

Ammoniak

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland*

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Kurzzeitwert, Reizwirkung, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Toxizität, Gefahrstoff, Spitzenbegrenzung, Fertilität, Entwicklungstoxizität

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated ammonia [7664-41-7] considering all toxicological end points. Available publications are described in detail. The critical effect is irritation of the mucous membranes in humans. From three acute studies in humans, the highest concentrations tested of 50 ml/m³, 25 ml/m³ and 20 ml/m³ were evaluated as NOAECs for sensory irritation. The concentration of 20 ml/m³ (average of 0–40 ml/m³) was found to be close to the NOAEC as reversible increases in eye-blink frequency were observed in female subjects. The apparent discrepancy between the NOAECs is due to the concentrations applied and the higher sensitivity of women for alterations in eye-blink frequency as compared to men. Therefore, the maximum concentration at the workplace (MAK value) of 20 ml/m³ is retained. As the critical effect is local, Peak Limitation Category I is confirmed. The excursion factor of 2 is retained because a study found unspecific and slight redness of the eyes in three persons at 50 ml/m³, which was not regarded as adverse. The increased eye-blink frequency after short-term exposure to 40 ml/m³ is considered to still fall within the physiologically normal range and therefore does not contradict the excursion factor of 2. A high detoxification capacity of the liver can be assumed and blood ammonia concentrations were not increased in exposed animals at concentrations in the range of the MAK value. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and the classification of ammonia in Pregnancy Risk Group C is retained. There are no data for sensitization in humans or animals. Due to the high vapour pressure and the low boiling point, prolonged dermal contact is unlikely; this applies also for aqueous solutions. Compared with the local toxicity, the systemic toxicity is low. Therefore, skin contact is not expected to contribute significantly to the systemic toxicity.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Ammoniak. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Mai;5(1):Doc001. DOI: [10.34865/mb766441d5_1](https://doi.org/10.34865/mb766441d5_1)

Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:
11 Mai 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (1996)	20 ml/m³ (ppm) \approx 14 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2000)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1986)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) \approx 0,707 mg/m³	1 mg/m³ \approx 1,415 ml/m³ (ppm)

Zu Ammoniak liegen eine Begründung von 1973 (Henschler 1973) sowie Nachträge aus den Jahren 1986 (Henschler 1986), 1996 (Greim 1996) und zur Spitzenbegrenzung von 2000 (Greim 2000) vor.

Es sind zahlreiche neue Studien erschienen, daher wird der MAK-Wert reevaluiert.

Ammoniak bildet in wässrigen Systemen Ammoniumhydroxid. Bei physiologischem pH-Wert liegt Ammoniak im Blut zu 98,3 % als Ammoniumion und zu 1,7 % als Ammoniak vor (US EPA 2016 a, b). Da Ammoniumsalze in wässriger Lösung ebenfalls in das Ammoniumion und das korrespondierende Anion dissoziieren, werden Studien zu derartigen Salzen zur Bewertung der Reproduktionstoxizität von Ammoniak herangezogen.

Toxikokinetik und Metabolismus

Ammoniak entsteht beim Menschen und anderen Säugetieren endogen in allen Geweben, auch in fetalen. Die endogene Ammoniakbildung im Darm liegt bei ca. 4,2 g pro Mensch und Tag (Henschler 1986). Ammoniak ist essentiell für die Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese, ein wesentlicher Bestandteil der Stickstoffhomöostase und notwendig zur Erhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Die Ammoniakkonzentration im Blut ist homöostatisch geregelt, damit sie niedrig genug bleibt, um toxische Effekte zu vermeiden. Beim gesunden Erwachsenen liegt diese im venösen Blut zwischen 0,1 und 0,8 µg/ml und im Nabelschnurblut bei der Geburt etwa 50 % bis dreifach höher als im maternalen Blut (US EPA 2016 a).

