunterschieden bei der Nachtestung untermauert wurde. Abbildung 84 illustriert diesen Befund. In beiden Emitterbedingungen zeigten Gesunde die größte psychomotorische Genauigkeit und Betroffene die geringste, signifikante Veränderun-

gen zwischen Vor- und Nachtstung gab es nicht. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede bei den Veränderungen zwischen High und Low Emitter-Bedingung (vgl. Tabelle 31).

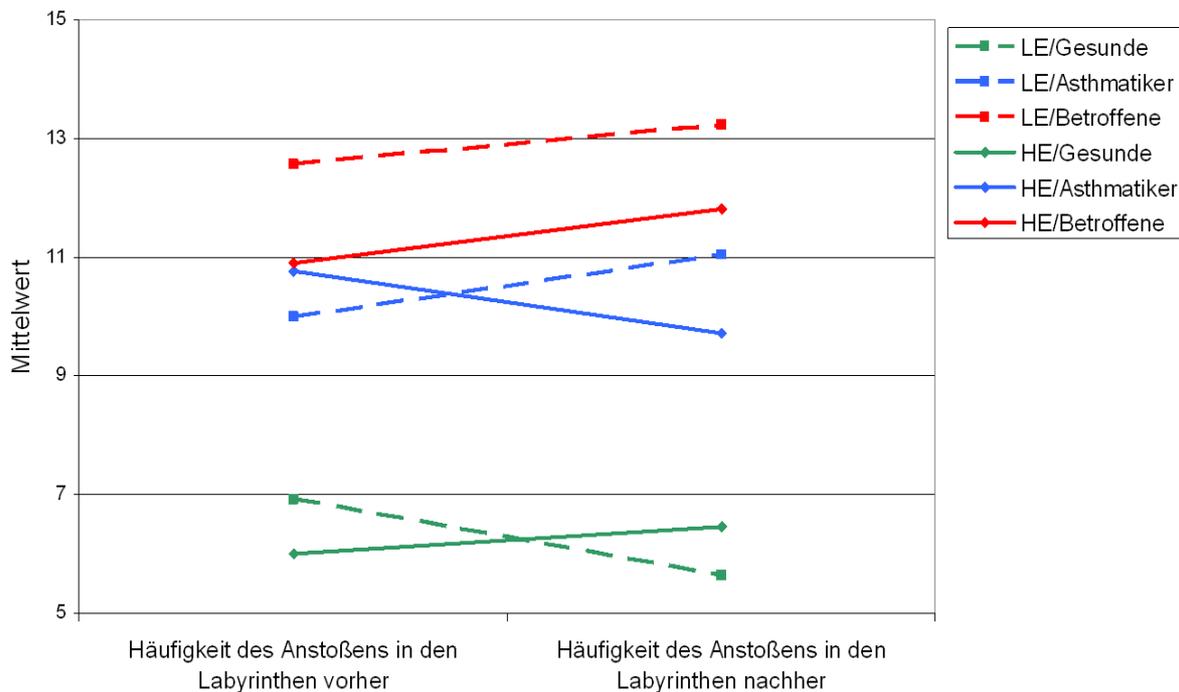


Abb. 84: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für die psychomotorische Genauigkeit

Insgesamt fanden sich im Bereich der kognitiven Leistungstests nur wenige systematische Effekte, die größtenteils eher schwach ausgeprägt waren. Effekte der Höhe der Exposition ergaben sich nur zweimal und nur im Verbund mit differenziellen Leistungen der verschiedenen Probandengruppen.

5.2.10.2 Ergebnisse der kognitiven Leistungstests versus BHR

Wie bei den Probandengruppen werden zur Beschreibung des Niveaus der kognitiven Leistungsfähigkeit zunächst die altersadjustierten Prozenträge der Konzentrations- und Kurzzeitgedächtnisleistung für Personen mit und ohne bronchiale(r) Hyperreagibilität in der Vortestung berichtet.

d2-Gesamtleistungswert:

- bronchiale Hyperreagibilität: Prozenrang von 3 bis 100, Median = 75 (M = 66, SD = 28,6)
- keine bronchiale Hyperreagibilität: Prozenrang von 2 bis 97, Median = 69 (M = 66, SD = 24,2)

d2-Konzentrationsleistungswert:

- bronchiale Hyperreagibilität: Prozentrang von 18 bis 100, Median = 89 (M = 80, SD = 22,1)
- keine bronchiale Hyperreagibilität: Prozentrang von 10 bis 100, Median = 88 (M = 82, SD = 19,2)

Kurzzeitgedächtnis (Benton-Test):

- bronchiale Hyperreagibilität: Prozentrang von 40 bis 90, Median = 90 (M = 78, SD = 16,0)
- keine bronchiale Hyperreagibilität: Prozentrang von 40 bis 90, Median = 90 (M = 82, SD = 14,6)

Beide Gruppen wichen in ihren Leistungswerten kaum voneinander ab, alle Prozentränge lagen in hohen Bereichen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Im Anhang sind in Tabelle 41 und Abbildung 91 die Ergebnisse der Analyse für die HYP-Gruppen unabhängig von der Emitterbedingung gegeben. Auf konventionellem Signifikanzniveau fand sich nur, dass die Hyperreagiblen eine geringere psychomotorische Flüssigkeit in der Nachtestung zeigten als die Nicht-Hyperreagiblen. Letzterer Effekt war allerdings tendenziell (auf 10%-Signifikanzniveau) bereits bei der Vortestung vorhanden. Ebenfalls tendenziell zeigten Nicht-Hyperreagible etwas bessere Werte in der Kurzzeitgedächtnisleistung im Vortest und in der psychomotorischen Genauigkeit im Nachtest.

Die Ergebnisse der 2 (bronchiale Hyperreagibilität ja/nein) X 2 (Emitterbedingung) X 2 (Messwiederholung vor/nach Exposition) faktoriellen Varianzanalysen werden in Tabelle 33 dargestellt. Tabelle 34 (und zusätzlich aufgegliedert Tabelle 35) zeigen die zugehörigen nicht parametrischen Befunde. Bei den parametrischen Analysen fanden sich nur auf einem erhöhten Signifikanzniveau zwei Effekte: Ein Interaktionseffekt von Messwiederholung und Gruppe auf den d2-Gesamtleistungswert, sowie ein Gruppenhaupteffekt für die psychomotorische Genauigkeit. Der Interaktionseffekt ist nicht parametrisch nicht nachzuvollziehen, da es lediglich einen auf 10% Niveau signifikanten Anstieg bei Personen mit bronchialer Hyperreagibilität in der High Emitter-Bedingung gab (vgl. Tabellen 34 und 35). Auch der Gruppenhaupteffekt wurde nicht durch einfache Haupteffekte untermauert, lediglich die Unterschiede im Nachtest (vgl. Tabelle 41 und Abbildung 91) wiesen ebenfalls in die Richtung, dass Nicht-Hyperreagible etwas seltener in den Labyrinthen anstießen als Hyperreagible.

Jenseits des mehrfaktoriellen Designs ergaben sich in den nicht parametrischen Gruppenvergleichen (vgl. Tabellen 34 und 35) für die Anzahl der gelösten Labyrinth Vorher-Nachher-Effekte. Mit Ausnahme der Gruppe der bronchial Hyperreagiblen in der Low Emitter-Bedingung steigerten alle Gruppen ihre Werte von der Vor- zur Nachtestung (vgl. Abbildung 85). Weitere statistisch signifikante Effekte fanden sich nicht.

Tabelle 33: Ergebnisse der kognitiven Leistungstests (2 X 2 X 2 faktorielles Design mit Messwiederholung)

(standardisierte Residuen)	Gesamtleistungswert (d2)		Konzentrationsleistungswert (d2)		Anzahl richtiger Antworten (Benton)		Anzahl gelöster Labyrinth		Zeit bis zur Lösung der Labyrinth		Häufigkeit des Anstoßens in Labyrinth Ø		Häufigkeit des Absetzens in Labyrinth Ø	
	F	p	F	F	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Messwiederholung	0,02	0,877	0,00	0,980	0,00	0,959	0,00	0,957	0,00	0,954	0,01	0,931	0,01	0,912
Gruppe (HYP/NHYP)	0,00	0,975	0,56	0,455	1,03	0,313	0,10	0,756	0,07	0,797	2,97	0,088	1,11	0,294
Emitterbedingung	0,11	0,740	0,00	0,951	0,18	0,673	2,55	0,113	0,49	0,485	0,08	0,784	0,25	0,619
Gruppe*Emitterbedingung	0,01	0,907	0,01	0,930	0,04	0,832	0,30	0,588	0,01	0,921	0,05	0,829	0,37	0,546
Messwiederholung*Gruppe	3,40	0,068	0,20	0,658	0,31	0,580	0,33	0,565	0,52	0,472	0,68	0,412	1,44	0,233
Messwiederholung*Emitterbedingung	0,19	0,660	0,47	0,493	0,00	0,955	0,01	0,917	0,01	0,934	0,18	0,675	0,18	0,679
Messwiederholung*Emitterbedingung*Gruppe	1,15	0,287	0,47	0,496	0,15	0,698	0,25	0,622	0,18	0,669	1,12	0,293	0,05	0,825

Messwiederholung: vor/nach Exposition, Gruppe: HYP/NHYP; Emitterbedingung: High/Low Emitter. Es fanden sich keine signifikanten ($p \leq 0,05$) Effekte.

Tabelle 34: Änderungen der kognitiven Leistung in den HYP-Gruppen

(Unstandardisierte Residuen)	Low Emitter		High Emitter		Vergleich Δ LE und Δ HE
	Δ	p	Δ	p	p
Gesamtleistungswert (d2)					
<i>alle</i>	-1,463	0,389	1,435	0,708	0,162
NHYP	-4,023	0,190	-8,222	0,264	0,692
HYP	0,640	0,920	9,712	0,099	0,142
Konzentrationsleistungswert (d2)					
<i>alle</i>	1,001	0,754	-0,981	0,783	0,831
NHYP	1,377	0,501	-2,933	0,456	0,946
HYP	0,692	0,779	0,007	0,295	0,718
Anzahl richtiger Antworten (Benton)					
<i>Alle</i>	0,012	0,664	-0,012	0,552	0,964
NHYP	-0,112	0,132	-0,034	0,509	0,915
HYP	0,114	0,533	0,692	0,986	0,833
Anzahl gelöster Labyrinth					
<i>alle</i>	0,00043	<0,001***	-0,00042	<0,001***	1,00
NHYP	0,047	0,069	0,002	0,002**	0,984
HYP	-0,038	<0,001***	-0,002	<0,001***	1,00
Zeit bis zur Lösung der Labyrinth Ø					
<i>alle</i>	-0,275	0,693	0,270	0,903	0,401
NHYP	0,546	0,709	3,481	0,565	0,501
HYP	-0,950	0,937	-2,483	0,745	0,614
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø					
<i>alle</i>	-0,146	0,290	0,143	0,198	0,228
NHYP	-1,273	0,273	0,192	0,418	0,317
HYP	0,780	0,678	0,101	0,339	0,503
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø					
<i>alle</i>	-0,053	0,578	0,052	0,412	0,409
NHYP	-0,220	0,555	-0,070	0,643	0,591
HYP	0,085	0,884	0,156	0,202	0,543

Δ = mittlere Vorher-Nachher-Veränderung; p = exakte Irrtumswahrscheinlichkeit Wilcoxon-Test, ***p ≤ 0,001; **p ≤ 0,01; *p ≤ 0,05; Werte für alle entsprechen Tabelle 33.

Tabelle 35: Ergebnisse der kognitiven Leistungstests (nicht parametrische Prüfung, einfache Haupteffekte, bronchiale Hyperreagibilitäts-Gruppen)

Emitterbedingung*Gruppe (unstandardisierte Residuen)	low/NHYP N = 23 (a)		low/HYP N = 28 (b)		high/NHYP N = 24 (c)		high/HYP N = 28 (d)		Unterschiede alle Gruppen	
	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	χ^2	p
Gesamleistungswert (d2) prae	-0,70	64,12	-1,97	76,37	7,39	57,28	-3,79	79,13	0,22	0,975
Gesamleistungswert (d2) post	-4,72	52,47	-1,33	74,15	-0,83	59,83	5,92	73,70	0,37	0,947
Gesamleistungswert (d2) prae - post	(-1,34)	(0,190)	(-0,11)	(0,920)	(-1,14)	(0,264)	(-1,66)	(0,099)	(-0,35)	(0,730)
Konzentrationsleistungswert (d2) prae	1,84	33,48	-2,06	37,43	4,18	27,82	-3,03	34,15	1,33	0,721
Konzentrationsleistungswert (d2) post	3,22	20,42	-1,37	38,24	1,25	29,69	-2,34	38,45	0,21	0,977
Konzentrationsleistung (d2) prae - post	(-0,70)	(0,501)	(-0,30)	(0,779)	(-0,77)	(0,456)	(-1,07)	(0,295)	(-0,11)	(0,912)
Richtige Antworten (Benton) prae	0,12	0,91	-0,17	0,97	0,11	0,92	-0,02	0,92	3,25	0,324
Richtige Antworten (Benton) post	0,01	0,64	-0,05	1,09	0,08	0,77	-0,02	1,06	2,20	0,537
Richtige Antworten (Benton) prae - post	(-1,52)	(0,132)	(-0,64)	(0,533)	(-0,69)	(0,591)	(-0,02)	(0,986)	(-0,71)	(0,479)
Anzahl gelöster Labyrinth prae	-0,09	0,50	0,00	0,31	0,05	0,30	0,04	0,25	3,05	0,384
Anzahl gelöster Labyrinth post	-0,04	0,34	-0,04	0,41	0,05	0,20	0,03	0,19	2,12	0,548
Anzahl gelöster Labyrinth prae - post	(-1,83)	(0,069)	(-4,01)	(<0,001)***	(-3,00)	(0,002)**	(-3,42)	(<0,001)***	(6,03)	(<0,001)***
Zeit bis zur Lösung Labyrinth Ø prae	1,95	29,12	1,93	31,10	-2,60	28,65	-1,30	30,12	0,65	0,886
Zeit bis zur Lösung Labyrinth Ø post	2,50	28,86	0,98	29,74	0,88	27,47	-3,78	24,57	0,83	0,841
Zeit bis Lösung Labyrinth Ø prae - post	(-0,40)	(0,709)	(-0,09)	(0,937)	(-0,60)	(0,565)	(-0,34)	(0,745)	(-0,21)	(0,838)

Emitterbedingung*Gruppe (unstandardisierte Residuen)	low/NHYP N = 23 (a)		low/HYP N = 28 (b)		high/NHYP N = 24 (c)		high/HYP N = 28 (d)		Unterschiede alle Gruppen	
	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	M (Z)	SD (p)	χ^2	p
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø prae	-0,75	5,94	1,18	8,63	-1,55	6,79	0,77	9,03	2,09	0,553
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø post	-2,02	6,34	1,96	10,18	-1,36	6,95	0,87	8,45	2,98	0,395
Häufigkeit Anstoßen in Lab. prae - post	(-1,13)	(0,273)	(-0,43)	(0,678)	(-0,83)	(0,418)	(-0,98)	(0,339)	(-0,11)	(0,912)
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø prae	-0,01	1,32	0,17 ^(c)	1,15	-0,07 ^(b)	1,50	-0,10	1,20	4,41	0,221
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø post	-0,23 ^(b)	1,15	0,26 ^{(a),(c)}	1,17	-0,14 ^(b)	1,28	0,06	0,98	5,59	0,134
Häufigkeit Absetzen in Labs. prae - post	(-0,61)	(0,555)	(-0,16)	(0,884)	(-0,49)	(0,643)	(-1,30)	(0,202)	(-0,21)	(0,835)

^{a-d} = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen. in Klammern $p \leq 0,10$. Mann-Whitney-Tests; Unterschiede zwischen allen Gruppen = Kruskal-Wallis; *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$; Prae-Post-Vergleiche Wilcoxon-Tests (1. Spalte Z. 2. Spalte p)

Zusammengefasst fanden sich im Bereich der kognitiven Leistungstests für die Aufteilung nach bronchial hyperreagiblen und nicht hyperreagiblen Personen so gut wie keine systematischen und belastbaren Befunde. Insbesondere ließen sich keine differenziellen Effekte der Emitterbedingung bei dieser Stichprobenaufteilung feststellen.

