



Grenzwertfindung und Reizschwelle:

Die Lidschlussfrequenz als physiologischer Indikator für Augenreizungen durch lokale Reizstoffe

M. Schäper, E. Kiesswetter, C. van Thriel

Hintergrund

- hohe Prävalenz lokaler Reizstoffe an Arbeitsplätzen (40-50 %)
- kein valider Bioassay verfügbar (z.B. RD₅₀)
- subjektive Angaben sind konfundiert durch
 - olfaktorische Ko-Stimulation
 - Persönlichkeit
 - Erfahrung, Adaptation, ...

„objektive“ (physiologische) Methoden werden
benötigt



Sensorische Wirkungen

- Reizstoffe entfalten ihre sensorischen Wirkungen an den **Schleimhäuten der oberen Atemwege** und an den **Augen**
- physiologisch relevante Hirnnerven: KN V, IX, X & **KN I**
- verfügbare Erfassungsmethoden wurden in einer Übersichtsarbeit zusammengestellt:

Doty, R. L., Cometto-Muniz, J. E., Jalowayski, A. A., Dalton, P., Kendal-Reed, M., Hodgson, M. (2004). Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. *Crit Rev Toxicol*, 34, 85-142.



Physiologische Grundlagen

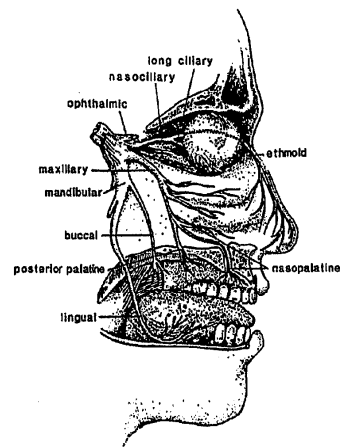
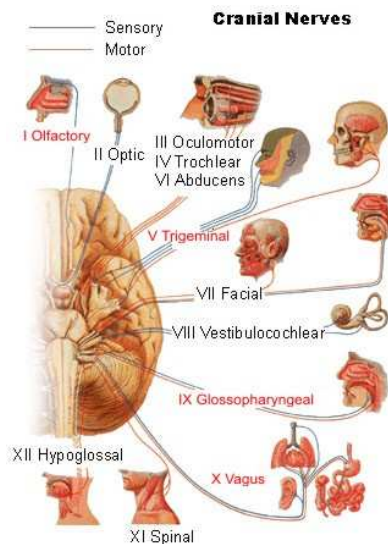


FIGURE 2. Schematic diagram of the branches of the trigeminal nerve that innervate the nasal, oral and ocular epithelia. From B. Bryant and W.L. Silver (2000) Copyright © 2000, Wiley-Liss.



Innervation

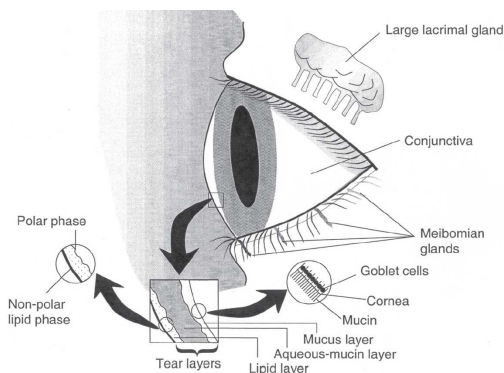
TABLE 2
Divisions and Subdivisions of the Trigeminal Nerve (Cranial Nerve V)

Major divisions	Subdivisions	Innervations
Ophthalmic nerve (sensory only)	Lachrymal	Conjunctivae, lachrymal glands, skin of part of upper eyelid
	Frontal (further subdivides into <i>supraorbital</i> and <i>supratrochlear</i> nerves)	<i>Supraorbital</i> : forehead and scalp <i>Supratrochlear</i> : part of forehead and upper eyelid
	Nasociliary	Nasal septum, mucus membrane, areas of dermis near tip of nose
Maxillary nerve (mixed sensory and motor)	Infraorbital	Skin and conjunctivae of lower eyelid, skin on side of nose, cheek, and upper lip
Mandibular nerve (mixed sensory and motor)	Anterior and posterior <i>superior alveolar</i> branches	Gums, teeth, and mucus membrane of maxillary sinus
	Sensory fibers become <i>auriculotemporal</i> , <i>lingual</i> , and <i>inferior alveolar</i> nerves	<i>Auriculotemporal</i> : parotid gland, temporo-mandibular joint, auricle, skin and fascia of scalp and temple <i>Lingual</i> : mucosa of part of tongue, floor of mouth, sublingual salivary gland <i>Inferior alveolar</i> : lower teeth