Aufnahme

Beim Menschen wird inhalierter Ammoniak bei bis zu 120 Sekunden dauernder Exposition gegen 40 bis 354 mg Ammoniak/m³ (28 bis 250 ml/m³) zu 83 bis 92 % in der nasalen Mukosa zurückgehalten. Bei längerer Exposition von 10 bis 27 Minuten gegen 354 mg Ammoniak/m³ kommt es zu einer Abnahme der Retention auf 4 bis 30 %, wobei in der Atemluft am Ende der Exposition Konzentrationen von 247 bis 283 mg Ammoniak/m³ gemessen werden. Daraus lässt sich eine Sättigung der Aufnahme in die nasale Mukosa ableiten. Da nur eine Irritation der Nase und des Pharynx, nicht jedoch der Trachea beobachtet wird, ist anzunehmen, dass Ammoniak aufgrund der sehr guten Wasserlöslichkeit im oberen Respirationstrakt zurückgehalten wird. Die unveränderten Werte an Blut-Harnstoff-Stickstoff und Nichtprotein-Stickstoff, Harnstoff und Ammoniak im Urin nach diesen akuten inhalativen Expositionen zeigen eine sehr geringe systemische Aufnahme an (US EPA 2016 b).

Auch Daten zur Inhalation bei Kaninchen und Hunden belegen die hohe Retention in der Nase und den geringen Anteil an Ammoniak im unteren Atemtrakt (US EPA 2016 b). Während die Exposition von männlichen Crl:COBS CD(SD)-Ratten (5 Tiere/Konzentration und Zeitpunkt; 15, 32, 310, 1157 ml/m³) gegen Ammoniak bei Konzentrationen von bis zu 32 ml/m³ nach 8, 12 und 24 Stunden nicht zu erhöhten Ammoniakkonzentrationen im Blut führt, hat die Exposition gegen 310 und 1157 ml/m³ acht Stunden nach Expositionsbeginn signifikant erhöhte Konzentrationen zur Folge, nicht jedoch nach 12 und 24 Stunden (Schaerdel et al. 1983). Weibliche Wistar-Ratten (5 Tiere/Konzentrationsgruppe; 0, 25, 300 ml/m³), die 5, 10 oder 15 Tage lang, an sechs Stunden pro Tag gegen 25 ml Ammoniak/m³ inhalativ exponiert gewesen sind, weisen an diesen drei Zeitpunkten im Vergleich zu den Kontrollen (0,032 bis 0,043 mmol/l) keine statistisch signifikant erhöhten Ammoniakkonzentrationen im Blut (0,021 bis 0,057 mmol/l) auf. Die Ammoniakkonzentrationen der Tiere, die gegen 300 ml/m³ exponiert gewesen sind, liegen nach fünftägiger Exposition um das Dreifache höher, nicht jedoch nach 10 und 15 Tagen (Manninen et al. 1988). Die Abnahme der Ammoniakkonzentrationen im Blut nach längerer Expositionsdauer in beiden Studien deutet auf eine Kompensation durch einen gesteigerten Ammoniakmetabolismus hin (US EPA 2016 b).

Verteilung

Weibliche Wistar-Ratten, die sechs Stunden pro Tag gegen 300 ml Ammoniak/m³ inhalativ exponiert gewesen sind, zeigen neben der erhöhten Ammoniakkonzentration im Blut auch eine um 48 % erhöhte Glutaminkonzentration im Gehirn nach fünftägiger Exposition, nicht jedoch nach 10 und 15 Tagen (Manninen et al. 1988), was auf eine transiente Verteilung in das Gehirn hinweist (US EPA 2016 b).

Metabolismus

Ammoniak wird in den meisten Geweben mittels der Glutaminsynthetase im Glutaminzyklus zu Glutamin und vorwiegend im Harnstoffzyklus der Leber zu Harnstoff metabolisiert (US EPA 2016 b).

Ausscheidung

Ammoniak wird hauptsächlich als Harnstoff mit dem Urin ausgeschieden, geringe Mengen unverändert mit den Faeces oder dem Schweiß oder auch abgeatmet. In der Ausatemluft des Menschen liegen die Ammoniakkonzentrationen zwischen 0,009 und 2 mg/m³ (US EPA 2016 a).

Auf die hohe Entgiftungskapazität der Leber für inhalativ aufgenommenen Ammoniak beim zum damaligen Zeitpunkt gültigen MAK-Wert von 50 ml/m³ ist bereits im Nachtrag 1986 (Henschler 1986) hingewiesen worden. Wird diese Abschätzung auf den aktuellen MAK-Wert von 20 ml/m³ (14 mg/m³) übertragen, so ergibt sich unter der Annahme einer vollständigen Resorption eine Aufnahme von etwa 140 mg Ammoniak pro Mensch und Tag. Bei vollständiger Umsetzung zu Harnstoff würden daraus etwa 250 mg Harnstoff entstehen. Im Vergleich dazu liegt die tägliche Ausscheidung mit dem Urin bei einem gesunden Erwachsenen bei 20 bis 35 g (Henschler 1986).