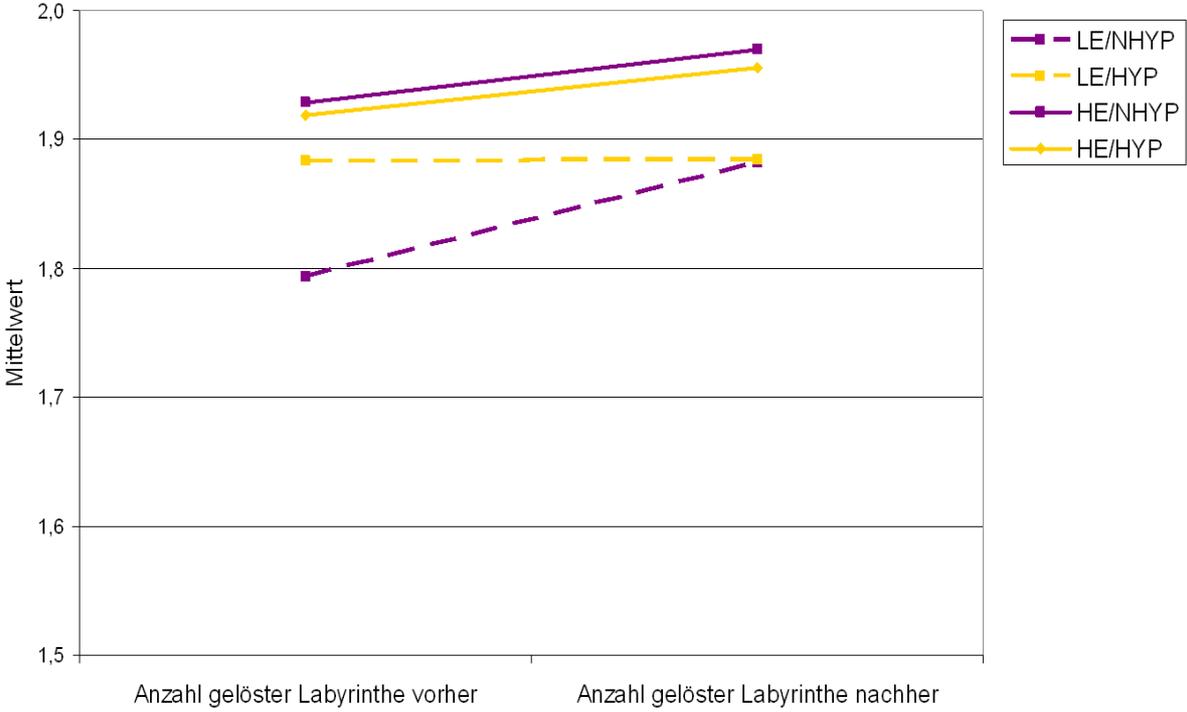


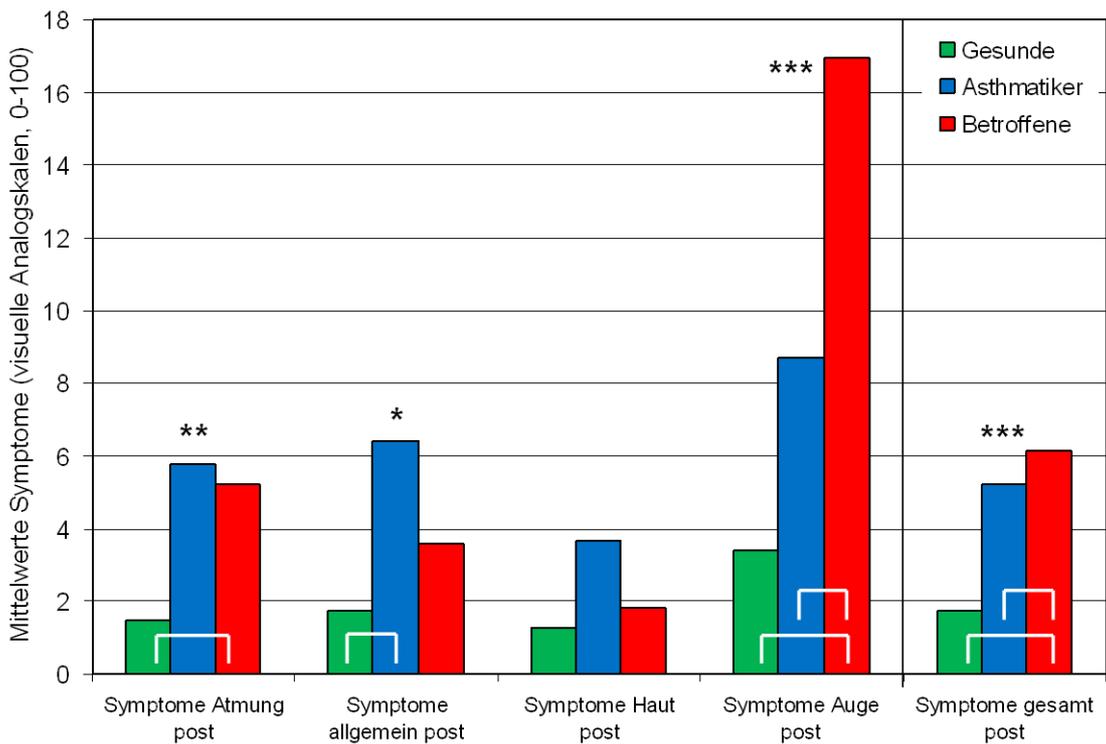
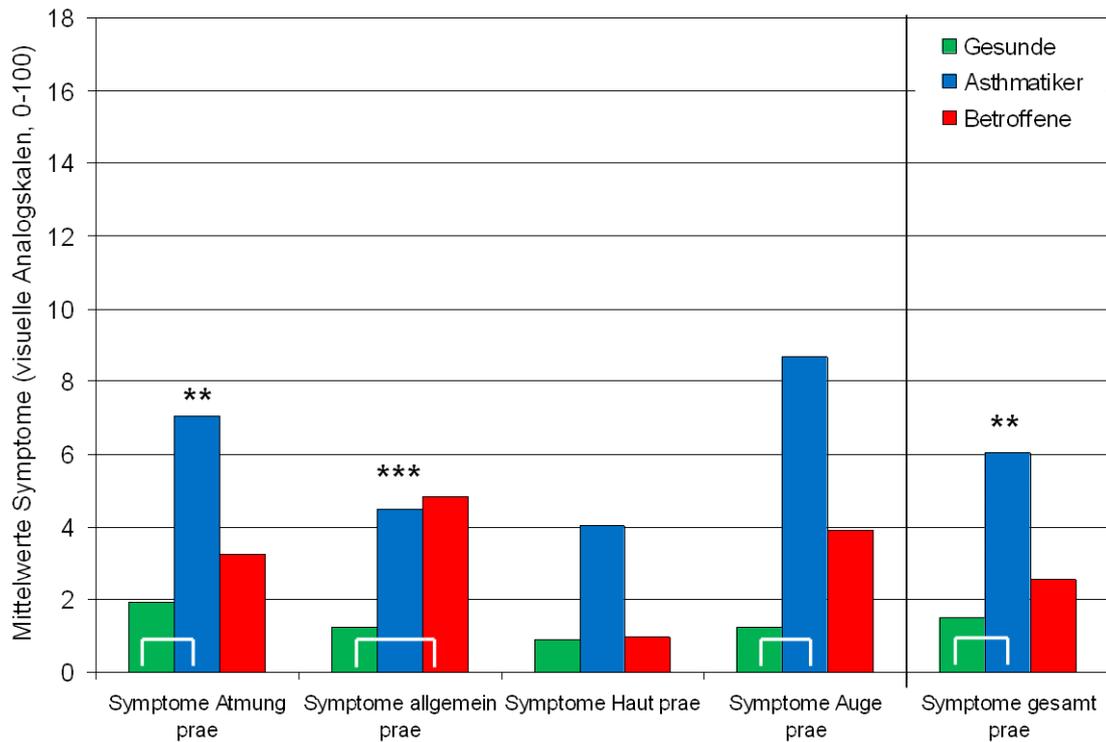
Abb. 85: Darstellung des dreifaktoriellen Designs für die Lösung der Labyrinth in den Gruppen HYP/NHYP

5.2.11 Anhang zu den psychologischen Testungen

Tabelle 36: Subjektive Symptome (unabhängig von Exposition) in den Probandengruppen vor und nach Exposition

Symptomliste	Gesund, N ≤ 46 (a)		Asthma, N ≤ 28 (b)		Betroffen, N ≤ 29 (c)		χ^2	p
	M	SD	M	SD	M	SD		
Atmung prae	1,93 ^b	2,19	7,04 ^a	7,88	3,24	3,32	10,51	0,003**
Allgemein prae	1,26 ^c	1,37	4,48	7,36	4,86 ^a	6,11	5,77	0,001***
Haut prae	0,90	1,05	4,04	7,27	0,96	1,46	1,31	0,519
Augen prae	1,23 ^b	2,07	8,66 ^a	11,21	3,91	7,81	5,53	0,063
Gesamtsymptome prae	1,52 ^b	1,42	6,03 ^a	6,17	2,57	2,58	10,18	0,006**
Atmung post	1,48 ^c	1,38	5,77	9,93	5,22 ^a	6,46	10,58	0,005**
Allgemein post	1,74 ^b	2,06	6,44 ^a	7,25	3,62	5,57	7,33	0,026*
Haut post	1,27	2,73	3,69	6,06	1,80	2,53	2,43	0,297
Augen post	3,39 ^c	7,26	8,71 ^c	13,13	16,95 ^{a,b}	18,96	19,17	<0,001***
Gesamtsymptome post	1,76 ^{b,c}	1,52	5,21 ^a	6,27	6,17 ^a	5,21	23,03	<0,001***

Kruskal-Wallis und Mann-Whitney für Gruppenvergleiche; ^{a-c} = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen; *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$



*** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test über alle drei Gruppen; Klammern: Mann-Whitney-U-Tests für einzelne Gruppenvergleiche ($p \leq 0,05$)

Abb. 86: Subjektive Symptome (unabhängig von Emittierbedingung) in den Probandengruppen vor und nach der Exposition

Tabelle 37: Subjektive Symptome (unabhängig von Probandengruppen) für Emitterbedingungen vor und nach der Exposition

Symptomliste	Low Emitter N = 51		High Emitter N		Z	p
	M	SD	M	SD		
Atmung prae	3,67	4,77	3,71	5,48	-0,23	0,822
Allgemein prae	2,60	4,41	3,68	6,09	-0,75	0,454
Haut prae	1,59	3,40	1,95	4,75	-0,36	0,724
Augen prae	4,01	8,31	4,00	7,41	-0,96	0,339
Gesamtsymptome prae	2,98	3,97	3,11	4,16	-0,23	0,817
Atmung post	2,96	5,47	4,42	7,38	-1,46	0,146
Allgemein post	3,44	5,13	3,65	5,50	-0,43	0,672
Haut post	1,64	2,56	2,51	4,97	-0,87	0,386
Augen post	7,81	12,11	9,48	15,94	-0,31	0,760
Gesamtsymptome post	3,37	4,26	4,50	5,22	-1,43	0,155

Mann-Whitney-U-Test; keine signifikanten ($p \leq 0,05$) Unterschiede

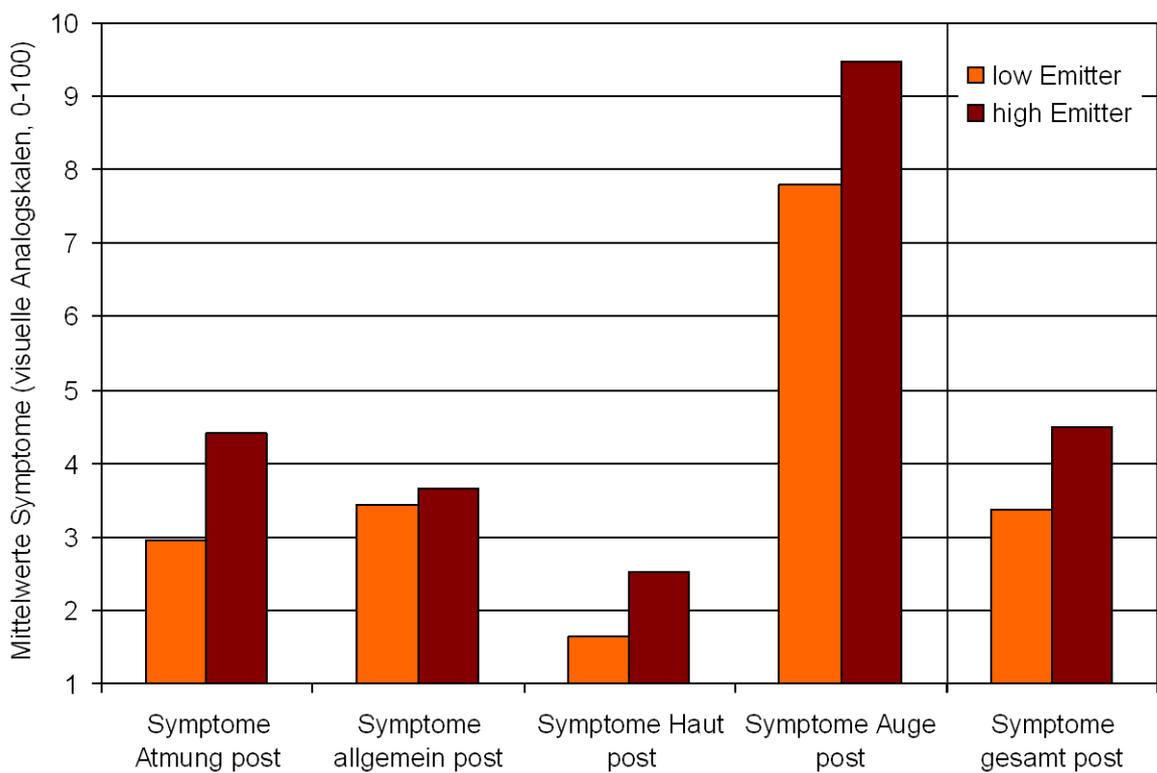
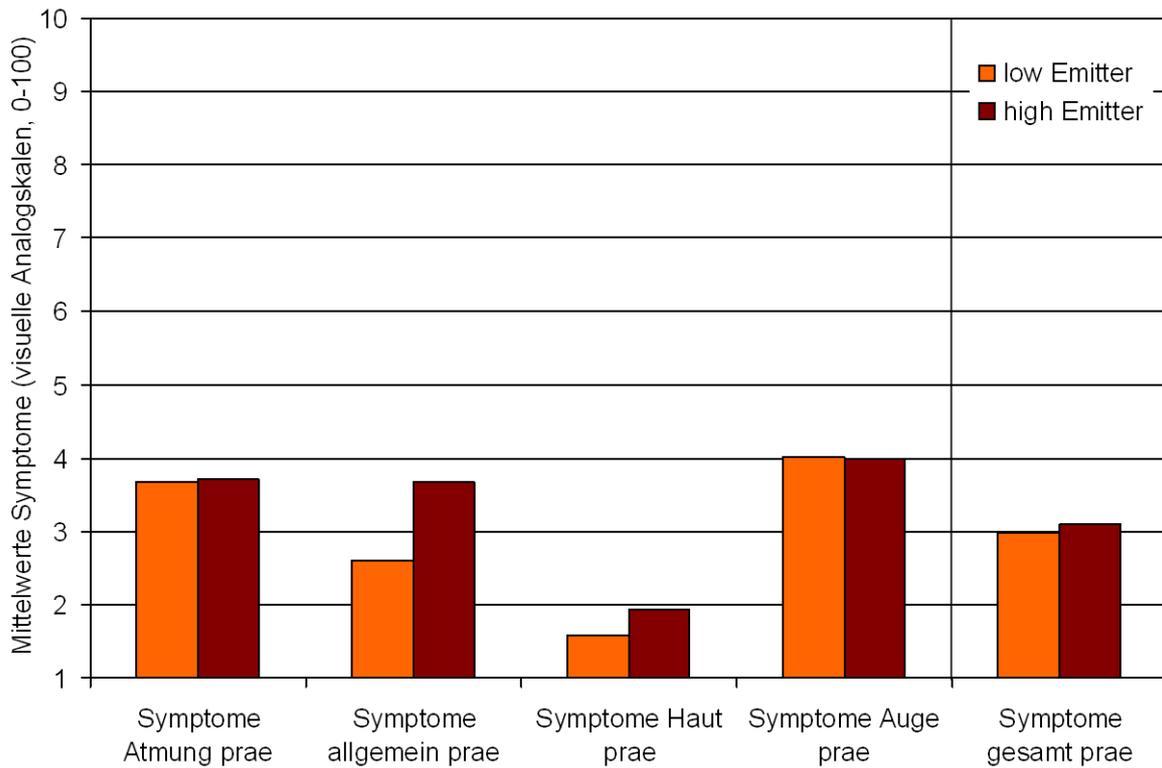
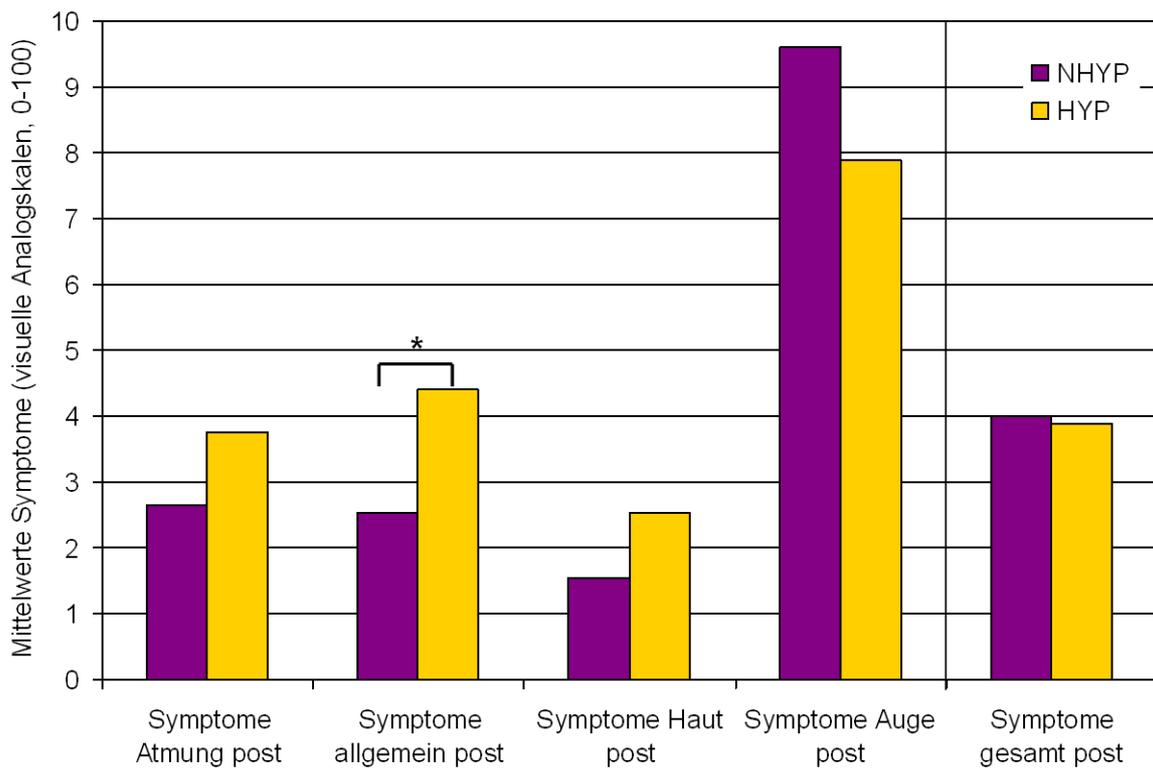
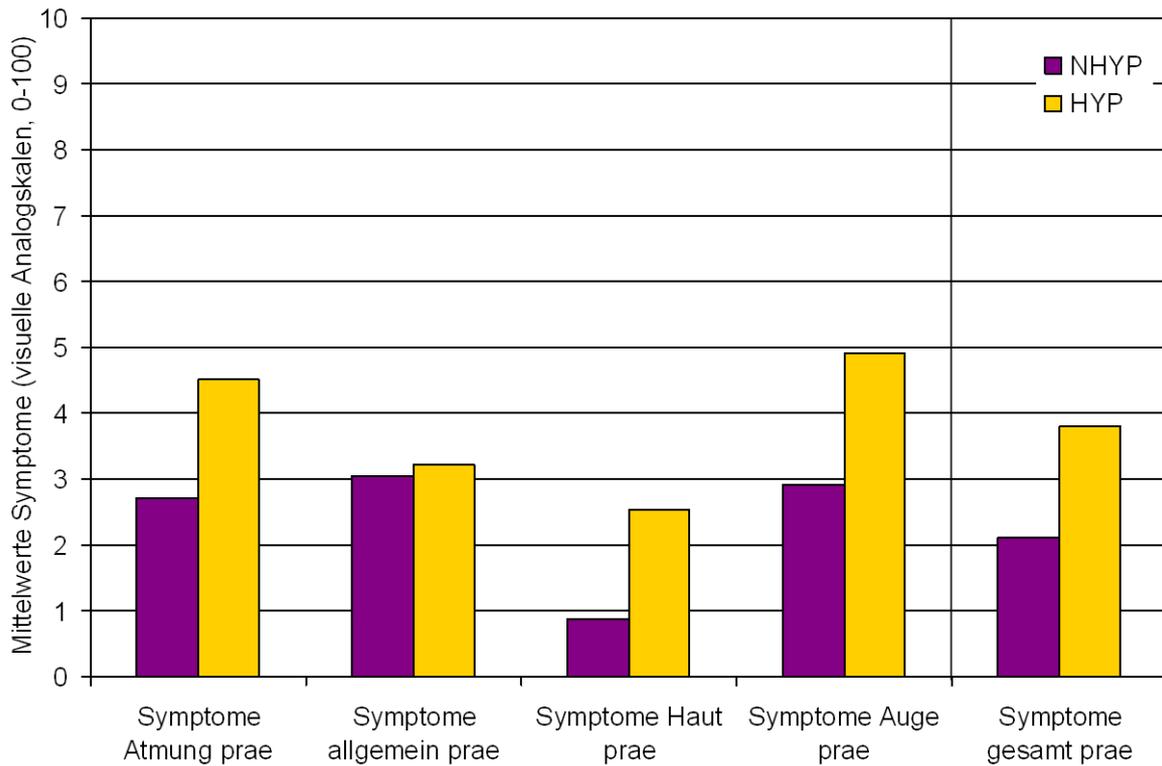