(aus Doty, R.L. et al., 2004)



Tränenfilm und Lidschluss



- Lipidschicht (Meibom-Drüsen)
- wässrige Schicht (Tränendrüse)
- Muzinschicht (Becherzellen der Bindehaut)

Der Lidschluss sorgt für eine ausreichende Verteilung der Tränenflüssigkeit auf der Bindehaut



Augenreizung: Mechanismen

- (1) Kornea enthält polymodale Nozizeptoren, die auf externe chemische Reizung reagieren (KN V, vergleichbar zu Nasenreizungen)
- (2) Ausbildung eines rissfesten Schmierfilms wird durch Reizstoffe beeinflusst, da die Stabilität des Tränenfilms beeinflusst werden kann (Austrocknung)
- (3) Konjunktivitis, Entzündungsprozesse (möglicherweise zeitlich verzögert)

Effekt: Erhöhung der Lidschlussfrequenz



Augenreizung vs. intranasale Reizung

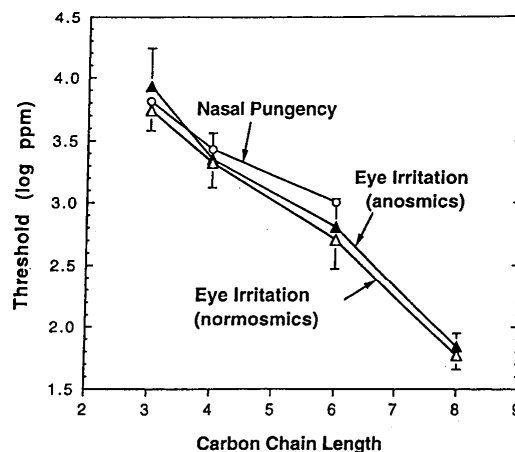


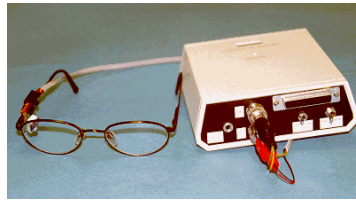
Fig. 4 Eye irritation thresholds determined in anosmics and normosmics as a function of the carbon-chain length of the *n*-alcohols. Nasal pungency thresholds obtained by hand-squeezing (in anosmics) are shown for comparison. Bars indicate standard deviations (SD)

(aus Cometto-Muniz, J.E. & Cain, W.S., 1998)

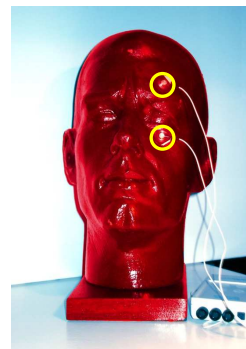
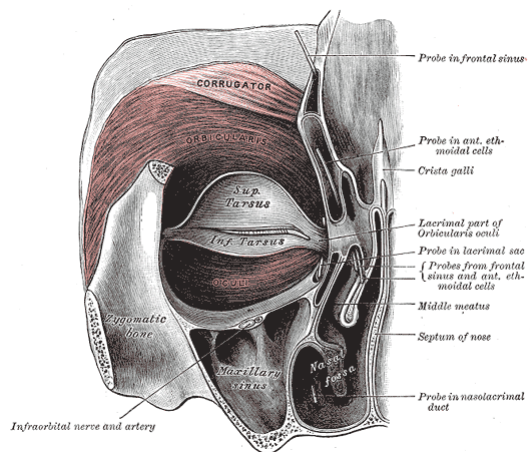


Erfassungsmethoden

- Videogestützte Analysen (Lang et al. 2008)
- Infrarot-basierte Messungen
- EMG-Erfassung und Analysen



EMG-Methode



EEG Artefaktkorrektur



EMG Signal



Ratingverfahren (SPES)



Augenreizungen:

Ermüdungen der Augen
juckende Augen
brennende Augen
Reizungen der Augen
trockene Augen
tränennde Augen
Rötungen der Augen

- (0) nicht im geringsten
- (1) kaum
- (2) etwas
- (3) ziemlich
- (4) stark
- (5) sehr stark



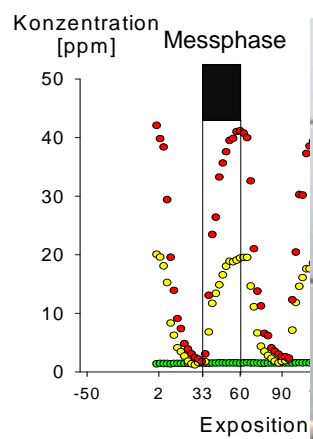
Lidschlussfrequenz als Indikator lokaler Reizwirkungen

BEISPIELE



Beispiele:

2-Ethylhexanol: Expositionsverlauf

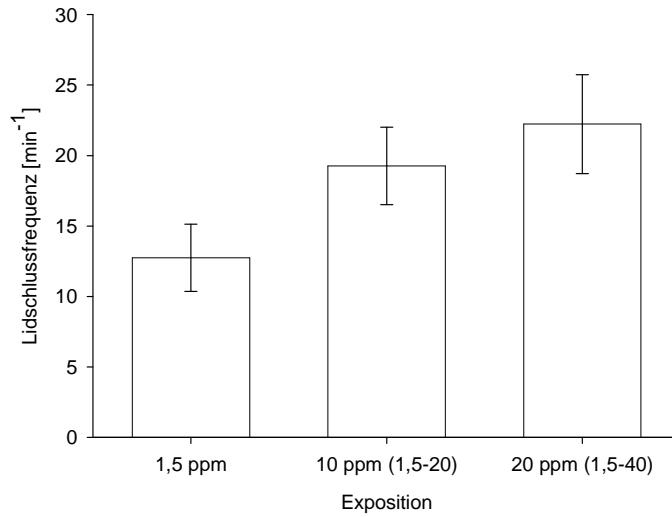


- CTWA: 1.5 ppm (CV: 2.6%)
- CTWA: 10.6 ppm (CV: 68.3%)
- CTWA: 21.9 ppm (CV: 70.7%)



Beispiele:

2-Ethylhexanol: Blinks

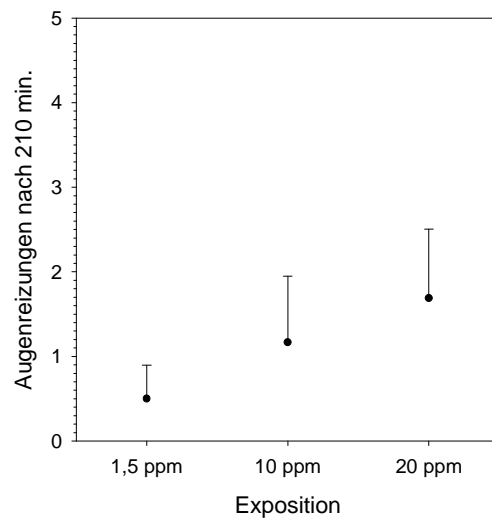


Beispiele:

2-Ethylhexanol: Ratings



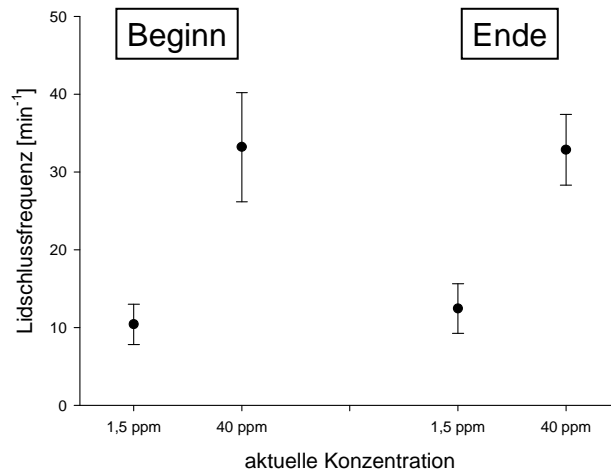
SPES-Fragebogen



Beispiele:

2-Ethylhexanol: Blinks

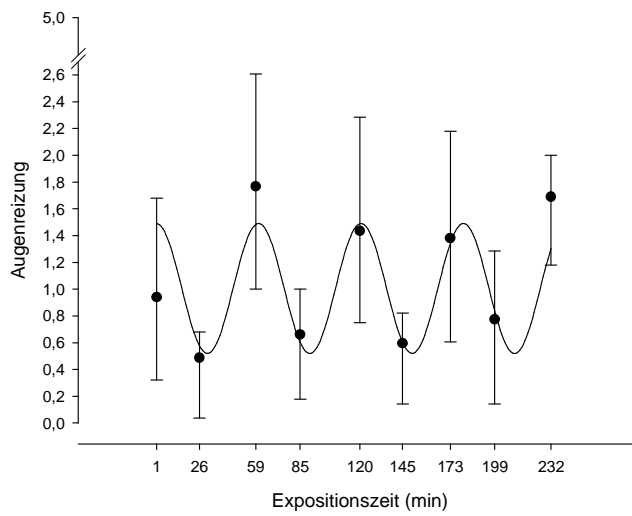
Effekt der Expositionsspitzen
2-Ethylhexanol (1,5 - 40 ppm)



Beispiele:

2-Ethylhexanol: Ratings

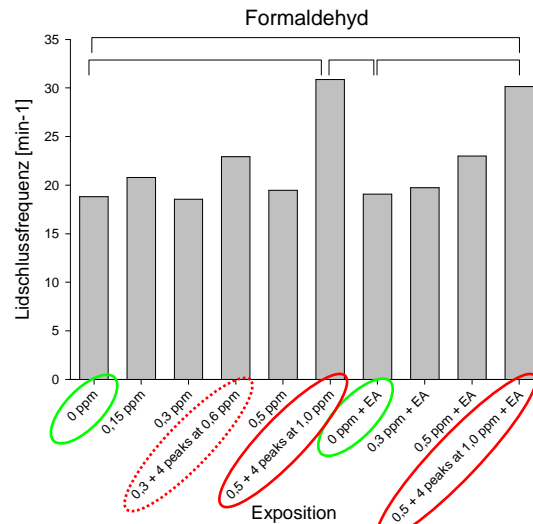
20 ppm (1.5 - 40)



SPES-Fragebogen



Beispiele: Formaldehyd: Blinks (Lang et al. 2008)



Beispiele: Formaldehyd: Ratings (Lang et al. 2008)

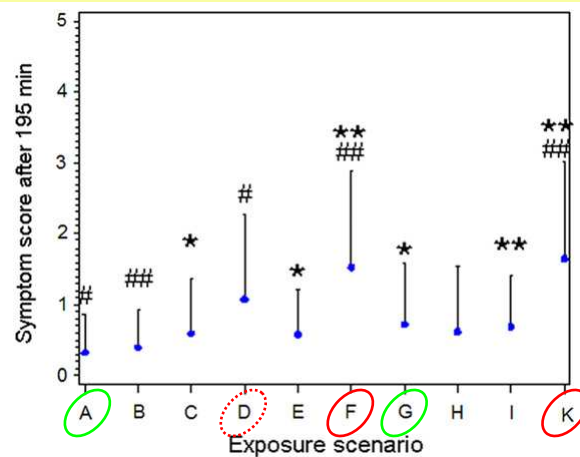
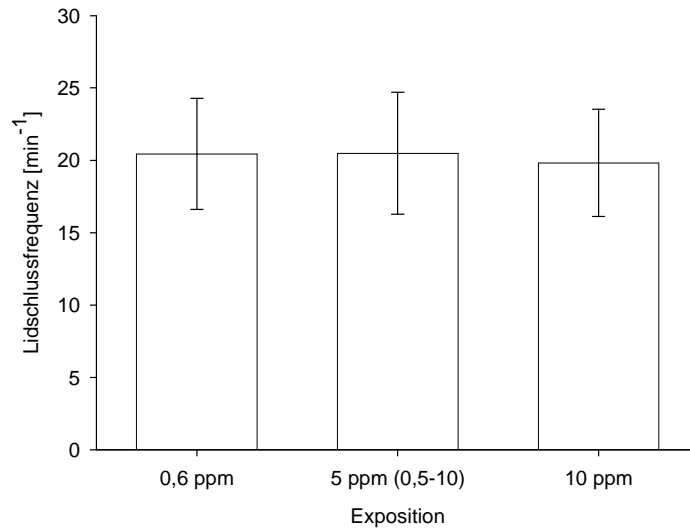