Erfahrungen beim Menschen

Es liegen zahlreiche Fallberichte mit inhalativer und dermalen Exposition vor, in denen schwere bis schwerste Reizungen der Haut und der Atemwege beschrieben werden (z. B. Amshel et al. 2000; Brautbar et al. 2003; Cruz und Fonseca 2009; Latenser und Lucktong 2000; Perry et al. 2016; White et al. 2007). Die Studien werden aufgrund der fehlenden Expositionsangaben nicht zur Bewertung herangezogen.

Die neuen Untersuchungen zur inhalativen Exposition von Probanden gegen Ammoniak werden ausführlich in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1 Wirkungen von Ammoniak nach inhalativer Aufnahme in Probandenstudien

Exposition	Anzahl exponierter Probanden	Konzentration: Befunde	Literatur
2,5 ml/m ³ (konstant); 0–40 ml/m ³ (beginnend mit 40 ml/m ³ , im Wechsel nach je 30 min 0 bzw. wieder 40 ml/m ³ , gemittelte Konzentration: 20 ml/m ³), 4 h, einmalig, Ammoniakdampf, Ganzkörper	19 Probanden (10 Männer u. 9 Frauen; 25,1 ± 3,9 Jahre) mit saisonaler allergischer Rhinitis, 18 Kontrollprobanden (8 Männer u. 10 Frauen; 23,6 ± 2,5 Jahre)	20 ml/m³: NOAEC für lokale Reizwirkungen (♂, ♀); 20 ml/m³ (0–40 ml/m³): deutliche Geruchseffekte u. reversible sensorische Irritationen, jedoch keine Änderungen biochemischer Parameter; chemosensorische Wahrnehmungen (LMS) u. akute Symptome (SPES) konzentrationsabhängig ↑, Lidschlussfrequenz im Vgl. zu 2,5 ml/m ³ ↑ (Effekte bei Kontrollprobanden, die mit geringerer Lidschlussfrequenz starten, deutlich ausgeprägter im Vgl. zu Probanden mit Allergie, absolute Werte aber noch als „normal“ zu werten), aber kein Einfluss der allergischen Rhinitis; Schweregrad-Angaben im Mittel „mäßig“ reizend; keine Kortisol-Stress-Antwort, keine objektiven Nasenverstopfungen (gemessen mittels anteriorer aktiver Rhinomanometrie), keine entzündliche Antwort in Nasenspülflüssigkeit (Substanz P, Tumornekrosefaktor α, High-Mobility-Group-Protein 1); kein Hinweis, dass saisonale allergische Rhinitis Antwort auf Ammoniak verstärkt	Pacharra et al. 2017
ansteigende Konzentrationen nach jeweils 15 min: 0–1,25–2,5–5–10 ml/m ³ , Gesamtzeit: 75 min, Messung der Riechfähigkeit: TDI, vor Exposition u. nach jeder Konzentrationserhöhung: Abfrage Ratings (LMS) u. Aufgaben (3-Back, Flanker), Ammoniakdampf, Ganzkörper	37 gesunde Frauen (Nichtraucherinnen), nicht schwanger (22,2 ± 2,0 Jahre)	10 ml/m³: Probandinnen mit geringerer Riechfähigkeit (TDI-Wert < Median): Bewertung des Ammoniak-Geruchs bei 10 ml/m ³ -Stufe als signifikant unangenehmer u. mehr „falsche Alarm“-Reaktionen im Arbeitsgedächtnis-Test als Probandinnen mit besserer Riechfähigkeit	Pacharra et al. 2016 a
ansteigende Konzentrationen nach jeweils 15 min: 0–1,25–2,5–5–10 ml/m ³ , Gesamtzeit: 75 min, vor Exposition u. nach jeder Konzentrationserhöhung: Abfrage Ratings (LMS) u. Aufgaben (Arbeitsgedächtnis: 3-Back, Reaktionsinhibition: Flanker), Ammoniakdampf, Ganzkörper	je 13 gesunde Frauen (Nichtraucherinnen) mit bzw. ohne selbst-berichteter Chemikalienintoleranz (anhand TMS; CSS-SHR od. negOAS) aus Onlinebefragung mit 88 ♂ u. 233 ♀ Teilnehmern	0–10 ml/m³: Probandinnen mit selbstberichteter Chemikalienintoleranz: höhere Angaben zu stechenden Empfindungen; kein Unterschied bei kognitiver Leistung u. physiologischer Antwort zwischen beiden Gruppen	Pacharra et al. 2016 b