Abb. 87: Subjektive Symptome (unabhängig von Probandengruppen) gemäß Emitterbedingungen vor und nach Exposition

Tabelle 38: Subjektive Symptome (unabhängig von Emitterbedingung) in Gruppen mit und ohne bronchiale(r) Hyperreagibilität vor und nach Exposition

Symptomliste	NHYP, N ≤ 47		HYP, N ≤ 56		Z	p
	M	SD	M	SD		
Atmung prae	2,72	3,29	4,51	6,16	-1,84	0,066
Allgemein prae	3,05	5,16	3,23	5,50	-0,78	0,440
Haut prae	0,86	1,31	2,54	5,36	-1,78	0,075
Augen prae	2,91	6,42	4,92	8,80	-1,20	0,229
Gesamtsymptome prae	2,12	2,41	3,81	4,91	-1,82	0,069
Atmung post	3,64	6,08	3,75	6,91	-0,63	0,529
Allgemein post	2,54	4,07	4,39	6,05	-2,26	0,023*
Haut post	1,54	2,97	2,53	4,63	-0,80	0,426
Augen post	9,59	16,77	7,88	11,56	-0,15	0,884
Gesamtsymptome post	3,99	4,81	3,90	4,80	-0,11	0,912

Mann-Whitney-U-Tests; *p ≤ 0,05



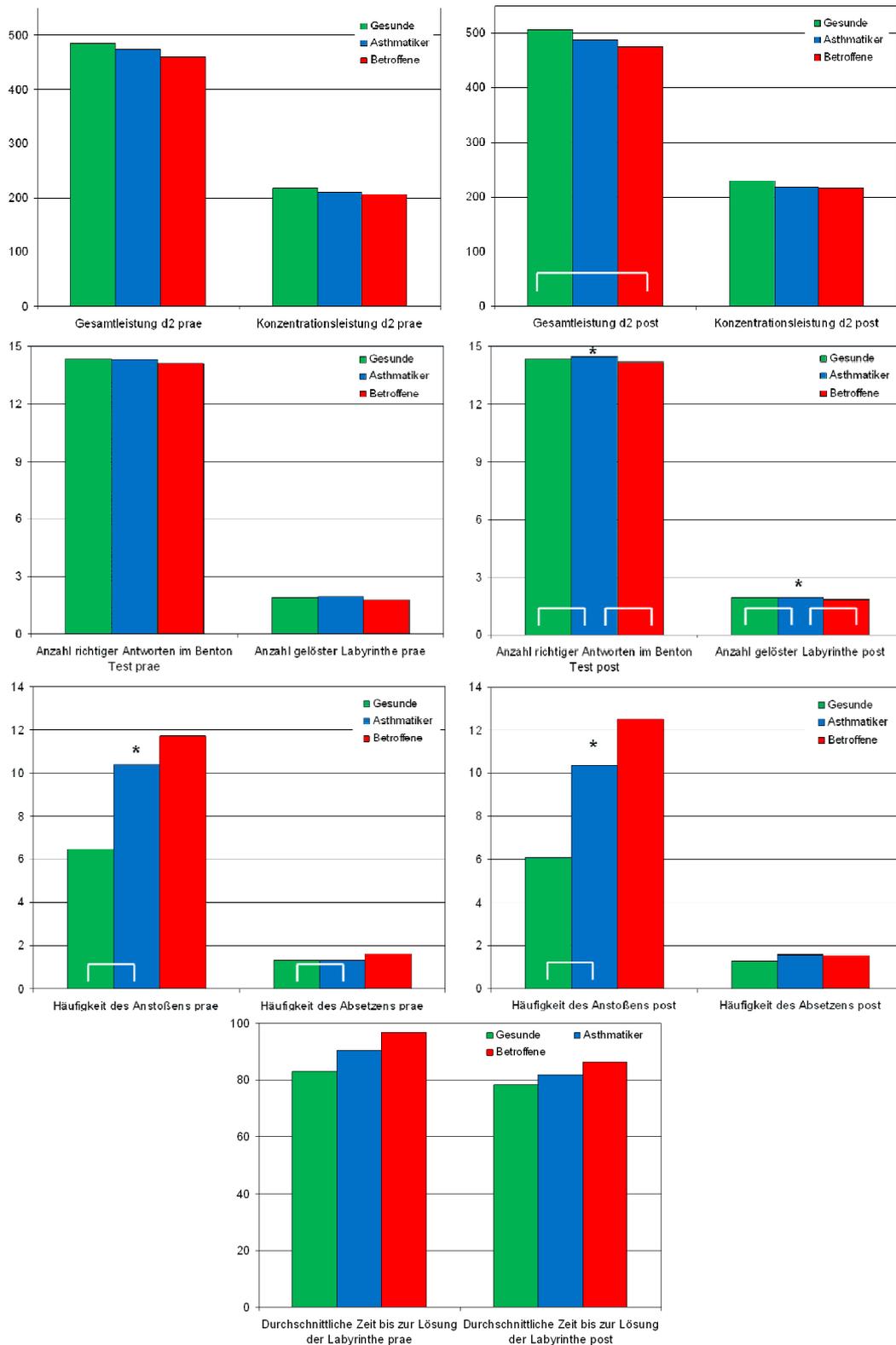
* $p \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Tests

Abb. 88: Subjektive Symptome (unabhängig von Emittierbedingung) in Gruppen mit und ohne bronchiale(r) Hyperreagibilität vor und nach Exposition

Tabelle 39: Kognitive Leistungstests (unabhängig von Emitterbedingung) in den Probandengruppen vor und nach Exposition

(Unstandardisierte Residuen)	Gesund, N = 46 (a)		Asthma, N = 28 (b)		Betroffen, N = 29 (c)		χ^2	p
	M	SD	M	SD	M	SD		
Gesamtleistung (d2) prae	9,73 ^(c)	66,5	-0,97	86,4	-14,50 ^(a)	54,7	3,30	0,192
Konzentrationsleistung (d2) prae	5,92 ^(c)	32,3	-2,75	38,9	-6,73 ^(a)	27,9	3,74	0,154
Anzahl richtiger Antworten (Benton) prae	0,09	0,84	0,02	0,86	-0,16	1,11	0,84	0,657
Anzahl gelöster Labyrinth prae	0,04 ^(b)	0,29	0,04 ^{(a),(c)}	0,19	-0,10 ^(b)	0,50	4,34	0,114
Zeit bis Lösung Labyrinth Ø prae	-5,78 ^(c)	27,2	1,45	29,1	7,78 ^(a)	32,2	3,84	0,147
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø prae	-2,55 ^{b,(c)}	5,26	1,38 ^a	5,71	2,70 ^(a)	11,2	8,11	0,017*
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø prae	-0,10 ^{b,(c)}	1,52	-0,08 ^a	0,92	0,24 ^(a)	1,15	5,66	0,059
Gesamtleistung (d2) post	14,20 ^c	61,9	-4,99	79,2	-17,71 ^a	53,1	3,73	0,155
Konzentrationsleistung (d2) post	6,48 ^(c)	28,3	-4,64	43,7	-5,81 ^(a)	25,5	3,61	0,164
Anzahl richtiger Antworten (Benton) post	0,01 ^b	0,77	0,13 ^{a,c}	0,92	-0,14 ^b	1,11	6,88	0,032*
Anzahl gelöster Labyrinth post	0,04 ^b	0,21	0,01 ^{a,c}	0,19	-0,07 ^b	0,46	6,79	0,034*
Zeit bis Lösung Labyrinth Ø post	-3,26	23,6	0,39	23,8	4,80	35,3	0,43	0,808
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø post	-2,98 ^{b,(c)}	4,17	1,33 ^a	6,76	3,44 ^(a)	12,2	8,16	0,017*
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø post	-0,17 ^(c)	1,18	0,15	1,19	0,13 ^(a)	1,04	3,36	0,186

^{a-c} = kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen, in Klammern $p \leq 0,10$, Mann-Whitney-Tests; Vergleiche über alle Gruppen= Kruskal-Wallis; * $p \leq 0,05$



* $p \leq 0,05$ Kruskal-Wallis-Test über alle drei Gruppen; Klammern: Mann-Whitney-U-Tests für einzelne Gruppenvergleiche ($p \leq 0,05$)

Abb. 89: Kognitive Leistungstests (unabhängig von Emitterbedingung) in den Probandengruppen vor und nach Exposition

Tabelle 40: Kognitive Leistungstests (unabhängig von Probandengruppe) für Emitterbedingung vor und nach Exposition

(Unstandardisierte Residuen)	Low Emitter N = 51		High Emitter N = 52		Z	p
	M	SD	M	SD		
Gesamtleistung (d2) prae	-1,40	70,42	1,37	69,47	-0,11	0,918
Konzentrationsleistung (d2) prae	-0,30	35,41	0,30	31,30	-0,13	0,897
Anzahl richtiger Antworten (Benton) prae	-0,04	0,94	0,04	0,91	-0,52	0,607
Anzahl gelöster Labyrinth prae	-0,04	0,40	0,04	0,28	-0,99	0,324
Zeit bis Lösung Labyrinth Ø prae	1,94	29,92	-1,90	29,17	-0,77	0,448
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø prae	0,31	7,52	-0,30	8,08	-0,97	0,336
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø prae	0,09	1,22	-0,09	1,34	-1,27	0,242
Gesamtleistung (d2) post	-2,86	64,68	2,81	67,09	-0,24	0,809
Konzentrationsleistung (d2) post	0,70	31,28	-0,68	34,40	-0,06	0,957
Anzahl richtiger Antworten (Benton) post	-0,03	0,91	0,03	0,93	-0,24	0,814
Anzahl gelöster Labyrinth post	-0,04	0,37	0,04	0,19	-0,74	0,460
Zeit bis Lösung Labyrinth Ø post	1,66	29,06	-1,63	25,80	-0,44	0,667
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø post	0,16	8,81	-0,16	7,80	-0,26	0,797
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø post	0,03	1,18	-0,03	1,12	-0,47	0,542

Alle Vergleiche ergaben in Mann-Whitney-Tests keine signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$).

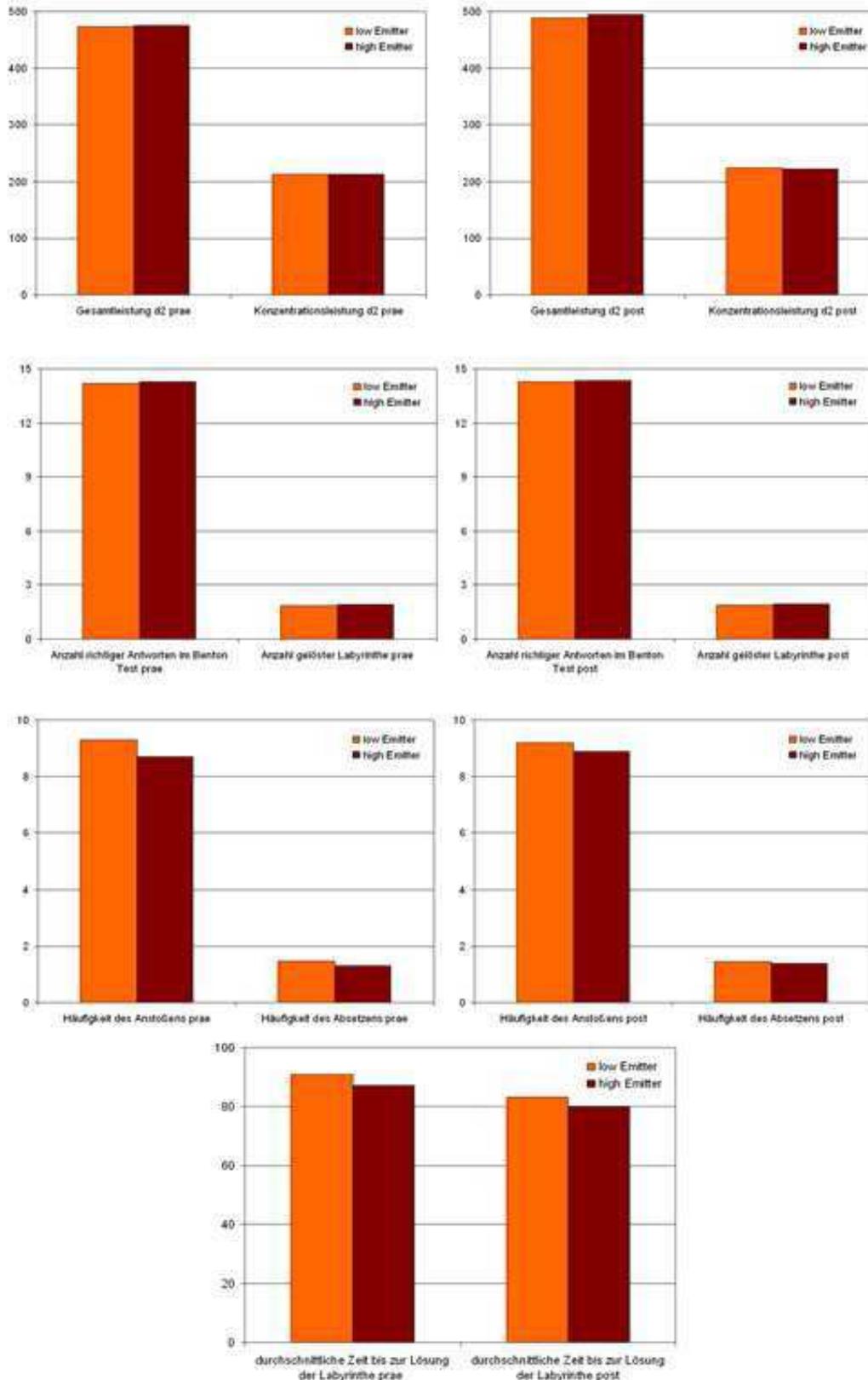
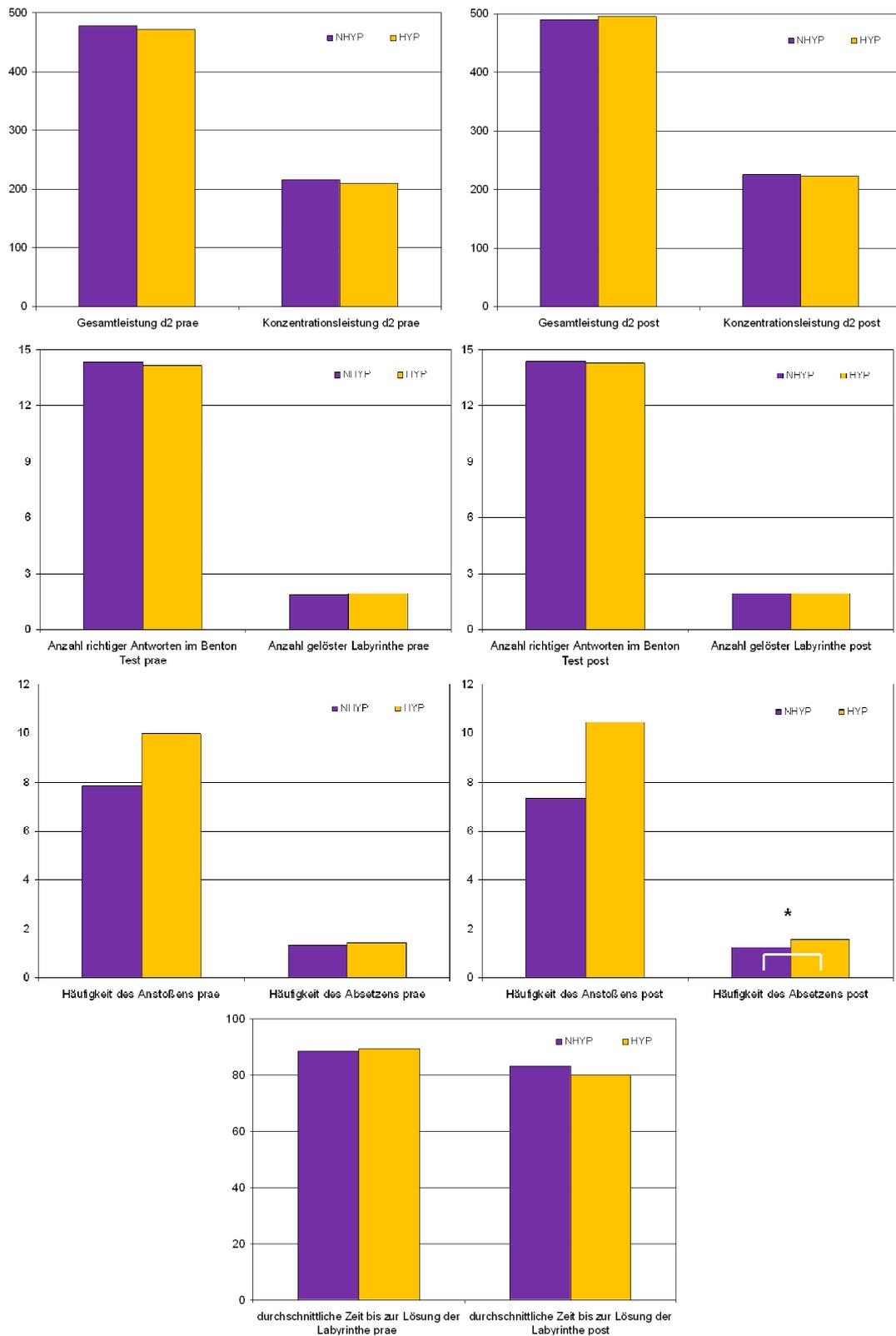