Fig. 7. Symptom score for eye irritation recorded during exposure ($t = 195$ min) to different concentrations of formaldehyde with or without ethyl acetate (EA). Results are expressed in means \pm SD. A = 0 ppm, B = 0.15 ppm, C = 0.3 ppm, D = 0.3 ppm + 4 peaks of 0.6 ppm, E = 0.5 ppm, F = 0.5 ppm + 4 peaks of 1.0 ppm, G = 0 ppm + EA, H = 0.3 ppm + EA, I = 0.5 ppm + EA, K = 0.5 ppm + 4 peaks of 1.0 ppm + EA. Statistics: repeated measures ANOVA with contrasts; * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared to 0 ppm; # $p < 0.05$ and ## $p < 0.01$ compared to 0 ppm + EA.



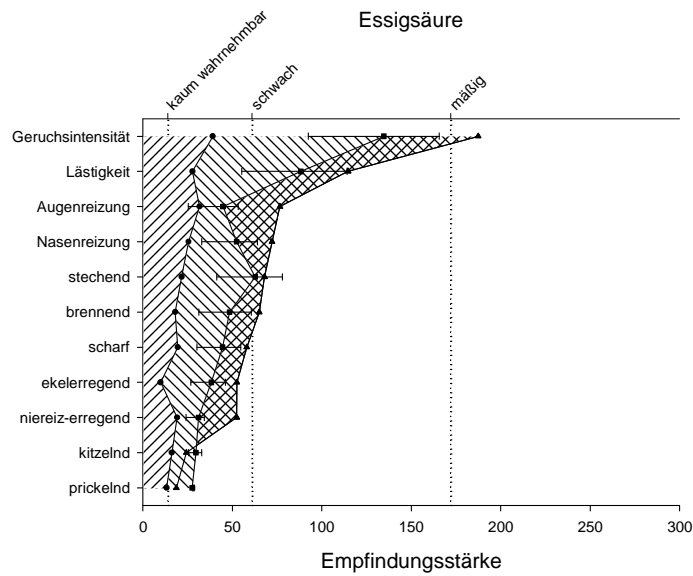
Beispiele:

Essigsäure: Blinks

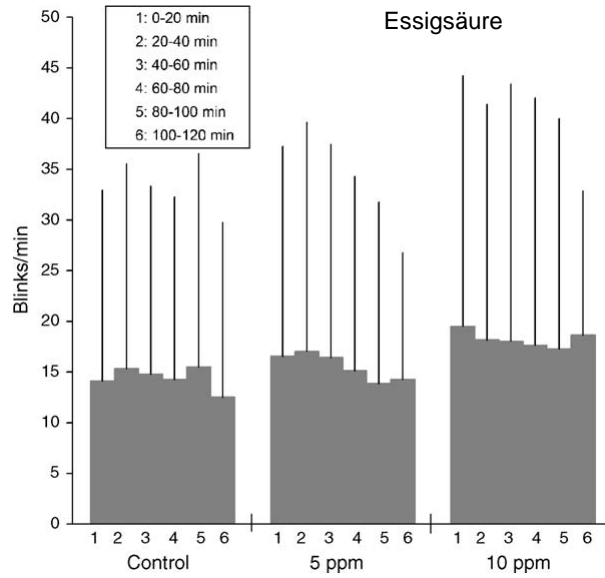


Beispiele:

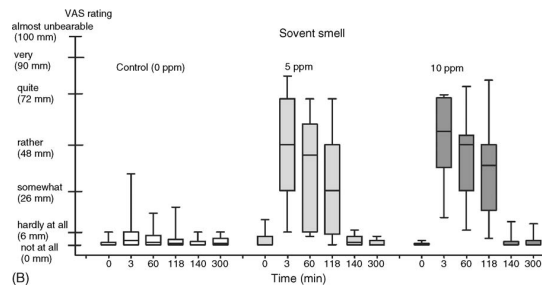
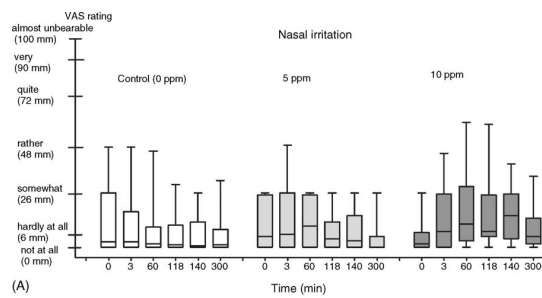
Essigsäure : LMS-Ratings