Tab. 1 (Fortsetzung)

Exposition	Anzahl exponierter Probanden	Konzentration: Befunde	Literatur
an 5 aufeinanderfolgenden Tagen: 0, 10, 20, 20/40 (2 Konzentrationsspitzen zu 30 min am 4. Tag), 50 ml/m ³ , jeweils 4 h/Tag, Ammoniakdampf, Ganzkörper	43 gesunde Männer (21–47 Jahre), davon 10 mit beruflicher Exposition gegen Ammoniak u. 33 ungewöhnte, d. h. weder beruflich noch privat gegen Ammoniak exponiert, 6 Teilnehmer mit unspezifischer bronchialer Hyperreagibilität	50 ml/m³: NOAEC für lokale Reizwirkungen (δ); bei 50 ml/m³: 3/33 (9 %) der ungewöhnten Probanden mit Spallampe erfasste, leichtgradige konjunktivale Rötung, vermutlich unspezifischer Natur (Ventilatoren in Expositions-kammer); bis 50 ml/m³: ohne auffällige Veränderungen: Lungenfunktionsmessungen (anteriore Rhinomanometrie, Ganzkörperplethysmographie, Spirometrie, Flussvolumenkurve, bronchiale Reagibilität, R _{tot} , FEV ₁ , MEF _{25–75}); Nasensekret: IL-1 β , IL-6, IL-8; kognitive Funktionen (Konzentration, Aufmerksamkeit, Reaktionszeit), Stärke der Beschwerden (SPES): konzentrationsabhängig \uparrow , aber nicht signifikant im Vergleich zu der bei Expositionsbeginn; Probanden mit Gewöhnung an Ammoniak: im Mittel geringere Beschwerde-Werte für Irritationen als ungewöhnte Probanden: gewöhnte Probanden zwischen „gar nicht“ und „kaum“, ungewöhnte Probanden knapp unter „kaum“, die empfindlichsten Personen beider Gruppen: Grad „etwas“	Hoffmann et al. 2004; Ihrig et al. 2006
		signifikanter Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsmerkmalen (erfasst mit PANAS u. FPI) u. Anzahl der Symptome (erfasst mit SPES einschließlich irritativer, olfaktorischer u. respiratorischer Symptome): Probanden mit hoher positiver Affektivität zeigten weniger respiratorische u. irritative Symptome; Personen mit negativer Affektivität mehr olfaktorische u. respiratorische Symptome, deren Korrelation mit zunehmender Konzentration ab 20 ml/m ³ geringer wurde	Ihrig et al. 2006
0 (Scheinexposition), 5, 25 ml/m ³ (0; 3,5; 17,7 mg/m ³), 3 Sitzungen: jeweils 3 h (davon die Hälfte im Sitzen bzw. 50 W auf Fahrradergometer), Sitzungen mit mindestens einer Woche Abstand, Ganzkörper	5 Männer, 7 Frauen (Durchschnitt 25 Jahre, Bereich: 21–28 Jahre), ohne Allergien od. Atemwegserkrankungen	25 ml/m³: NOAEC für lokale Reizeffekte; bis 25 ml/m ³ : signifikante Zunahme der Beschwerden, Grad der lokalen Reizwirkung (Auge, Nase, Hals, Atemschwierigkeiten) u. „Übelkeit“ im Mittel ca. 15/100; Abnahme PD20FEV ₁ im Vgl. zum Wert vor Exposition, aber kein statistisch signifikanter Unterschied zu Kontrolle; ohne auffällige Veränderungen: VC, TLC, FEV ₁ , PEF; exhalierendes NO; Nasenflüssigkeit: Gesamtzellzahl u. IL-8-Konzentration; Plasma: Komplementfaktor 3b; Lidschlussfrequenz und Augenschleimhäute nicht untersucht	Sundblad et al. 2004
aufsteigende Konzentrationen: 60–350 ml/m ³ , 4 Serien zu je 5 min, trockener u. feuchter Ammoniakdampf	5 Männer, 3 Frauen (35–50 Jahre), Nichtraucher	kein Unterschied zwischen Lateralisierungsschwellen in feuchter (181 ml/m ³) u. trockener Luft (172 ml/m ³)	Monsé et al. 2016
Olfaktometrie: 37, 52, 67, 97, 131, 289 ml/m ³ , Ammoniakdampf	4 Männer (26–52 Jahre), 2 Frauen (27 u. 28 Jahre)	Lateralisierungsschwellen: 37–67 ml/m ³	Wise et al. 2005