Abb. 90: Kognitive Leistungstests (unabhängig von Probandengruppe) gemäß Emitterbedingung vor und nach Exposition

Tabelle 41: Kognitive Leistungstests (unabhängig von Emitterbedingung) in Gruppen mit und ohne bronchiale(r) Hyperreagibilität vor und nach Exposition

(Unstandardisierte Residuen)	NHYP, N = 47		HYP, N = 56		Z	p
	M	SD	M	SD		
Gesamtleistung (d2) prae	3,43	60,20	-2,88	77,06	-0,35	0,730
Konzentrationsleistung (d2) prae	3,03	30,41	-2,55	35,51	-1,09	0,280
Anzahl richtiger Antworten (Benton) prae	0,11	0,90	-0,10	0,94	-1,72	0,085
Anzahl gelöster Labyrinth prae	-0,02	0,41	0,02	0,28	-1,17	0,245
Zeit bis Lösung Labyrinth Ø prae	-0,37	28,66	0,31	30,37	-0,06	0,995
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø prae	-1,16	6,33	0,97	8,75	-1,00	0,321
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø prae	-0,04	1,40	0,04	1,17	-1,73	0,084
Gesamtleistung (d2) post	-2,74	55,77	2,30	73,34	-0,55	0,588
Konzentrationsleistung (d2) post	2,21	25,32	-1,85	38,00	-0,18	0,860
Anzahl richtiger Antworten (Benton) post	0,04	0,71	-0,03	1,06	-1,42	0,158
Anzahl gelöster Labyrinth post	0,00	0,28	0,00	0,32	-1,20	0,232
Zeit bis Lösung Labyrinth Ø post	1,67	27,86	-1,40	27,13	-0,80	0,430
Häufigkeit Anstoßen in Labyrinth Ø post	-1,68	6,59	1,41	9,28	-1,67	0,096
Häufigkeit Absetzen in Labyrinth Ø post	-0,19	1,21	0,16	1,08	-2,32	0,020*

Alle Gruppenvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests; *p ≤ 0,05



* $p \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Tests

Abb. 91: Kognitive Leistungstests (unabhängig von Emitterbedingung) in Gruppen mit und ohne bronchiale(r) Hyperreagibilität vor und nach Exposition

5.2.12 Zusammenfassung der psychologischen Aspekte der Untersuchung

Im diesem Teil der vorliegenden Untersuchung wurden die psychologischen Merkmale der Teilnehmer, die Wahrnehmung der Situation durch die Teilnehmer, die Veränderung der subjektiven Symptome bei der Exposition sowie die Veränderungen in kognitiven Funktionen analysiert.

Hinsichtlich der *psychologischen Merkmale* Affektivität und chemischer Geruchssensitivität zeigte sich ein durchgängiges Muster: Gesunde zeigten den geringsten negativen Affekt, den höchsten positiven Affekt und die geringste chemische Geruchssensitivität und unterschieden sich damit jeweils signifikant von den Asthmatikern und den Betroffenen. Diese beiden Gruppen unterschieden sich - wie aufgrund des Leidensdrucks zu erwarten - hinsichtlich dieser Merkmale nicht, wobei die chemische Geruchssensitivität in der Gruppe der Betroffenen höher ausgeprägt und in der Hälfte der Fälle als sMCS zu bezeichnen war. Mit der zusätzlichen Einteilung der Gruppen in bronchial (Nicht-)Hyperreagible wurde von Gruppen ohne Leidensdruck, d.h. ohne wahrnehmbare Symptome, ausgegangen. Dies bildete sich deutlich in den Ergebnissen ab; in den psychologischen Merkmalen unterschieden sich hyperreagible und nicht hyperreagible Probanden nicht voneinander.

Auch mit Blick auf *die Wahrnehmung der Situation* durch die Teilnehmer sind die Ergebnisse nachvollziehbar: Die Gruppe der Betroffenen zeigte generell die stärksten Reaktionen auf die Expositionssituation. Unabhängig vom Druckertyp wurde von dieser Gruppe das geringste Wohlbefinden in der Expositionskammer, die stärkste Geruchsbelästigung und die höchste Belästigung durch den Druckvorgang angegeben. Die Stärke des Geruchs wurde von den Betroffenen tendenziell höher beim High Emitter eingeschätzt als beim Low Emitter, die Bewertung war aber auch insgesamt höher als in den beiden anderen Gruppen. Da sich die Betroffenen im Gegensatz zu den anderen Probanden einer Situation stellen mussten, von der sie eine krankmachende Wirkung annahmen, sind diese Effekte psychologisch gut nachvollziehbar. Dieser psychologische Effekt wird dadurch untermauert, dass bei der Zusatzbetrachtung der Gruppen mit und ohne bronchiale Hyperreagibilität keine signifikanten Unterschiede in der Situationswahrnehmung auftraten.

Die *subjektiven Symptome* wurden jeweils vor und nach der Exposition für verschiedene Bereiche erfasst. Die Einschätzungen der Teilnehmer wurden sehr genau auf einer 100 mm langen visuellen Analogskala erfasst. Es ist zunächst festzuhalten, dass sich alle aufgefundenen Effekte auf einem sehr geringen Wertenniveau abspielten, d.h. die Ausprägungen der von den Teilnehmern berichteten Symptome waren so gering, dass kaum von einer klinischen Relevanz ausgegangen werden kann. Vor dem Hintergrund dieser hohen Messgenauigkeit fand sich über alle Symptomgruppen und alle Probandengruppen hinweg tendenziell eine höhere Zunahme der Symptome in der High Emitter-Bedingung als in der Low Emitter-Bedingung, die jedoch wesentlich bestimmt wurde durch eine sehr deutliche Zunahme der berichteten Augensymptome bei den Betroffenen.

Jenseits dieses summarischen Befundes gab es so gut wie keine Hinweise auf differenzielle Effekte der beiden Emittertypen, d.h. die subjektiv wahrgenommenen Symptome hingen nicht mit der Höhe der Druckeremission zusammen. Im Allgemeinen waren die höchstens Anstiege der Symptome durch die Exposition in der Betroffenenengruppe zu finden, dabei war es jedoch unerheblich, ob es sich bei der Exposition um einen Low oder einen High Emitter handelte. Das heißt, für diese Gruppe hatte die reine Expositionssituation einen Effekt, ohne dass die Emissionsstärke eine Rolle spielte.

Im Gegensatz zu diesem deutlichen Ergebnismuster fanden sich für die Gruppeneinteilung nach bronchialer Hyperreagibilität kaum übergreifende systematische Effekte. Wenn es Unterschiede gab, traten diese eher für vereinzelte Gruppenkombinationen und die Vor-/Nachbefragung auf. Wie bei den Probandengruppen lagen die Gesamtanstiege der Symptome auch bei dieser Gruppeneinteilung in einem sehr niedrigen Bereich. Jenseits des Untersuchungsdesigns fällt für die berichteten Symptome auf, dass die durchgängig „höchsten“ Veränderungen im Bereich der Augensymptome („Reizung der Augen“) berichtet wurden. Dies ist zum einen das Symptom, das in der anamnестischen Befragung der Betroffenen ebenfalls am häufigsten im Zusammenhang mit Druckerexposition genannt wurde. Zum anderen ist für dieses Symptom auch ein ursächlicher Zusammenhang mit den klimatischen Bedingungen in der Expositionskammer sowie der Computertätigkeit bei den kognitiven Tests auch jenseits der Druckeremissionen denkbar.

Im Gegensatz zu den Befunden bei den berichteten Symptomen fanden sich für die objektiven *kognitiven Leistungstests* nur wenige systematische Effekte, die größtenteils eher schwach ausgeprägt waren. Zwei (tendenziell) signifikante Dreifachinteraktionen, die sich zum Teil mit nicht parametrischen Verfahren untermauern ließen, zeigten nur in der Betroffenenengruppe eine Zunahme der Kurzzeitgedächtnisleistung sowie bei der Anzahl der gelösten Labyrinth in der Low Emitter-Bedingung und eine Abnahme dieser Leistungen in der High Emitter-Bedingung. Ähnliches fand sich für die psychomotorische Geschwindigkeit bei nicht parametrischer Testung. Alle drei Befunde beruhen allerdings auf einer vergleichsweise hohen „Spreizung“ der Messwerte der Betroffenen bereits in der Vorhermessung, so dass eine eindeutige Interpretation nicht möglich ist. Für die Aufteilung nach bronchial hyperreagiblen und nicht hyperreagiblen Personen fanden sich erneut so gut wie keine systematischen und belastbaren Befunde. Insbesondere konnten bei dieser Stichprobenaufteilung differenzielle Effekte der Expositionsbedingung nicht festgestellt werden.

Für die psychologischen Aspekte der Untersuchung kann somit festgehalten werden, dass sich kaum Hinweise auf differenzielle Wirkungen unterschiedlicher Emissionshöhen auf die erfassten Variablen zeigen. Vielmehr scheint ein Großteil der Befunde – insbesondere diejenigen, bei denen (kognitive) psychologische Mechanismen wie die Wahrnehmung, Ursachenzuschreibung und Bewertung relevant sind (vgl. auch Bullinger [158]; für einen aktuellen Studienüberblick Dalton & Jaén [59]) – darauf zurückzuführen zu sein, dass die Gruppe der Betroffenen anders auf die Expositionssituation reagiert als Gesunde oder Asthmatiker. So ist etwa nach dem transaktionalen Stressmodell von Lazarus und Folkman (vgl. [159]) denkbar, dass aufgrund des unterschiedlichen persönlichen Hintergrunds die Betroffenen die gesamte Expositionssituation als Bedrohung erlebten und mit entsprechendem Stress reagierten, während Gesunde und Asthmatiker die Situation als irrelevant oder als Herausforderung sahen.

6. Auflistung für das Vorhaben relevanter Ergebnisse

Auflistung der Ergebnisse

- Bei 23 anamnestisch gesunden Personen (Kontrolle), 14 Personen mit einem leicht-gradigen Asthma bronchiale in stabilem Zustand, sowie 15 Personen mit anamnestischen Beschwerden im Umgang mit Laserdruckern (Betroffene) wurden Symptome, Funktionsänderungen, biochemische Reaktionen sowie psychologische und psychometrische Kenngrößen vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Laserdruckeremissionen erfasst.
- Die Studie beinhaltete zum ersten ein Teilprojekt, in dem verschiedene Laserdrucker verglichen wurden, um die bei den Expositionen zu verwendenden Drucker auszuwählen und hinsichtlich ihrer Emissionen zu charakterisieren. Der Expositionsraum wurde aerosoltechnisch vermessen. Ferner wurden die technischen Randbedingungen der Expositionen optimiert und standardisiert. Während der Expositionen der Probanden wurden die Raumluftbedingungen sowie Aerosolkenngrößen erfasst, um die Vergleichbarkeit sicher zu stellen.
- Die für die Exposition geeigneten und verwendeten Drucker mit entweder sehr niedriger Emission von feinen und ultrafeinen Partikeln (Low Emitter, LE) oder sehr hoher Emission (High Emitter, HE) konnten identifiziert werden. Es ließ sich zeigen, dass die Expositionsbedingungen und -höhe im Raum reproduzierbar und über die Expositionszeit hinreichend stabil waren. Lediglich die Temperatur zeigte einen Anstieg über die Zeit, da die Lüftung des Raumes abgeschaltet werden musste, um die Aerosolkonzentration konstant hoch zu halten. Die mittleren Konzentrationen unter HE-Bedingungen lagen in der Größenordnung von 100.000 Partikeln pro cm^3 , während sie unter LE-Bedingungen im Bereich des umgebungsbedingten Rauschens (ca. 2000-4000 pro cm^3) lagen.
- Das zweite Teilprojekt umfasste die Erhebungen an den Probanden. In einer Vorstudie an 20 separaten Probanden (nicht Teil des Berichtes) wurden als besonders wichtig und sensitiv erachtete Messgrößen daraufhin geprüft, welche Änderungen sie auf definierte Reize zeigten. Hierzu wurden die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung sowie die Gabe von Sauerstoff verwendet. Es zeigte sich, dass sich die Diffusionskapazität (DLNO) für inhaliertes Stickstoffmonoxid (NO), weniger hingegen die konventionelle Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO) nach Kochsalzinhalation geringgradig reduzierte; dies wurde als Hinweis darauf gewertet, dass mit dieser Messgröße Gastransportstörungen aufgrund von Änderungen des pulmonalen Flüssigkeitshaushaltes sensitiv erfasst werden können.
- Die Expositionsstudie umfasste eine Einschlussvisite, in der die klinischen Charakteristika der Probanden erfasst wurden und diese alle wesentlichen Messungen einmal absolvierten, um mit den Abläufen bekannt zu werden und um Ausgangswerte zu gewinnen. Ferner erfolgte eine inhalative Methacholin-Provokation, um die Möglichkeit zu haben, die Probanden zusätzlich nach dem Vorliegen eines hyperreagiblen Bronchialsystems zu stratifizieren. Auch wurden die psychologischen Merkmale der Probanden hinsichtlich Affektivität und Geruchssensitivität erhoben.
- Die beiden Expositionen erfolgten in zufälliger Reihenfolge; ihre effektive Dauer betrug 75 Minuten. Die Messungen und Erhebungen erfolgten vor bzw. zu Beginn sowie nach den bzw. zu Ende der Expositionen. Diese umfassten eine Spirometrie, Bodyplethysmographie, Messung der Diffusionskapazität für CO und NO, Messung des exhalierten CO, Messung des exhalierten NO bei 4 Ausatemraten zwecks Bestimmung des bronchialen