Beispiele: Essigsäure: Blinks (Ernstgård et al. 2006)



Beispiele: Essigsäure : LMS-Ratings (Ernstgård et al. 2006)



Lidschlussfrequenz als Indikator lokaler Reizwirkungen

BEWERTUNG DER METHODE

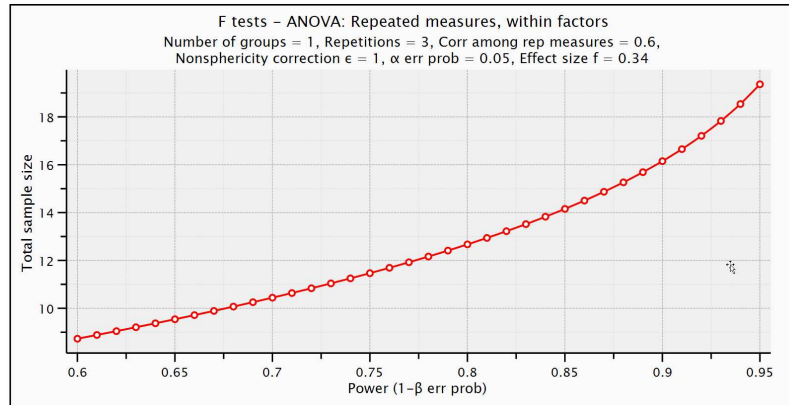


Variationsquellen bei 2-Ethylhexanol

Varianzquelle	Varianzanteile	
	Gesamt-experiment	Spitzen-Bedingung
Person	19,00%	28,20%
C_{TWA}	9,96%	
Zeit	1,20%	0,08%
Spitzen	24,20%	49,88%
$C_{TWA} * \text{Spitzen}$	8,30%	
$C_{TWA} * \text{Zeit}$	0,58%	
Zeit * Spitzen	0,07%	0,15%
$C_{TWA} * \text{Zeit} * \text{Spitzen}$	0,31%	
Fehler	36,38%	21,69%



Sensitivitätsanalysen



Ziel: Aufdeckung eines 5% Anstiegs der
Lidschlussfrequenz



Zusammenfassung

1. Augenreizungen können mit der
Lidschlussfrequenz valide gemessen werden

Validierungskriterien:

- (a) biologische Plausibilität der zugrundeliegenden Mechanismen
- (b) Dosis-Wirkungsbeziehungen
- (c) konvergente Validität

Übereinstimmung mit Rating

Übereinstimmung mit anderen

Messungen (Rötung, Substanz P)

Übereinstimmungen zwischen Laboren



Zusammenfassung

2. standardisierte Erfassungs- und Auswertungsmethoden stehen zur Verfügung
3. kontinuierliche Messung ist möglich
4. Proband bemerkt Messung nicht
5. interindividuelle Varianz ist geringer als die intraindividuelle Varianz (bei signifikanten Effekten)
6. die Fehlervarianz ist relativ niedrig (bei signifikanten Effekten)

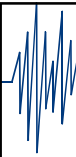


Bewertung

- + valide Methode
- + olfaktorische Einflüsse werden reduziert
- + Effekte von Expositionsspitzen können sehr gut erfasst werden
- + Messung ist relativ einfach

- rein experimentelle Methode
- hohes Maß an Standardisierung notwendig
- keine Referenzwerte
- Auswertung ist aufwendig





IfADo

Leibniz Institut für Arbeitsforschung
an der TU Dortmund

WHO Collaborating Centre
For Occupational Health



Grenzwertfindung und Reizschwelle:

Die Lidschlussfrequenz als physiologischer
Indikator für Augenreizungen durch
lokale Reizstoffe

M. Schäper, E. Kiesswetter, C. van Thriel