Tab. 1 (Fortsetzung)

Exposition	Anzahl exponierter Probanden	Konzentration: Befunde	Literatur
statische Olfaktometrie: 0,03–154 ml/m ³ , dynamische Olfaktometrie: 0,1–615 ml/m ³ , Ammoniakdampf, 2-sec-Stimuli, Pausen 30–60 sec	24 gesunde Frauen (29,9 ± 8,9 Jahre), Nichtraucherinnen, nicht schwanger	kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden mittlere Geruchsschwelle: statisch, dynamisch: 2,6 ml/m ³ ; Lateralisierungsschwellen: statisch: 31,7 ml/m ³ ; dynamisch: 60,9 ml/m ³ (p = 0,07)	Smeets et al. 2007
Beginn: 1000 ml/m ³ , 20 Verdünnungsschritte: 500 bis 2 ml/m ³ , 20-sec-Stimuli	25 Gesunde (29,7 ± 10,8 Jahre), 15 leichte bis mäßige Asthmatiker (29,1 ± 9,6 Jahre), k. A. zum Geschlecht	Lateralisierungsschwellen der gesunden Probanden: okulare Lateralisierungsschwellen: 127 ± 22 ml/m ³ , nasale Lateralisierungsschwellen: 179 ± 24 ml/m ³ , kombinierte nasale/okulare mit u. ohne velopharyngealem Verschluss: 87 ± 20 ml/m ³ bzw. 102 ± 14 ml/m ³ , kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen; FEV ₁ : kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, Abfall der FEV ₁ bei keinem Proband > 5 %	Petrova et al. 2008

CSS-SHR: Chemical Sensitivity Scale for Sensory Hyperreactivity; FEV₁: Einsekundenkapazität; FPI: Freiburger Persönlichkeitsinventar; IL: Interleukin; LMS: Labeled Magnitude Scales; MEF_{25–75}: maximaler expiratorischer Fluss bei 25 bis 75 % der Vitalkapazität; negOAS: Negative Awareness Subscale of the Odor Awareness Scale; PANAS: Positive and Negative Affectivity Schedule; PD20FEV₁: kumulative Dosis von Methacholin, die eine 20%ige Abnahme von FEV₁ bewirkt; PEF: Spitzenfluss; R_{tot}: Atemwegswiderstand; SPES: Swedish Performance Evaluation System; TDI: Sniffin' Sticks Total Score; TLC: totale Lungenkapazität; TMS: Trigeminal-mediated Sensitivity; VC: Vitalkapazität

In einer vierstündigen Studie mit konstanter Ganzkörperexposition gegen 2,5 ml/m³ (Geruchskontrolle) oder einer alternierenden Exposition gegen 0 bis 40 ml/m³ mit Wechsel nach einer halben Stunde (20 ml/m³ als zeitgewichtete, mittlere Konzentration) traten konzentrationsabhängig chemosensorische Wahrnehmungen und akute Symptome auf. In der Studie wurden 19 Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis und 18 Kontrollprobanden untersucht. Die Studie fand außerhalb der Pollensaison statt, so dass Effektüberlagerungen durch die jeweiligen Allergene ausgeschlossen werden konnten. Im Vergleich zur Geruchskontrolle war die Lidschlussfrequenz bei 20 ml/m³ bei beiden Probandengruppen signifikant erhöht. Dabei wirkten vor allem die Expositionsspitzen von 40 ml/m³ effektverstärkend, da die höchste Lidschlussfrequenz während dieser Zeitpunkte gemessen wurde. Die Lidschlussfrequenzen der Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis lagen bei 2,5 und 20 ml/m³ höher als bei den Kontrollpersonen, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei den 19 Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis zeigten sich keine Hinweise auf eine Verstärkung der Antwort auf Ammoniak im Vergleich zu 18 Probanden ohne diese Allergie (Pacharra et al. 2017). Die Studie gibt physiologisch nachweisbare Hinweise auf sensorische Irritationen, die allerdings in den biochemischen Parametern nicht zu finden waren. Absolut liegen die Werte der erhöhten Lidschlussfrequenz in einem Bereich, der noch als physiologisch „normal“ bewertet werden kann. Bei dem untersuchten Expositionsszenario ist die gemittelte Konzentration von 20 ml/m³ noch knapp als NOAEC zu bewerten, wobei deutliche Geruchseffekte und wahrscheinlich reversible sensorische Irritationen auftreten.