- und alveolären NO, Messung des exhalieren Wasserstoffperoxids (H_2O_2) im Atemkondensat, Blutentnahmen, Gewinnung von Nasensekret mittels eingelegter Baumwollstreifen, Fragebögen zu Symptomen und Befindlichkeit, sowie d2-Test, Labyrinth-Test und Benton-Test als psychometrischen Untersuchungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit.
- Die Rekrutierung der Betroffenen erwies sich als aufwändig; dennoch konnten 15 Personen zur Teilnahme gewonnen werden. Die Expositionstests begannen im April 2012 und endeten im Mai 2013. Die folgenden Darstellungen der Ergebnisse fokussieren auf statistisch signifikante Veränderungen.
 - Über alle Probanden ausgewertet fanden sich keine statistisch signifikanten Änderungen in Spirometrie und Bodyplethysmographie nach beiden Expositionen.
 - Das mittels Helium-Verdünnung gemessene alveoläre Volumen (VA) nahm nach beiden Expositionen geringfügig ab. Gleiches traf ebenso die Diffusionskapazitäten für NO und CO, ferner die volumenbezogene Diffusionskapazität für NO (DLNO/VA), nicht jedoch diejenige für CO. Die Änderung in DLNO/VA fiel nach HE-Exposition stärker und konsistenter aus als nach LE-Exposition, jedoch war der Unterschied zwischen beiden Effekten nicht statistisch signifikant.
 - Die Analyse der funktionellen Änderungen aufgeschlüsselt nach den einzelnen Gruppen der Probanden ergab kein konsistentes Bild, insbesondere nicht in Hinsicht darauf, dass die beobachteten Änderungen wesentlich den Gruppen der Betroffenen, Asthmatiker oder Hyperreagiblen hätten zugeordnet werden können. Der statistisch signifikante Anstiegs des spezifischen Atemwegswiderstandes sR_{tot} bei den Gesunden nach HE-Exposition war sehr gering und verblieb im Normbereich.
 - Weder das bronchiale noch das alveoläre exhalierete NO zeigten statistisch signifikante Änderungen nach den Expositionen. Die Wasserstoffperoxid-Konzentration im Atemkondensat zeigte einen signifikanten Anstieg für beide Expositionen, ohne statistisch belegbaren Unterschied zwischen ihnen.
 - Die Analyse des Serums ergab einen statistisch signifikanten Anstieg der Konzentration des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) nach HE- sowie LE-Exposition, tendenziell höher nach HE-Exposition, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Änderungen. Der Spiegel des Gesamt-IgE war nach beiden Expositionen geringfügig, aber statistisch signifikant erhöht. Für die Konzentrationen verschiedener Zytokine im Serum (IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN γ , TNF α) sowie des Markers des oxidativen Stresses 8-OHdG im Serum ergaben sich keine signifikanten bzw. klar interpretierbaren Effekte der Expositionen.
 - Im Nasensekret wurden IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN γ und TNF α gemessen. In der Gesamtgruppe fand sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Konzentration von IL-6 nach beiden Expositionen, der tendenziell stärker nach LE- als nach HE-Exposition ausfiel, jedoch ohne statistisch belegbaren Unterschied.
 - Die Zusammenschau der Änderungen der biochemischen Marker in Ausatemluft, Nasensekret und Serum lieferte keine konsistenten Hinweise darauf, dass sich die Gruppen der Betroffenen, Asthmatiker oder Hyperreagiblen durch Unterschiede in der Reaktion auf Druckermissionen auszeichneten.
 - Die psychologischen Merkmale Affektivität und chemische Geruchssensitivität zeigten ein durchgängiges Muster, indem Gesunde den geringsten negativen Affekt, den höchsten positiven Affekt und die geringste chemische Geruchssensitivität aufwiesen und sich damit jeweils signifikant von den Asthmatikern und den Betroffenen unterschieden. Letztere Gruppen unterschieden sich hinsichtlich dieser Merkmale nicht. Die chemische Geruchssensitivität war in der Gruppe der Betroffenen höher ausgeprägt und in der Hälfte der Fälle als selbstberichtete multiple Chemikaliensensitivität (sMCS) zu bezeichnen. Bei

der Unterteilung in Hyperreagible versus nicht Hyperreagible fanden sich keine Unterschiede in den psychologischen Merkmalen.

- Die Wahrnehmung der Situation durch die Teilnehmer war dadurch ausgezeichnet, dass die Betroffenen generell die stärksten Reaktionen zeigten. Unabhängig vom Expositionsniveau gaben die Betroffenen das geringste Wohlbefinden, die stärkste Geruchsbelästigung und die höchste Belästigung durch den Druckvorgang an. Die Stärke des Geruchs wurde tendenziell höher beim HE als beim LE eingeschätzt, die Bewertung war aber auch insgesamt höher als in den anderen Gruppen. Beim Vergleich der Hyperreagiblen mit den nicht Hyperreagiblen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Situationswahrnehmung.
- Die Einschätzungen der Symptome spielten sich auf einem sehr geringen Wertenniveau ab. Über alle Symptome und Probandengruppen hinweg fand sich tendenziell eine höhere Zunahme der Symptome in der HE-Bedingung als in der LE-Bedingung, die jedoch wesentlich bestimmt war durch eine deutliche Zunahme der Augensymptome bei den Betroffenen. Jenseits dieses Befundes ergaben sich so gut wie keine Hinweise auf differenzielle Effekte der beiden Expositionstypen. Im Allgemeinen waren die höchsten Anstiege der Symptome nach den Expositionen bei den Betroffenen zu finden; die durchgängig stärksten Veränderungen traten für Augensymptome (Reizung der Augen) auf, in Übereinstimmung mit der anamnestischen Befragung der Betroffenen. Allerdings ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Testsituation als solcher unabhängig von den Druckermissionen denkbar.
- Hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit repräsentierten die Betroffenen im Wesentlichen den altersadjustierten Bevölkerungsdurchschnitt. In den objektiven kognitiven Leistungstests ergaben sich nur wenige systematische Effekte, die größtenteils schwach ausgeprägt waren. Dies umfasste begrenzte Hinweise darauf, dass in der Betroffenenengruppe eine Zunahme der Kurzzeitgedächtnisleistung auftrat sowie der Anzahl der gelösten Labyrinth in der LE-Bedingung, hingegen eine Abnahme dieser Leistungen in der HE-Bedingung. Diese Befunde beruhten allerdings auf einer vergleichsweise hohen Spreizung der Werte der Betroffenen bereits in der Vorhermessung, so dass eine eindeutige Interpretation nicht möglich ist. Die Aufteilung nach bronchial hyperreagiblen und nicht hyperreagiblen Probanden ergab so gut wie keine systematischen und belastbaren Befunde, insbesondere keine differenziellen Effekte der Expositionsbedingung.

7. Bewertung der Ergebnisse

Das Projekt verfolgte drei zentrale Ziele: Erstens, die Übertragung der Ergebnisse aus Emissionskammermessungen auf Bedingungen einer Expositionskammer mithilfe der Auswahl geeigneter Bürogeräte. Zweitens, die Entwicklung eines praxisnahen, kontrollierten Versuchsdesigns für Expositionen von Versuchspersonen gegenüber Emissionen aus Bürogeräten unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen in einer speziellen Expositionskammer. Drittens, die Feststellung möglicher Reaktionen der Probanden auf Emissionen aus Bürogeräten mit Hilfe der modellierten Untersuchungsbedingungen. Nach der Selektion geeigneter Laserdrucker und der Rekrutierung von 52 Probanden aus drei verschiedenen Gruppen wurde das standardisierte Design eingesetzt, um mögliche Reaktionen der Probanden auf Emissionen aus Laserdrucksystemen mittels eines breitangelegten Messprogramms festzustellen, das physiologische, biochemische und psychologische Messgrößen umfasste. Die Forschungsziele wurden damit erreicht. Die für die praktische Bewertung der Ergebnisse relevanten Punkte sind im Folgenden auf der Basis der in Kapitel 6 zusammengefassten Ergebnisse diskutiert.

In einem Raum mit abgeschalteter Lüftung erfolgten kontrollierte, standardisierte Expositionen von 75 Minuten Dauer gegenüber entweder sehr hohen oder sehr niedrigen Konzentrationen von ultrafeinen Partikeln, die von ausgewählten Laserdruckern emittiert wurden. Untersucht wurden neben Betroffenen und Kontrollpersonen auch Asthmatiker, da bei diesen die Wahrscheinlichkeit für adverse Reaktionen erhöht sein sollte. Die Partikelkonzentration der hohen Exposition repräsentierte zweifelsohne ein worst-case-Szenario unter Bürobedingungen (ca. 100.000 Nanopartikel pro cm^3). Zur Erfassung der Effekte wurden funktionelle, biochemische sowie psychologische bzw. psychometrische Methoden eingesetzt, darunter sowohl konventionelle als auch avancierte und teils eigens für die Studie optimierte Messverfahren. Die ausgewählten Methoden sollten möglichst viel von den Beschwerden abdecken, die von betroffenen Personen typischerweise berichtet werden, bei Probanden mit hinlänglicher Sicherheit experimentell prüfbar sind und mit messbaren Änderungen physiologischer, biochemischer oder psychologischer Größen auf plausible Weise in Zusammenhang gebracht werden können. Das Spektrum der eingesetzten Methoden wurde im Nachhinein durch die von den Probanden bei Exposition berichteten Beschwerden gerechtfertigt, die den anamnestischen Befunden und Erwartungen entsprachen.

Nach Exposition gegenüber Laserdruckeremissionen wurde eine Reihe von Änderungen beobachtet. Diese traten allerdings in der Regel nach beiden, d.h. sehr hohen wie sehr geringen, Expositionen auf und ließen nicht in konsistenter Weise auf eine spezifische Sensitivität der Gruppen der Betroffenen oder der Asthmatiker schließen. Als Interpretation liegen neben einer circadianen Variation der Messwerte unvermeidbare Nebeneffekte der Expositionssituation selbst bzw. der eingesetzten Messverfahren nahe. Die gemessenen Effekte waren durchgehend klein bis sehr klein und zumeist nur bei Analyse der Gesamtgruppe der Probanden statistisch abzusichern. Auch ist zu beachten, dass die Analysen der einzelnen Gruppen angesichts der geringen Größe der Änderungen und Vielzahl der statistischen Tests durch zufällige Änderungen affiziert sein kann und daher die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Ungeachtet dessen unterstreichen die beobachteten Änderungen die hohe Messgenauigkeit, da sie in der Regel deutlich unter allgemein akzeptierten Grenzen der Variabilität und klinischen Relevanz von Messwerten und ihren Änderungen lagen; es erscheint bemerkenswert, dass die Änderungen überhaupt erfassbar waren.

Relevante, klar auf die Druckersituation mit hoher Emission zurückführbare Änderungen der spirometrisch und bodyplethysmographisch erfassten Lungenfunktion traten nicht auf.

Gleiches galt für nichtinvasive bzw. wenig invasive Messgrößen des oxidativen Stress bzw. der Entzündung in den Atemwegen und schloss die Analyse des Nasensekrets ein. Hierbei fand sich für die Konzentration eines Eosinophilenmarkers (ECP) im Serum ein Anstieg nach niedriger und hoher Exposition, der in den Gruppen verschieden ausgeprägt war. Der Anstieg war zwar tendenziell nach hoher Belastung stärker, jedoch nicht in statistisch abzusichernder Weise. Analoges galt für das Gesamt-IgE. Damit bleibt die Hypothese, dass eine hohe Belastung mit laserdruckerassozierten Partikeln eine zelluläre Aktivierung im Blut auslösen könnte und Effekte nicht zwingend nur lokal in den Eintrittsorganen stattfinden müssen, spekulativ und nicht durch die erhobenen Daten belegbar. Vermutlich handelte es sich um einen tagesperiodischen oder methodologisch bedingten Effekt. Die Beobachtung dieses Effektes rechtfertigt das cross-over-Design der Studie mit zwei Expositionen pro Proband. Sie rechtfertigt ebenso den hohen, weit über die Erfassung von respiratorischen Parametern und Symptomen hinaus gehenden Messaufwand, indem auch derartige, in Einzelexpositionen möglicherweise fälschlich als druckerbedingt interpretierte Änderungen erfasst wurden. Analog sind die für IL-6 im Nasensekret beobachteten parallelen Änderungen nach beiden Expositionen schwer interpretierbar und waren vermutlich methodologisch durch die wiederholte Probennahme bedingt.

Auch die Messung der Diffusionskapazität der Lunge für NO zeigte geringe, aber statistisch signifikante Änderungen für beide Expositionsszenarien im Sinne einer Gastransportstörung; zwar ergab die nähere Analyse einen Hinweis darauf, dass die Effekte über alle Probanden für die hohe Exposition stärker ausfielen, dieser war aber nicht statistisch absicherbar. Bei der Interpretation scheinen die Ergebnisse einer Voruntersuchung hilfreich, in der mittels Einatmung von hypertoner Kochsalzlösung offenbar eine solche Transportstörung induziert und detektiert werden konnte. Dies würde bedeuten, dass eine sehr hohe Belastung mit Partikeln aus Laserdruckern möglicherweise den Flüssigkeitshaushalt oder die Oberflächeneigenschaften der Alveolen stört und so zu einer zwar klinisch vermutlich nicht relevanten, aber durch avancierte Verfahren detektierbaren Gastransportstörung führen kann. Es sei aber betont, dass in Abwesenheit anderer, mit unabhängigen Messverfahren erhobener Daten dies gegenwärtig nicht mehr als eine pathophysiologisch interessante Spekulation darstellt. Dies gilt auch deshalb, weil man bei einer derartigen Störung vermutlich auch einen Effekt auf das – allerdings sehr diffizil zu messende und möglicherweise nicht genügend sensitive – alveolär abgeatmete NO erwartet hätte; ein solcher Effekt trat aber nicht auf. Daher ist eine eindeutige Interpretation derzeit nicht möglich.

Für die psychologischen und psychometrischen Messgrößen ist festzuhalten, dass sich kaum Hinweise auf differenzielle Wirkungen der unterschiedlichen Expositionsniveaus auf die erfassten Variablen ergaben. Vielmehr ist ein Großteil der Befunde, insbesondere diejenigen, bei denen (kognitive) psychologische Mechanismen wie die Wahrnehmung, Ursachenzuschreibung und Bewertung relevant sind, wohl darauf zurückzuführen, dass die Gruppe der Betroffenen anders auf die Expositionssituation reagiert als Gesunde oder Asthmatiker. So ist gemäß transaktionalen Stressmodellen denkbar, dass aufgrund des unterschiedlichen persönlichen Hintergrunds, der sich auch in den erfassten Personenmerkmalen widerspiegelte, die Betroffenen die gesamte Expositionssituation als Bedrohung erlebten und mit entsprechendem Stress reagierten, während Gesunde und Asthmatiker die Situation als irrelevant oder als Herausforderung sahen.

Somit ließen sich in der vorliegenden Studie nach 75-minütiger Exposition gegenüber sehr hohen Laserdruckeremissionen in der überwiegenden Zahl der Messgrößen keine objektivierbaren und nur in sehr wenigen Parametern der Tendenz nach geringe differenzielle, jedoch nicht konsistente und zwischen den Expositionen unterschiedliche Effekte auf verschiedene Organsysteme nachweisen. Dies traf auch auf Personen mit Asthma oder mit anamnestischen Beschwerden im Umgang mit Laserdruckern zu.

Selbstverständlich weist diese Studie wie jede andere Einschränkungen auf. So ist klar, dass von einem Kurzzeitszenario nur sehr begrenzt Extrapolationen auf eine Langzeitexposition möglich sind, da theoretisch sowohl Adaptationseffekte als auch kumulierende Effekte auftreten können. Beispielsweise lässt sich die Frage nach der Entstehung von Tumoren bei Langzeitexposition des Menschen schwerlich experimentell handhaben. Ebenso lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob die Expositionen Auswirkungen auf Organsysteme hatten, die in dieser Studie nicht untersucht wurden. Darüber hinaus ist im Prinzip nicht auszuschließen, dass verzögerte Effekte hätten auftreten können, die erst mit Tagen Abstand messbar werden. Allerdings wurde bei der Auswahl der Messgrößen darauf geachtet, solche zu wählen, für die kurzzeitige Effekte möglich oder sogar wahrscheinlich erscheinen. Ferner konnten eine mögliche individuelle Disposition, die unabhängig von der Gruppeneinteilung bestehen könnte, bzw. eine inhalative oder anderweitige, möglicherweise die Reaktion beeinflussende individuelle Belastung vor den Expositionen nicht bzw. nicht mit hinreichender statistischer Aussagekraft untersucht werden. Die Detektion solcher Effekte erfordert, falls sie in Anbetracht der Kleinheit der Effekte und der Heterogenität der Personen schlüssig sein soll, die wiederholte Untersuchung der gleichen Probanden unter sowohl identischen als auch variierten Bedingungen; dies konnte im Rahmen dieser Studie nicht geleistet werden. Darüber hinaus ist das Spektrum möglicher unabhängiger und moderierender Einflussgrößen in diesem Bereich so groß, dass Untersuchungen ohne Einschränkung auf bestimmte Organsysteme kaum denkbar sind. Ungeachtet dessen engen die Ergebnisse der Studie den Raum der in plausibler Weise anzunehmenden oder zu behauptenden Effekte einer kurzzeitigen hohen Exposition gegenüber Laserdruckeremissionen bedeutend ein. Dies gilt umso mehr, da wir darauf abzielten, akute Effekte zu objektivieren, deren korrespondierende Symptome von einer Vielzahl von Betroffenen tatsächlich angegeben werden.

Gestützt auf diese Ergebnisse ist nach unserer Auffassung die hohe Kurzzeit-Exposition in der Art und Weise, wie sie erfolgte, aus klinischer Perspektive nicht als besorgniserregend einzustufen. Die beobachteten sehr geringen Effekte und nicht statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Expositionen sind teils physiologisch und methodologisch von Interesse, können aber nach unserer Auffassung nicht mit gutem Grund als klinisch relevant deklariert werden. Diese Aussagen gelten, obwohl Personen untersucht wurden, die man aus anamnestischer und/oder physiologischer Sicht als besonders sensitiv gegenüber Laserdruckeremissionen ansehen würde. Bei allen Einschränkungen, die eine klinisch-experimentelle Untersuchung notwendigerweise aufweist, sprechen die Ergebnisse dieser auf einem breiten Spektrum potenzieller Effekte, Messverfahren und Probanden basierten Studie nicht dafür, dass die Exposition gegenüber einer hohen Konzentration von Laserdruckeremissionen einen objektivierbaren Krankheitsprozess auf den Weg bringt, der mit dem Spektrum der berichteten laserdruckerassoziierten Erkrankungen korreliert. Ungeachtet dessen erscheinen Maßnahmen zur Expositionsreduktion und -vermeidung sinnvoll, um Belästigungen durch den Druckerbetrieb soweit als möglich zu verringern und insbesondere bei Betroffenen den Leidensdruck zu vermindern, den die psychologischen Befunde der Untersuchung unabhängig von der Expositionshöhe unterstreichen.