In einer Studie wurden 37 gesunde Frauen mit fünf 15-minütigen Expositionen gegen aufsteigende Ammoniakkonzentrationen von 0; 1,25; 2,5; 5 und 10 ml/m³ exponiert. Dabei wurde festgestellt, dass die individuelle Riechfähigkeit (gemessen als Summe der Untertests der Sniffin' Sticks; „Threshold, Discrimination, Identification“, TDI) die Bewertung der hedonischen Valenz (angenehmer/unangenehmer Geruch) und die Leistung des Arbeitsgedächtnisses modulierten. So bewerteten Probandinnen mit einer geringeren Riechfähigkeit (TDI-Wert unterhalb des Median) den Geruch von 10 ml Ammoniak/m³ als signifikant unangenehmer als die Probandinnen mit einer besseren Riechfähigkeit und zeigten in dieser Phase im Arbeitsgedächtnis-Test auch mehr „falsche Alarm“-Reaktionen (Pacharra et al. 2016 a). Bei diesem Ergebnis handelt es sich jedoch um einen singulären Effekt in nur einem Test und bei einem Leistungsparameter, so dass dieser Befund nicht als Ablenkung durch den Ammoniakgeruch interpretiert werden kann.

Dieser Frage wurde in einer weiteren Ganzkörperexpositionsstudie der Arbeitsgruppe nachgegangen. Je 13 gesunde Frauen mit bzw. ohne selbst-berichtete Chemikalienintoleranz wurden wie in der obigen Studie exponiert. Mit zwei neuropsychologischen Tests, die kognitive Leistungen aus den Bereichen Arbeitsgedächtnis und Reaktionsinhibition erfassten, wurden mögliche Ablenkungseffekte durch die chemosensorische Wahrnehmung von Ammoniak untersucht. Während der 75-minütigen Expositionen mit aufsteigenden Ammoniakkonzentrationen ergaben sich in beiden Gruppen Leistungsverbesserungen, die von den Autoren mit Lerneffekten durch die wiederholte Aufgabebearbeitung erklärt wurden. Hinweise auf Ablenkungseffekte, also verringerte Testleistungen, ergaben sich nicht. Auch die physiologischen Antworten (biochemische Entzündungsparameter in der nasalen Lavageflüssigkeit) zeigten weder Unterschiede zwischen beiden Gruppen noch Effekte der akuten Ammoniakexposition. Die Teilnehmerinnen mit selbst-berichteter Chemikalienintoleranz bewerteten die verschiedenen Ammoniakkonzentrationsstufen generell als „stechender“ (Pacharra et al. 2016 b).

In einer Untersuchung an 43 gesunden männlichen Probanden mit täglich vierstündiger, insgesamt fünftägiger Ganzkörperexposition gegen 0, 10, 20, 20/40 (zwei 30-minütige Konzentrationsspitzen am 4. Tag von 40 ml/m³) oder 50 ml Ammoniak/m³ (als Dampf) wiesen 9 % (3/33) der ungewöhnten, d. h. weder beruflich noch privat gegen Ammoniak exponierten Probanden bei 50 ml/m³ mit der Spaltlampe erfasste, reversible leichtgradige Rötungen der Konjunktiven auf. Bei den zehn beruflich gegen Ammoniak Exponierten kam es zu keinen derartigen Befunden. Bis zur höchsten Konzentration von 50 ml/m³ waren die Lungenfunktionsmessungen, die Tests auf kognitive Leistungen und die Messungen von Interleukinen im Nasensekret ohne auffällige Befunde. Die Expositionsspitzen, die einer Basisexposition von 20 ml/m³ aufgesetzt waren, wurden sensorisch von allen Probanden unabhängig von der Gewöhnung wahrgenommen. Jedoch wurden keine signifikanten Veränderungen körperlicher Befunde durch die 30-minütigen Kurzzeitexpositionen von 40 ml/m³ angegeben. Auch, wenn bei steigender Expositionshöhe subjektive Beschwerdeangaben zunahmten, war während eines vierstündigen Expositionstages kein akuter Gewöhnungseffekt festzustellen (Hoffmann et al. 2004). Aus dieser Studie ergibt sich eine NOAEC für lokale Reizwirkungen von 50 ml/m³.