8. Abbildungsverzeichnis

ABB. 1:	PRINZIPIELLE FUNKTIONSWEISE EINES LDS [GEMÄß BITKOM PRÄSENTATION BENUTZERSICHERHEIT LASERDRUCKER, BITKOM E.V., DEZEMBER 2010]	9
ABB. 2:	A PARTIKELDEPOSITION UND SOFORTIGE BEFEUCHTUNG, B BEGINNENDES UND C VOLLSTÄNDIGES EINDRINGEN IN DIE WÄSSRIGE PHASE [64]	19
ABB. 3:	ZEITABHÄNGIGE PARTIKELGRÖßENVERTEILUNGEN WÄHREND UND NACH 10-MINÜTIGER DRUCKERAKTIVITÄT	24
ABB. 4:	ABHÄNGIGKEIT DER PARTIKELEMISSION VOM DRUCKVOLUMEN	25
ABB. 5:	TYPISCHE ABHÄNGIGKEIT DER PARTIKELEMISSION EINES LASERDRUCKERS VON DER DRUCKFREQUENZ	25
ABB. 6:	OBEN: SCHEMATISCHER AUFBAU DER EXPOSITIONSKAMMER; GEZEIGT IST DIE DRUCKERAUFSTELLUNG BEI EINER HIGH-LEVEL-EXPOSITION. UNTEN: INNENANSICHT DER EXPOSITIONSKAMMER: A) EINGANG UND SITZPLATZ DES PROBANDEN, B) SENSOREN UND AEROSOLMESSPUNKT, C) PROBANDENPOSITION, D) DRUCKERPOSITIONEN, E) POSITION INAKTIVER DRUCKER, F) STANDORT DER VENTILATOREN	30
ABB. 7:	VARIANTEN DES KONZENTRATIONSVERLAUFS IN EINER EXPOSITIONSKAMMER BEI VERSCHIEDENEN MODELLANNAHMEN	33
ABB. 8:	MONOCHROME DRUCKVORLAGE MIT 5 % BEDECKUNG (AUS RAL-UZ 171:2012)	34
ABB. 9:	TYPISCHER ZEITLICHER VERLAUF DER GESAMTPARTIKELANZAHLKONZENTRATION BEI EINER HIGH-LEVEL-EXPOSITION	35
ABB.10:	TYPISCHER VERLAUF DER GESAMTPARTIKELANZAHLKONZENTRATION BEI EINER LOW-LEVEL- EXPOSITION	36
ABB.11:	PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG < 560 NM ÜBER DIE GESAMTE AUFENTHALTSDAUER BEI EINER HIGH-LEVEL-EXPOSITION	37
ABB.12:	PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG < 560 NM ÜBER DIE GESAMTE AUFENTHALTSDAUER BEI EINER LOW-LEVEL-EXPOSITION (GLEICHER KONZENTRATIONSMAßSTAB WIE ABB. 11)	37
ABB. 13:	PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG > 300 NM ÜBER DER GESAMTEN AUFENTHALTSDAUER BEI EINER HIGH-LEVEL-EXPOSITION	38
ABB. 14:	LOW (LE) UND HIGH (HE) EMITTER-EXPOSITIONEN: KLIMADATEN UND DRUCKINTERVALL AM BEISPIEL DER EXPOSITION DKEGES13. K : BETRETEN DER KAMMER, DANACH TESTS AM COMPUTER; D : DRUCKBEGINN, E : ENDE DES DRUCKPROGRAMMS	39
ABB. 15:	BRONCHIALE HYPERREAGIBILITÄT IN DEN GRUPPEN (ABSOLUTE ZAHLEN)	44
ABB. 16:	VERWENDETES MESSGERÄT FÜR DAS EXHALIERTE CO (COE)	45
ABB. 17:	BERECHNUNG DES ALVEOLÄREN NO NACH DEM LINEAREN MODELL [77]. DIE STEIGUNG DER GERADEN ENTSpricht NO _{ALV} IN PPB. DER WERT FÜR NO _{BRO} BEI 50 ML/S WIRD NICHT MIT EINBEZOGEN, DA DER DEN FÜR DIE BERECHNUNG ERFORDERTEN MODELLANNAHMEN NICHT GENÜGT	48
ABB. 18:	DARSTELLUNG DER ATEMSCHLEIFE (A), DES SHUTTER-MANÖVERS(B) UND DES FORCIERTEN MANÖVERS (C) IM BODYPLETHYSMOGRAPHEN	51
ABB. 19:	TRANSPORT-BOX FÜR MIKROWELL-PLATTEN	55
ABB. 20:	BEISPIEL DER BESTIMMUNG DES H ₂ O ₂ -GEHALTES IM ATEMKONDENSAT; PROBAND DKEBET15.0	55

ABB. 21: BIO-PLEX IMMUNASSAY [107]	57
ABB. 22: LABYRINTH-TEST. DER PROBAND MUSSTE DEN ROTEN PUNKT ANKLICKEN UND VOM START ZUM ZIEL ZIEHEN	62
ABB. 23: DOKUMENTATIONS-LAPTOP MIT EINGABEBEFEHLEN. DER GRÜNE UND ROTE PUNKT BEZEICHNEN BEGINN UND ENDE DER JEWEILIGEN PROBANDENAKTION	66
ABB. 24: SITZPLATZ DES PROBANDEN MIT ANSAUGSCHLAUCH FÜR DIE ULTRAFEINPARTIKELMESSUNG, SONDEN FÜR DAS KLIMAMONITORING UND MESSGERÄT FÜR PARTIKEL IM μM -BEREICH (GRIMM 1.108).....	67
ABB. 25: VERLAUF VON RELATIVER LUFTFEUCHTE UND TEMPERATUR WÄHREND DER AUFENTHALTSDAUER BEI DEN HIGH- (LINKS) UND DEN LOW-LEVEL-EXPOSITION (RECHTS).....	68
ABB. 26: EXPOSITIONSPARAMETER M DER HIGH-LEVEL-EXPOSITIONEN. DER 90 %-KONFIDENZBEREICH IST GEKENNZEICHNET	69
ABB. 27: BOXCHART-DIAGRAMM DER EXPOSITIONSPARAMETER M DER HIGH-LEVEL-EXPOSITIONEN (VGL. ABB. 26).....	69
ABB. 28: PLATEAUPARAMETER M_p DER HIGH-LEVEL-EXPOSITIONEN. DER 90 %-KONFIDENZBEREICH IST GEKENNZEICHNET.....	70
ABB. 29: BOXCHART-DIAGRAMM DER PLATEAUPARAMETER M_p DER HIGH-LEVEL-EXPOSITIONEN. (VGL. ABB. 28).....	71
ABB. 30: EXPOSITIONSPARAMETER M DER LOW-LEVEL-EXPOSITIONEN. DER MITTELWERT IST GEKENNZEICHNET.....	72
ABB. 31: PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG WÄHREND DER AUFENTHALTSDAUER, DIE ZEITPUNKTE (5 MIN, 40 MIN UND 75 MIN NACH DRUCKBEGINN) ZUR AUSWERTUNG VON GRÖßENSPEKTREN (VGL. ABB. 32) SIND MARKIERT	73
ABB. 32: PARTIKELGRÖßENVERTEILUNGEN ALLER HIGH-LEVEL-EXPOSITIONEN ZU DEN IN ABB. 31 ANGEZEIGTEN ZEITPUNKTEN (5 MIN (A), 40 MIN (B) UND 75 MIN (C) NACH DRUCKBEGINN). ROTE LINIEN ZEIGEN GEMITTELTE GRÖßENSPEKTREN.....	73
ABB. 33: BERECHNETE MITTELWERTE DER PM_{10} - UND $\text{PM}_{2,5}$ -MASSENKONZENTRATIONEN WÄHREND DER AUFENTHALTSDAUER BEI HIGH-EMITTER (HE)- UND LOW-LEVEL (LE)-EXPOSITIONEN	74
ABB. 34: LAGE DER MESSPUNKTE ZUR CHARAKTERISIERUNG DER RÄUMLICHEN VARIATION DES AEROSOLS. MP 6 WAR DIE MESSPOSITION BEI DEN EXPOSITIONEN	75
ABB. 35: NORMIERTE PARTIKELGRÖßENSPEKTREN AN DEN IN ABB. 22 GEKENNZEICHNETEN MESSPUNKTEN. AUFGETRAGEN IST DIE PARTIKELGRÖßE ÜBER DER DAUER DER DRUCKERAKTIVITÄT (30 MIN). DIE ELLIPSEN MARKIEREN KLEINE UNTERSCHIEDE IN DEN SPEKTREN	76
ABB. 36: ÜBERSICHT DER GENANNTEN VORERKRANKUNGEN IN % DER GRUPPENTEILNEHMER; S: SKELETTERKRANKUNG; R: HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN, EKG-VERÄNDERUNGEN; B: HYPERTONIE; H: HAUTERKRANKUNG; T: ÜBERSTANDENE TUMORERKRANKUNG; N: NASENNEBENHÖHLENERKRANKUNG; HT: HYPOTHYREOSE; M: MIGRÄNE; HÄ: HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNG; L: LUNGENERKRANKUNG (OHNE ASTHMA); A: ANDERE	78
ABB. 37: GESAMTERKRANKUNGSKOMPLEXE UND VORHANDENSEIN VON ALLERGIEN (OHNE SEPARATE ZÄHLUNG EINZELNER ALLERGIEMANIFESTATIONEN), DARGESTELLT ALS ANTEIL AN DER JEWEILIGEN GRUPPE	79
ABB. 38: RAUCHERANAMNESE DER VERSCHIEDENEN PROBANDENGRUPPEN. *: DER PARTNER EINES TEILNEHMERS AUS DER GRUPPE DER BETROFFENEN RAUCHTE E-ZIGARETTE	80
ABB. 39: SELBSTBERICHTETE BESCHWERDEN DER BETROFFENEN; PROZENTUALER ANTEIL DER	

GRUPPENTEILNEHMER; MEHRFACHNENNUNGEN WAREN HÄUFIG	81
ABB. 40: AUSGANGSWERTE VON COE DER EINZELNEN PROBANDEN BEI DEN DREI VISITEN.....	83
ABB. 41: VORHER-NACHHER-VERGLEICH DER COE-WERTE BEI DEN DREI VISITEN.....	84
ABB. 42: VORHER-NACHHER-VERGLEICH VON NO _{ALV} UND NO _{BRO} DER LE- UND HE-VISITE	85
ABB. 43: FORCIERTES EINSEKUNDENVOLUMEN IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN.....	86
ABB. 44: FORCIERTE VITALKAPAZITÄT IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN.....	87
ABB. 45: INTRATHORAKALES GASVOLUMEN IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN.....	87
ABB. 46: SPEZIFISCHER ATEMWEGSWIDERSTAND IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN	88
ABB. 47: BOXPLOT DER AUSGANGSWERTE FÜR SR _{TOT} . DIE BALKEN KENNZEICHNEN DEN MEDIAN, BOXEN DIE VARIANZ, WHISKERS DEN 1,5-FACHEN INTERQUARTILSABSTAND BZW. MINIMA UND MAXIMA UND PUNKTE AUSREIßER.	89
ABB. 48: DIFFUSIONSKAPAZITÄT FÜR NO IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN.....	91
ABB. 49: DIFFUSIONSKAPAZITÄT FÜR NO, KORRIGIERT FÜR ALVEOLARVOLUMEN, IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN	92
ABB. 50: DIFFUSIONSKAPAZITÄT FÜR CO IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN	92
ABB. 51: DIFFUSIONSKAPAZITÄT FÜR CO, KORRIGIERT FÜR ALVEOLARVOLUMEN, IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN	93
ABB. 52: ALVEOLARVOLUMEN IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN	93
ABB. 53: ECP-KONZENTRATIONEN IM VORHER-NACHHER-VERGLEICH DER EXPOSITIONEN	95
ABB. 54: GESAMT-IGE-KONZENTRATIONEN IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN	96
ABB. 55: ERGEBNISSE BEI 5 TESTPERSONEN, VON DENEN ZUR KONTROLLE ZWEIMAL AM SELBEN TAG ATEMKONDENSAT GESAMMELT UND AUF DEN GEHALT VON H ₂ O ₂ UNTERSUCHT WURDE	98
ABB. 56: H ₂ O ₂ -KONZENTRATIONEN IM ATEMKONDENSAT IM VERGLEICH DER EXPOSITIONEN	99
ABB. 57: SERUM UND NASALES IL-6 IM VERGLEICH DER EXPOSITION	100
ABB. 58: CHEMISCHE GERUCHSENSITIVITÄT UND AFFEKTIVITÄT IN DEN PROBANDENGRUPPEN	144
ABB. 59: ANZAHL DER PERSONEN IN DEN PROBANDENGRUPPEN, DIE DAS KRITERIUM FÜR SMCS ERFÜLLEN	145
ABB. 60: ANZAHL DER PERSONEN IN DEN PROBANDENGRUPPEN, DIE IM OBERSTEN QUARTIL DER CAUS-SKALA ALS KRITERIUM FÜR SMCS LAGEN	146
ABB. 61: ANZAHL DER PERSONEN IN DEN PROBANDENGRUPPEN, DIE SICH IM OBERSTEN QUARTIL DER PANAS-SKALA FÜR NEGATIVE AFFEKTIVITÄT BEFANDEN	147
ABB. 62: ANZAHL DER PERSONEN IN DEN HYP-GRUPPEN, DIE DAS KRITERIUM FÜR SMCS ERFÜLLTEN	148
ABB. 63: ANZAHL DER PERSONEN IN DEN HYP-GRUPPEN, DIE IM OBERSTEN QUARTIL DER CAUS-SKALA ALS KRITERIUM FÜR SMCS LAGEN	149
ABB. 64: ANZAHL DER PERSONEN IN DEN HYP-GRUPPEN, DIE SICH IM OBERSTEN QUARTIL DER PANAS-SKALA FÜR NEGATIVE AFFEKTIVITÄT BEFANDEN	150
ABB. 65: VERBLINDUNGSTEST: EFFEKTE DER EXPOSITIONSREIHENFOLGE AUF DIE WAHRNEHMUNG DER GERUCHSSTÄRKE	151
ABB. 66: VERBLINDUNGSTEST: EFFEKTE DER EXPOSITIONSREIHENFOLGE AUF DIE WAHRNEHMUNG DER GERUCHSBELÄSTIGUNG	151

ABB. 67: VERBLINDUNGSTEST: EFFEKTE DER EXPOSITIONSREIHENFOLGE AUF DIE WAHRNEHMUNG DER BELÄSTIGUNG DURCH DEN DRUCKVORGANG	152
ABB. 68: WAHRNEHMUNG DER EXPOSITION IN DEN PROBANDENGRUPPEN UNABHÄNGIG VON DER JEWEILIGEN EXPOSITION	154
ABB. 69: WAHRNEHMUNG DER EXPOSITION AUFGESCHLÜSSELT NACH EMITTERBEDINGUNG	156
ABB. 70: EFFEKTE VON PROBANDENGRUPPE UND EMITTERBEDINGUNG AUF DAS WOHLBEFINDEN IN DER KAMMER	157
ABB. 71: EFFEKTE VON PROBANDENGRUPPE UND EMITTERBEDINGUNG AUF GERUCHSSTÄRKE IN DER KAMMER	158
ABB. 72: EFFEKTE VON PROBANDENGRUPPE UND EMITTERBEDINGUNG AUF GERUCHSBELÄSTIGUNG IN DER KAMMER	158
ABB. 73: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR ATMUNGSSYMPTOME (THEORETISCHER MAXIMALWERT 100)	167
ABB. 74: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR ALLGEMEINSYMPTOME (THEORETISCHER MAXIMALWERT 100)	167
ABB. 75: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR HAUTSYMPTOME (THEORETISCHER MAXIMALWERT 100)	168
ABB. 76: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR AUGENSYMPTOME (THEORETISCHER MAXIMALWERT 100)	169
ABB. 77: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR GESAMTSYMPTOME (THEORETISCHER MAXIMALWERT 100)	170
ABB. 78: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR GESAMTSYMPTOME (THEORETISCHER MAXIMALWERT 100)	174
ABB. 79: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR DIE KONZENTRATIONSLEISTUNG	178
ABB. 80: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR DIE KURZZEITGEDÄCHTNISLEISTUNG	183
ABB. 81: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR DIE ANZAHL DER GELÖSTEN LABYRINTHE.....	184
ABB. 82: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR DIE PSYCHOMOTORISCHE GESCHWINDIGKEIT	185
ABB. 83: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR DIE PSYCHOMOTORISCHE FLÜSSIGKEIT	185
ABB. 84: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR DIE PSYCHOMOTORISCHE GENAUIGKEIT.....	186
ABB. 85: DARSTELLUNG DES DREIFAKTORIELLEN DESIGNS FÜR DIE LÖSUNG DER LABYRINTHE IN DEN GRUPPEN HYP/NHYP	192
ABB. 86: SUBJEKTIVE SYMPTOME (UNABHÄNGIG VON EMITTERBEDINGUNG) IN DEN PROBANDENGRUPPEN VOR UND NACH DER EXPOSITION	194
ABB. 87: SUBJEKTIVE SYMPTOME (UNABHÄNGIG VON PROBANDENGRUPPEN) GEMÄß EMITTERBEDINGUNGEN VOR UND NACH EXPOSITION	196
ABB. 88: SUBJEKTIVE SYMPTOME (UNABHÄNGIG VON EMITTERBEDINGUNG) IN GRUPPEN MIT UND OHNE BRONCHIALE(R) HYPERREAGIBILITÄT VOR UND NACH EXPOSITION	198

ABB. 89: KOGNITIVE LEISTUNGSTESTS (UNABHÄNGIG VON EMITTERBEDINGUNG) IN DEN PROBANDENGRUPPEN VOR UND NACH EXPOSITION	200
ABB. 90: KOGNITIVE LEISTUNGSTESTS (UNABHÄNGIG VON PROBANDENGRUPPE) GEMÄß EMITTERBEDINGUNG VOR UND NACH EXPOSITION	202
ABB. 91: KOGNITIVE LEISTUNGSTESTS (UNABHÄNGIG VON EMITTERBEDINGUNG) IN GRUPPEN MIT UND OHNE BRONCHIALE(R) HYPERREAGIBILITÄT VOR UND NACH EXPOSITION	204

9. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	ZEITMITTELWERTE DER ANZAHLKONZENTRATIONEN FÜR PARTIKEL ZWISCHEN 10 UND 1000 NM DURCHMESSER IN 30 BÜRO- UND VERWALTUNGSRÄUMEN UNTERSCHIEDLICHER GRÖÖE (AUS: [23])	12
TABELLE 2:	PER ₁₀ -WERTE DER FÜR DIE EXPOSITIONEN AUSGEWÄHLTEN LASERDRUCKER	24
TABELLE 3:	ÜBERSICHT DER IN LASERDRUCKERAEROSOLEN NACHGEWIESENEN ELEMENTE UND VERBINDUNGEN	26
TABELLE 4:	PARAMETER DER VERWENDETEN AEROSOLMESSGERÄTE	29
TABELLE 1:	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITEREN DER PROBANDEN	42
TABELLE 6:	ANTHROPOMETRISCHE DATEN DER PROBANDEN	43
TABELLE 7:	ABLAUF DER BEIDEN EXPOSITIONEN GEGENÜBER DEN LASERDRUCKEREMMISSIONEN	65
TABELLE 8:	STATISTISCHE ANGABEN ZU DEN HIGH-LEVEL EXPOSITIONEN	71
TABELLE 9:	STATISTISCHE ANGABEN ZU DEN LOW-LEVEL EXPOSITIONEN	72
TABELLE 10:	ÜBERSICHT IN HINSICHT AUF DEN DRUCKERKONTAKT DER PROBANDEN	80
TABELLE 11:	ERGEBNISSE FÜR ECP IN DEN EINZELNEN GRUPPEN	95
TABELLE 12:	ERGEBNISSE FÜR GESAMT-IGE IN DEN EINZELNEN GRUPPEN	96
TABELLE 13:	ERGEBNISSE FÜR H ₂ O ₂ IM ATEMKONDENSAT FÜR DIE EINZELNEN GRUPPEN	98
TABELLE 14:	PHYSIOLOGISCHE KONZENTRATIONEN VON ZYTOKINEN IM SERUM [138]	101
TABELLE 15:	GESAMTGRUPPE SOWIE EINZELGRUPPEN IM VORHER-NACHHER-VERGLEICH	102
TABELLE 16:	PROZENTUALE ÄNDERUNGEN AUSGEWÄHLTER MESSGRÖÖEN	110
TABELLE 17:	GRUPPENVERGLEICHE DER DELTA-WERTE (VORHER-NACHHER)	110
TABELLE 18:	CHEMISCHE GERUCHSSENSITIVITÄT UND AFFEKTIVITÄT IN DEN PROBANDENGRUPPEN	143
TABELLE 19:	CHEMISCHE GERUCHSSENSITIVITÄT UND AFFEKTIVITÄT IN DEN GRUPPEN MIT UND OHNE BRONCHIALE(R) HYPERREAGIBILITÄT	148
TABELLE 20:	WAHRNEHMUNG DER EXPOSITION UNABHÄNGIG VON DER JEWEILIGEN EXPOSITION	153
TABELLE 21:	WAHRNEHMUNG DER EXPOSITION IN DEN GRUPPEN MIT UND OHNE BRONCHIALE(R) HYPERREAGIBILITÄT UNABHÄNGIG VON DER JEWEILIGEN EXPOSITION	155
TABELLE 22:	WAHRNEHMUNG DER EXPOSITION NACH EMITTERBEDINGUNG	155
TABELLE 23:	NICHTPARAMETRISCHE PRÜFUNG DES ZWEIFAKTORIELLEN DESIGNS ZUR WAHRNEHMUNG DER EXPOSITION	160
TABELLE 24:	ERGEBNISSE ZU BERICHTETEN SYMPTOMEN (2 X 3 X 2 FAKTORIELLES DESIGN MIT MESSWIEDERHOLUNG)	163
TABELLE 25:	VERÄNDERUNGEN IN DEN BERICHTETEN SYMPTOMEN IN DEN PROBANDENGRUPPEN	165
TABELLE 26:	ERGEBNISSE ZU BERICHTETEN SYMPTOMEN (PROBANDENGRUPPEN, NICHT PARAMETRISCHE PRÜFUNG EINFACHER HAUPTEFFEKTE)	166
TABELLE 27:	ERGEBNISSE ZU BERICHTETEN SYMPTOMEN (2 X 2 X 2 FAKTORIELLES DESIGN MIT MESSWIEDERHOLUNG)	171
TABELLE 28:	VERÄNDERUNGEN IN DEN BERICHTETEN SYMPTOMEN IN DEN HYP GRUPPEN	172

TABELLE 29:	ERGEBNISSE ZU BERICHTETEN SYMPTOMEN (BRONCHIALE HYPERREAGIBILITÄTS-GRUPPEN, NICHT PARAMETRISCHE PRÜFUNG EINFACHER HAUPTEFFEKTE)	173
TABELLE 30:	ERGEBNISSE ZU KOGNITIVEN LEISTUNGSTESTS (2 X 3 X 2 FAKTORIELLES DESIGN MIT MESSWIEDERHOLUNG)	179
TABELLE 31:	VERÄNDERUNGEN DER KOGNITIVEN LEISTUNG IN DEN PROBANDENGRUPPEN	180
TABELLE 32:	ERGEBNISSE ZU KOGNITIVEN LEISTUNGSTESTS (NICHT PARAMETRISCHE PRÜFUNG, EINFACHE HAUPTEFFEKTE)	181
TABELLE 33:	ERGEBNISSE ZU KOGNITIVEN LEISTUNGSTESTS (2 X 2 X 2 FAKTORIELLES DESIGN MIT MESSWIEDERHOLUNG)	188
TABELLE 34:	VERÄNDERUNG DER KOGNITIVEN LEISTUNG IN DEN HYP-GRUPPEN	189
TABELLE 35:	ERGEBNISSE ZU KOGNITIVEN LEISTUNGSTESTS (NICHT PARAMETRISCHE PRÜFUNG, EINFACHE HAUPTEFFEKTE, BRONCHIALE HYPERREAGIBILITÄTS-GRUPPEN)	190
TABELLE 36:	SUBJEKTIVE SYMPTOME (UNABHÄNGIG VON EXPOSITION) IN DEN PROBANDENGRUPPEN VOR UND NACH EXPOSITION	193
TABELLE 37:	SUBJEKTIVE SYMPTOME (UNABHÄNGIG VON PROBANDENGRUPPEN) FÜR EMITTERBEDINGUNGEN VOR UND NACH DER EXPOSITION	195
TABELLE 38:	SUBJEKTIVE SYMPTOME (UNABHÄNGIG VON EMITTERBEDINGUNG) IN GRUPPEN MIT UND OHNE BRONCHIALE(R) HYPERREAGIBILITÄT VOR UND NACH EXPOSITION	197
TABELLE 39:	KOGNITIVE LEISTUNGSTESTS (UNABHÄNGIG VON EMITTERBEDINGUNG) IN DEN PROBANDENGRUPPEN VOR UND NACH EXPOSITION	199
TABELLE 40:	KOGNITIVE LEISTUNGSTESTS (UNABHÄNGIG VON PROBANDENGRUPPE) FÜR EMITTERBEDINGUNG VOR UND NACH EXPOSITION	201
TABELLE 41:	KOGNITIVE LEISTUNGSTESTS (UNABHÄNGIG VON EMITTERBEDINGUNG) IN GRUPPEN MIT UND OHNE BRONCHIALE(R) HYPERREAGIBILITÄT VOR UND NACH EXPOSITION	203

10. Literaturverzeichnis

1. Tietjen G.E., et al., Headache symptoms and indoor environmental parameters: Results from the EPA BASE study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2012. 15(5): p. 95-99.
2. Zhang, X., et al., Dampness and moulds in workplace buildings: associations with incidence and remission of sick building syndrome (SBS) and biomarkers of inflammation in a 10 year follow-up study. *Sci total Environ*, 2012. 430: p. 75-81.
3. Burge, P.S., Sick building syndrome. *Occupational and Environmental Medicine*, 2004. 61(2): p. 185-190.
4. Que, Z.-L., et al., Assessment on emission of volatile organic compounds and formaldehyde from building materials. *Composites Part B: Engineering*, 2013. 49: p. 36-42.
5. Tearle, P., The sick building syndrome. *Commun Dis Public Health*, 1999. (4): p. 303-304.
6. Wargocki, P., et al., Perceived air quality, sick building syndrome (SBS) symptoms and productivity in an office with two different pollution loads. *Indoor Air*, 1999. 9(3): p. 165-179.
7. Yoshida, T., et al., [Clinical findings of the patients with sick building syndrome and the results of environmental measurement]. *Journal of Occupational Health*, 2011. 53(2): p. 25-32.
8. Joshi, S., The sick building syndrome. *Indian J Occup Environ Med*, 2008. 12: p. 61-64.
9. IFA Report 1/2013 Grenzwerteliste 2013, Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV): Berlin.
10. Air Quality Guidelines: Global Update 2005: Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide. World Health Organization.
11. Epstein, Y., [Sick building syndrome]. *Harefuah*, 2008. 147(7): p. 607-608.
12. Kinman, G. and M. Griffin, Psychosocial factors and gender as predictors of symptoms associated with sick building syndrome. *Stress and Health*, 2008. 24(2): p. 165-171.
13. Runeson, R., et al., Personal and psychosocial factors and symptoms compatible with sick building syndrome in the Swedish workforce. *Indoor Air*, 2006. 16(6): p. 445-453.
14. Edvardsson, B., et al., Coping and self-image in patients with symptoms attributed to indoor environment. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 2013. 68(3): p. 145-152.
15. Karjalainen, S., Thermal comfort and gender: a literature review. *Indoor Air*, 2012. 22(2): p. 96-109.

16. Sahlberg, B., et al., Onset of mucosal, dermal, and general symptoms in relation to biomarkers and exposures in the dwelling: a cohort study from 1992 to 2002. *Indoor Air*, 2012. 22(4): p. 331-338.
17. Edvardsson, B., et al., Medical and social prognoses of non-specific building-related symptoms (Sick Building Syndrome): a follow-up study of patients previously referred to hospital. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2008. 81(7): p. 805-812.
18. Barthel, M, et al., Erfassung der Zahl feiner und ultrafeiner Partikel aus Bürogeräten während der Druckphase zur Entwicklung eines Prüfverfahrens für das Umweltzeichen Blauer Engel für Bürogeräte mit Druckfunktion, in UBA-Texte 74/2013.
19. Barthel, M., et al., XRF-Analysis of fine and ultrafine particles emitted from laser printing devices. *Environmental Science and Technology*, 2011. 45(18): p. 7819-7825.
20. Seeger, S., Time- and size-resolved characterisation of particle emissions from office machines. *Healthy Buildings Conference*, 2006: Lisbon. p. 447-450.
21. Weichenthal, S., Dufresne, A. and Infante-Rivard, C., Indoor ultrafine particles and childhood asthma: exploring a potential public health concern. *Indoor Air*, 2007. 17(2): p. 81-91.
22. Wensing M, et al., Ultra-fine particles release from ardcopy devices: Sources, real-room measurements and efficiency of filter accessories. *Science of The Total Environment*, 2008. 407(1): p. 418-427.
23. Afshari, A., U. Matson, and L.E. Ekberg, Characterization of indoor sources of fine and ultrafine particles: a study conducted in a full-scale chamber. *Indoor Air*, 2005. 15(2): p. 141-150.
24. Link, G., et al., Feinstaubbelastungen und deren gesundheitliche Wirkungen bei Kindern. Programm Lebensgrundlage Umwelt und ihre Sicherung (BWPLUS). 2004. Forschungsbericht FKZ (<http://bwplus.fzk.de/berichte/ZBer/2004/ZBerbwb21007.pdf>)
25. Mersch-Sundermann, V., Evaluierung möglicher Beziehungen zwischen Emissionen aus Büromaschinen, insbesondere aus Fotokopieren und Laserdruckern, und Gesundheitsbeeinträchtigungen bzw. Gesundheitsschäden bei exponierten Büroangestellten. 2008. UFO-Plan FKZ 705 62 449, BFR.
26. Morawska L, H.C., Hitchins J, Mengersen K, Gilbert D, Characteristics of particle number and mass concentrations in residential houses in Brisbane, Australia. *Atmospheric Environment*, 2003. 37(30): p. 4195-4203.
27. Fromme H, et al., Particulate matter in the indoor air of classrooms—exploratory results from Munich and surrounding area. *Atmospheric Environment*, 2007. 41(4): p. 854-866.

28. Morawska L, et al., Nanoparticles from Printer Emissions in Workplace Environments. 2011, Safe Work Australia.
29. Rödelsperger K., B.B., Podhorsky S., Schneider J., Abschlussbericht zum Projekt F 2075 „Charakterisierung ultrafeiner Teilchen für den Arbeitsschutz – Teil 2“. 2009. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
30. Wichmann H. E., H.J., Peters A, Gesundheitliche Wirkungen von Feinstaub, in Fortschritte in der Umweltmedizin, Wichmann H. E. and F.F.H. Schlipkötter H. W., Editors. 2002. Ecomed-Verlag.
31. Wichmann, HE., Epidemiologie ultrafeiner Teilchen, BIA-Report, Editor. 2003. HVBG, St. Augustin: p. 53-86.
32. Abt E, et al., Characterization of Indoor Particle Sources: A Study Conducted in the Boston Area Environmental Health Perspectives, 2000. 108(1).
33. Ibald-Mulli, A, et al., Epidemiological Evidence on Health Effects of Ultrafine Particles. Journal of Aerosol Medicine, 2002. 15(2): p. 189-201.
34. Brook, R.D., et al., Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010. 121(21): p. 2331-2378.
35. Politis, M, Pilinis, C, Lekkas, TD, Ultrafine particles (UFP) and Health effects dangerous like no other PM? Review and Analysis. Global NEST Journal, 2008. 10(3): p. 439-452.
36. Wittczak, T., et al., Occupational asthma and allergic rhinitis due to xerographic toner. Allergy, 2003. 58(9): p. 957.
37. Gallardo, M., et al., Siderosilicosis due to photocopier toner dust. Lancet, 1994. 344: p. 412-3.
38. Armbruster, C., G. Dekan, and A. Hovorka, Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopier toner dust. Lancet, 1996. 348: p. 690.
39. Armbruster, C., G. Dekan, and A. Hovorka, Photocopier toner dust and lung disease. The Lancet, 1996. 348: p. 1518-1519.
40. Khatri, M., et al., Nanoparticles from photocopiers induce oxidative stress and upper respiratory tract inflammation in healthy volunteers. Nanotoxicology, 2013. 7(5): p. 1014-1027.
41. Khatri, M., et al., Toxicological effects of PM0.25-2.0 particles collected from a photocopy center in three human cell lines. Inhal Toxicol, 2013. 25(11): p. 621-32.
42. Mersch-Sundermann, V., et al., Effect of laser printer emission exposure on human health—Investigation of six patients including ESR measurements. Toxicology Letters, 2011. 205: p. 223.

43. 3sat, Krebs aus dem Drucker - Mediziner befürchten Schaden durch Tonerstaub, in nano. 2010.
44. Krull, D., Gefährlicher Feinstaub aus Laserdruckern, in NDR Markt. 2013.
45. Rögner, W., "Krankheitsrisiko Laserdrucker - Toner im Tumor" in Süddeutsche Zeitung. 2010.
46. Doebele, K., Justizministerium lässt 4033 Drucker verschrotten, in Hannoversche Allgemeine. 2012: Hannover.
47. Barthel, M., et al., Partikelemissionen aus Laserdruckern – Aktueller Sachstand, in UMID. Umwelt und Mensch – Informationsdienst. 2012. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Robert Koch-Institut (RKI), Umweltbundesamt (UBA).
48. Gerber, T., Risikovermeidung - Gesundheitsgefahren durch Laserdrucker bannen, in c't magazin. 2013.
49. <https://www.nano-control.de>. 2013 [08.06.2013].
50. Herr, C., Wiesmüller, G und Twardella D., eds. Umweltmedizinische Relevanz von Gerüchen in der Umwelt. Umweltmedizin - Hygiene - Arbeitsmedizin. Vol. 18. 2013. p. 9-13.
51. Molhave, L., et al., Interaction between ozone and airborne particulate matter in office air. Indoor Air, 2005. 15(6): p. 383-392.
52. Papo, D., et al., Chemosensory function and psychological profile in patients with multiple chemical sensitivity: comparison with odour-sensitive and asymptomatic controls. J Psychosom Res, 2006. 60(2): p. 199-209.
53. Sucker, K., R. Both, and G. Winneke, Review of adverse health effects of odours in field studies. Water Sci Technol, 2009. 59(7): p. 1281-1289.
54. Eis, D., et al., The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS). Int J Hyg Environ Health, 2008. 211: p. 658-681.
55. Luszpinski, M.-A., Biologische Effekte gegenüber Nanopartikeln bei Benutzung handelsüblicher Drucker. 2012, Dissertation LMU: München.
56. Herr, C.E., et al., Assessment of somatic complaints in environmental health. Int J Hyg Environ Health, 2009. 212 (1): p. 27-36.
57. Dalton, P., Cognitive influences on health symptoms from acute chemical exposure. Health Psychol, 1999. 18(6): p. 579-590.
58. Dalton, P.H. and C. Jaen, Responses to odors in occupational environments. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. 10(2): p. 127-132.
59. Gminski, R., Mersch-Sundermann V., Gesundheitliche Bewertung der Exposition gegenüber Tonerstäuben und gegenüber Emissionen aus Laserdruckern und Kopiergeräten - aktueller Erkenntnisstand. Umweltmedizin in Forschung und Praxis, 2006. 11(5): p. 269-300.

60. Geiser, M., Kreyling, W., Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. *Particle and Fibre Toxicology*, 2010. 7(1): p. 2.
61. Kreyling, W.G., et al., Differences in the biokinetics of inhaled nano- versus micrometer-sized particles. *Accounts of Chemical Research*, 2012. 46(3): p. 714-722.
62. Lynch, I., Dawson, K.A., Protein-nanoparticle interactions. *Nano Today*, 2008. 3(1–2): p. 40-47.
63. Kreyling, W.G., Geiser, M., Dosimetry of inhaled nanoparticles, in *Nanoparticles in medicine and environment*, J.C. Marijnissen and L. Gradon, Editors. 2010. Springer Netherlands. p. 145-171.
64. Simkó M., et al. Nanopartikel, Freie Radikale und oxidativer Stress. 2009; verfügbar auf: <http://epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier012.pdf>.
65. Morimoto, Y., et al., Negative effect of long-term inhalation of toner on formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA in the lungs of rats in vivo. *Inhal Toxicology*, 2005. 17(13): p. 749-753.
66. Fröhlich, E., et al., Cytotoxicity of nanoparticles independent from oxidative stress. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2009. 34(4): p. 363-375.
67. Kreyling, W.G., Semmler-Behnke, M., Inhalative und orale Aufnahme und Toxikokinetik von synthetischen Nanopartikeln, in *LGL Symposium: Chancen und Risiken der Nanotechnologie: Sicherheitsforschung in Bayern*. 2010, Helmholtz Zentrum München.
68. Stampfl, A., et al., Langendorff Heart: A model system to study cardiovascular effects of engineered nanoparticles. *ACS Nano*, 2011. 5(7): p. 5345-5353.
69. Vergabegrundlage für Umweltzeichen in RAL-UZ 171, R. gGmbH, Editor. 2012: Sankt Augustin.
70. <http://www.merkur-online.de/service/gesundheit/allgemein/gefaehrlich-sind-laserdrucker-2458637.html>. [09.06.2013].
71. Josephs, L.K., et al., Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma: A longitudinal study. *American Review of Respiratory Disease*, 1989. 140(2): p. 350-357.
72. Banks, D.E., et al., Absence of hyperresponsiveness to methacholine in a worker with methylene diphenyl diisocyanate (MDI)-induced asthma. *Chest*, 1986. 89(3): p. 389-393.
73. Radomski, M.W., R.M. Palmer, and S. Moncada, Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990. 87(24): p. 10043-10047.

74. Assreuy, J., et al., Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *British Journal of Pharmacology*, 1993. 108(3): p. 833-837.
75. Palmer, R.M., et al., Induction of nitric oxide synthase in human chondrocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 1993. 193(1): p. 398-405.
76. Dwelk, RA, et al., An Official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 184: p. 602-615.
77. Tsoukias, N.M. and S.C. George, A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *Journal of Applied Physiology*, 1998. 85(2): p. 653-666.
78. Filser, L., Messung der kombinierten Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid bei Gesunden und Patienten mit Atemwegs- und Lungenerkrankungen. 2012, Dissertation LMU München.
79. Artmann, F., et al., Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis. *Atemwegs-Lungenkrankheiten*, 2009. 35(1): p. 10-17.
80. Dressel, H., et al., Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide: dependence on breath-hold time. *Chest*, 2008. 133(5): p. 1149-1154.
81. MacIntyre, N., et al., Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*, 2005. 26(4): p. 720-735.
82. ATS, Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung, in *ATS/ERS Task force: Standardisation of lung function testing*, V. Brusasco, Crapo, R. and Viegi, G., Editor. 2005: Eur Respir J. p. 720-735.
83. Mohsenifar, Z., Tashkin, D.P., Effect of carboxyhemoglobin on the single breath diffusing capacity: Derivation of an empirical correction factor. *Respiration*, 1979. 37(4): p. 185-191.
84. Zavorsky, G.S., The rise in carboxyhemoglobin from repeated pulmonary diffusing capacity tests. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2013. 186(1): p. 103-108.
85. Graham, B.L., J.T. Mink, and D.J. Cotton, Improved accuracy and precision of single-breath CO diffusing capacity measurements. *Journal of Applied Physiology*, 1981. 51(5): p. 1306-1313.
86. Graham, B.L., J.T. Mink, and D.J. Cotton, Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002. 165(11): p. 1504-1510.
87. Miller, MR, et al., Standardisation of spirometry, *European Respiratory Journal*, 2005: 26 (2) p. 319–338.

88. Nowak, D., et al., Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *European Respiratory Journal*, 1996. 9(12): p. 2541-2552.
89. Huber, H., et al., Randomisierte Doppelblindstudie (third place blinded) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Methacholin im unspezifischen bronchialen Provokationstest. *Pneumologie*, 2000. 54(3): p. 99-103.
90. Birnbaum, S., Barreiro, T.J., Methacholine challenge testing. *Chest*, 2007. 131(6): p. 1932-1935.
91. Merget, R., et al., Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respir Med*, 2009 ;103(4): p. 607-613.
92. Arbeitskreis "Bronchiale Provokationstests": Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. *Pneumologie*, 1998. 52: p. 214-220.
93. <http://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/methacholine1-21.pdf>, Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing. 1999.
94. Nieminen, M.M., et al., Methacholine bronchial challenge using a dosimeter with controlled tidal breathing. *Thorax*, 1988. 43(11): p. 896-900.
95. Horvath, I., et al., Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998. 158(4): p. 1042-1046.
96. Loukides, S., P. Bakakos, and K. Kostikas, Exhaled breath condensate: hydrogen peroxide. *Exhaled Biomarkers*, 2010(49): p. 162-172.
97. Peters, S., et al., Wasserstoffperoxid in der Ausatemluft: Eine Fehlerquelle, eine Paradoxie und ihre Auflösung, in 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 2012: Nürnberg.
98. Burdach, S., Laws, H. J., Zytokine und Zytokinantagonisten, in *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*, D. Reinhardt, Editor. 2007. Springer Berlin Heidelberg. p. 2033-2041.
99. Dinarello, C.A., Biology of interleukin 1. *The FASEB Journal*, 1988. 2(2): p. 108-115.
100. IL5 interleukin 5 (colony-stimulating factor, eosinophil) [Homo sapiens (human)] Gene ID: 3567, N.C.f.B. Information, Editor. 2013.
101. Heinrich, P.C., J.V. Castell, and T. Andus, Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical Journal*, 1990. 265(3): p. 621.
102. Tamura, T., et al., Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993. 90(24): p. 11924-11928.

103. Baggiolini, M., Clark-Lewis, I., Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS letters*, 1992. 307(1): p. 97-101.
104. Metcalf, D., The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood*, 1986. 67(2): p. 257-267.
105. Schroder, K., et al., Interferon- γ : An overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leukocyte Biology*, 2004. 75(2): p. 163-189.
106. Van Deventer, S., Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut*, 1997. 40(4): p. 443.
107. Bio-Rad Laboratories, Bio-Plex Pro assays diabetes instruction manual.
108. Schauseil, S. Kompendium Immunologie. [24.11.2013]; verfügbar unter: <http://labor-duesseldorf.de/20/immunologie.pdf>.
109. Colzman, A., et al. Lernprogramm für Immunologie. 2002 [09.12.2013]; verfügbar unter: <http://www.archetypum.net/projects/immunologie/kapitel2/fi2.html>.
110. B&SZentrallabor. Eosinophiles Kationisches Protein (ECP). [24.11.2013]; verfügbar unter: http://www.bs-lab.at/index_html?sc=10722&task=paramdetail&ID=289.
111. Brickenkamp, R., Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (9., überarbeitete und neu normierte Aufl.). 2002. Göttingen: Hogrefe.
112. Fietze, I., Strauch, J., Holzhausen, M., Glos, M., Theobald, C., Lehnkering, H., Penzel, T., Sleep quality in professional ballet dancers. *Chronobiol Int*, 2009. 26(6): p. 1249-1262.
113. Leyhe, T., et al., Increased occurrence of weaknesses in attention testing in patients with Hashimoto's thyroiditis compared to patients with other thyroid illnesses. *Psychoneuroendocrino*, 2008. 33(10): p. 1432-1436.
114. Reimann, F.M., Samson, U., Derad, I., Fuchs, M., Schiefer, B., Stange, E.F., Synergistic sedation with low-dose midazolam and propofol for colonoscopies. *Endoscopy*, 2000. 32: p. 239–244.
115. Seidl, R., Peyrl, A., Nicham, R., Hauser, E., A taurine and caffeine-containing drink stimulates cognitive performance and well-being. *Amino Acids*, 2000. 19: p. 635–642.
116. Benton, A.L., Der Benton-Test (8., überarb. Aufl.), dt. Bearbeitung von A. Benton Sivan und O. Spreen. 2009. Göttingen: Hogrefe.
117. Bobić, J., Gomzi, M., Memory and concentration efficiency in workers professionally exposed to xylene. *Stud Psychol*, 2004. 46(1): p. 65-72.
118. Messinis, L., Lyros, E., Georgiou, V., Papathanasopoulos, P., Benton Visual Retention Test performance in normal adults and acute stroke patients:

- Demographic considerations, discriminant validity, and test–retest reliability. *Clin Neuropsychol*, 2009. 23(6): p. 962-977.
119. Waldstein, S.R., et al., Non-steroidal antiinflammatory drugs, aspirin, and cognitive function in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*, 2010. 58(1): p. 38-43.
 120. Klauer, K.-J., *Handbuch Kognitives Training (2. erweiterte Auflage)*. 2001, Göttingen: Hogrefe.
 121. Ackerman, P., Cianciolo, AT, Psychomotor abilities via touch-panel testing: Measurement innovations, construct, and criterion validity. *Hum Perform*, 1999. 12(3-4): p. 231-273.
 122. Ghatan, P.H., et al., Cerebral effects of nicotine during cognition in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology*, 1998. 136(2): p. 179-189.
 123. Tirosh E., Perets-Dubrovsky S, Davidovitch M, Hocherman S. Visuomotor Tracking Related to Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol*, 2006. 21(6): p. 503-507.
 124. Kiesswetter, E., 'Multiple chemical sensitivity', the relevance of toxic, neurobiological and psychic effect mechanisms. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin* 1999. 202(2-4): p. 191-205.
 125. Watson D., Clark L., and A. Tellegen, Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 1988. 54(6): p. 1063-1070.
 126. Schnuch, A., et al., Experimental inhalation of fragrance allergens in predisposed subjects: effects on skin and airways. *Br J Dermatol*, 2010. 162(3): p. 598-606.
 127. Jerrett, M., et al., Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013. 188(5): p. 593-599.
 128. Jerrett, M., et al., Long-term ozone exposure and mortality. *New England Journal of Medicine*, 2009. 360(11): p. 1085-1095.
 129. Nitschke, L. 2013: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München. Persönliche Mitteilung.
 130. Jarvis, M.J., et al., Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *American Journal of Public Health*, 1987. 77(11): p. 1435-1438.
 131. Jordan, T., *Symptomatik und Mediatorfreisetzung nach nasaler Allergenprovokation*, Dissertation, LMU München. 2004.
 132. Pizzichini, M.M., et al., Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses. *European Respiratory Journal*, 1996: p. 449-455. Erratum in: *Eur Respir J* 1996: p. 2190.

133. Knobloch, H., Becher, G., Decker, M., Reinhold, P., Evaluation of H₂O₂ and pH in exhaled breath condensate samples: methodical and physiological aspects. *Biomarkers*, 2008. 13(3): p. 319-341.
134. Kang, C.-M., J.-S. Han, and Y. Sunwoo, Hydrogen peroxide concentrations in the ambient air of Seoul, Korea. *Atmospheric Environment*, 2002. 36(35): p. 5509-5516.
135. Claiborn, C.S. and V.P. Aneja, Measurements of atmospheric hydrogen peroxide in the gas phase and in cloud water at Mt. Mitchell, North Carolina. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, 1991. 96(D10): p. 18771-18787.
136. Ayers, G.P., et al., The annual cycle of peroxides and ozone in marine air at Cape Grim, Tasmania. *Journal of Atmospheric Chemistry*, 1996. 23(3): p. 221-252.
137. Das, M. and V.P. Aneja, Measurements and analysis of concentrations of gaseous hydrogen peroxide and related species in the rural Central Piedmont region of North Carolina. *Atmospheric Environment*, 1994. 28(15): p. 2473-2483.
138. Chapman, P., C. Reyes, and V. Gupta. Normal Physiological Levels of Human Cytokines Using Bio-Plex Pro™ Cytokine Assays. Tech note 6029 2010; verfügbar unter: http://www.bioplex.com/webroot/web/pdf/literature/Bulletin_6029.pdf.
139. Dressel, H., et al., Akute Exposition gegenüber hypobarer Hypoxie bei Bergsteigern: Einfluss auf die kombinierte Diffusionskapazität von NO und CO. *Dtsch Ges Arbeitsmed Umweltmed*, 2008. 48: p. 360-361.
140. Niggemann, B., et al., Twenty-four-hour time course of eosinophil granule proteins ECP and EPX during bronchial allergen challenges in serum of asthmatic children. *Allergy*, 1994. 49(2): p. 74-80.
141. Roquet, A., et al., Eosinophil activity markers in peripheral blood have high predictive value for bronchial hyperreactivity in patients with suspected mild asthma. *Allergy*, 1996. 51(7): p. 482-488.
142. Vatrella, A., et al., Serum eosinophil cationic protein (ECP) as a marker of disease activity and treatment efficacy in seasonal asthma. *Allergy*, 1996. 51(8): p. 547-555.
143. Stone, K.D., C. Prussin, and D.D. Metcalfe, IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2010. 125(2): p. S73-S80.
144. Vagaggini, B., et al., Airway inflammatory response to ozone in subjects with different asthma severity. *Eur Respir J*, 1999. 13(2): p. 274-80.
145. Hiltermann, J.T., et al., Ozone-induced inflammation assessed in sputum and bronchial lavage fluid from asthmatics: a new noninvasive tool in epidemiologic studies on air pollution and asthma. *Free Radic Biol Med*, 1999. 27(11-12): p. 1448-1454.

146. Kopp, M.V., et al., Upper airway inflammation in children exposed to ambient ozone and potential signs of adaptation. *Eur Respir J*, 1999. 14(4): p. 854-61.
147. Sim, T.C., et al., Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1994. 149(2): p. 339-344.
148. Agorastos, A., et al., 180. Circadian rhythmicity, variability and correlation of Interleukin-6 in plasma and cerebrospinal fluid of healthy humans. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2012. 26, Supplement 1(0): p. S50.
149. Sothorn, R.B., et al., Circadian characteristics of circulating interleukin-6 in men. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1995. 95(5): p. 1029-1035.
150. Vgontzas, A.N., et al., Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84(8): p. 2603-2607.
151. Sothorn, R.B., et al., Circadian characteristics of interleukin-6 in blood and urine of clinically healthy men. *In vivo (Athens, Greece)*, 1995. 9(4): p. 331-339.
152. Lehrer, P.M., et al., Relaxation decreases large-airway but not small-airway asthma. *Journal of Psychosomatic Research*, 1986. 30(1): p. 13-25.
153. Huntley, A., A.R. White, and E. Ernst, Relaxation therapies for asthma: a systematic review. *Thorax*, 2002. 57(2): p. 127-131.
154. Gaultier, C., et al., Circadian rhythm of serum total immunoglobulin E (IgE) in asthmatic children. *Biomedicine & pharmacotherapy= Biomédecine & pharmacothérapie*, 1987. 41(4): p. 186.
155. Casale, G., et al., Circadian rhythm of immunoglobulins in aged persons. *Age and Ageing*, 1983. 12(1): p. 81-85.
156. Nye, L., et al., A detailed investigation of circulating IgE levels in a normal population. *Clinical & Experimental Allergy*, 1975. 5(1): p. 13-24.
157. Salthouse, T., What and when of cognitive aging. *Current Directions Psychological Science*, 2004. 13(4): p. 140-144.
158. Bullinger, M., Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restor Neurol Neurosci*, 2002. 20: p. 93-101.
159. Lazarus, R.S., Psychological stress and coping in adaptation and illness. *Int J Psychiatry Med*, 1974. 5: p. 321-333.

Danksagung

Wir danken der DGUV für die finanzielle Unterstützung und allen Probanden für die Geduld und Kooperation. Ferner sind wir Frau Gisela Dietrich-Gümperlein und Herrn Stefan Peters für die sorgfältige Durchführung von Laboranalysen zu Dank verpflichtet. Darüber hinaus danken wir dem Beraterkreis der Studie für hilfreiche Anregungen bei der Konzeption der Studie sowie der Diskussion der Daten, ebenso wie Mitgliedern der IRK-Kommission des Umweltbundesamtes, insbesondere Frau Prof. Dr. Barbara Hoffmann, Düsseldorf, für produktive Kommentare bei einer internen Vorstellung der Ergebnisse. Verantwortlich für den Inhalt des Berichtes sind alleine die Projektpartner.

Die Durchführung der Expositionen, der physiologischen und biochemischen Untersuchungen sowie der psychologischen Tests war, ebenso wie die in diesem Bericht nicht näher ausgeführte Vorstudie, Gegenstand der Doktorarbeit von Frau Myriam Ehret (Dr. hum. biol.). Mit dem Einverständnis von Frau Ehret wurden Teile der Doktorarbeit (eingereicht im Mai 2014 beim Klinikum der Universität München) in den vorliegenden Bericht übernommen.