Eine weitere Untersuchung des gleichen Kollektivs beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen den Persönlichkeitsmerkmalen und der Anzahl der berichteten Symptome. Probanden mit hoher positiver Affektivität berichteten von weniger respiratorischen und irritativen Symptomen, Personen mit negativer Affektivität jedoch mehr von olfaktorischen und respiratorischen Symptomen. Diese Korrelation wurde mit zunehmender Konzentration geringer und war bei 50 ml/m³ nicht mehr statistisch signifikant (Ihrig et al. 2006).

In einer Studie wurden 12 gesunde Probanden drei Stunden lang gegen 0, 5 oder 25 ml/m³ Ganzkörper-exponiert, die Hälfte der Zeit bei einer 50-Watt-Leistung auf einem Fahrradergometer. Bei 25 ml/m³ kam es im Vergleich zur Kontrollexposition zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Ratings für irritative und systemische Symptome. Irritative Wirkungen an Augen, Nase und Hals sowie das Rating für Übelkeit erreichten mit im Mittel ca. 15 von 100 nicht den Grad „etwas“ (dieser entspricht 26 von 100). Die kumulative Dosis von Methacholin, die eine 20%ige Abnahme von FEV₁ bewirkt (FD20FEV₁), war nach der Exposition im Vergleich zu der vor der Exposition signifikant geringer, jedoch nicht im Vergleich zur Kontrolle mit den Scheinexpositionen. Zudem verursachte Ammoniak keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion und der exhalieren NO-Konzentrationen (Sundblad et al. 2004). Wegen der Geringfügigkeit der berichteten Wirkungen ergibt sich eine NOAEC für lokale Effekte von 25 ml/m³.

Daten zu Lateralisierungsschwellen (sensorische Irritationsschwellen)

In einer Studie an acht Probanden mit aufsteigenden Konzentrationen von 60 bis 350 ml Ammoniakdampf/m³ ergab sich kein Unterschied zwischen den Lateralisierungsschwellen in feuchter (181 ml/m³) und trockener Luft (172 ml/m³) (Monsé et al. 2016).

In einer Untersuchung an sechs Probanden lagen die Lateralisierungsschwellen zwischen 37 und 67 ml Ammoniak/m³ (Wise et al. 2005).

Bei 24 gesunden Frauen ergaben sich als Lateralisierungsschwellen nach statischer Olfaktometrie Werte von 31,7 ml/m³ und nach dynamischer Olfaktometrie von 60,9 ml/m³, die sich statistisch nicht signifikant voneinander unterschieden ($p = 0,07$) (Smeets et al. 2007).

Die Lateralisierungsschwellen und die Einsekundenkapazität bei Probanden mit und ohne Asthma, die inhalativ gegen Ammoniak exponiert waren, unterschieden sich statistisch nicht signifikant (Petrova et al. 2008).

In einer Querschnittsstudie in einem Petrochemie-Betrieb im Iran wurden 124 männliche Beschäftigte, die Ammoniak produzierten, untersucht. Diese wurden in hoch (zuständig für operative Arbeiten) und niedrig exponierte Beschäftigte (Reparatur und Instandhaltung) unterteilt. Verschiedene Lungenfunktionsparameter (siehe Tabelle 2) waren bei den hoch exponierten Beschäftigten im Vergleich zur Kontrollgruppe desselben Betriebes ohne Ammoniakexposition sowie bei den Exponierten nach der Schicht verändert (Neghab et al. 2018). In Petrochemie-Betrieben ist mit einer Exposition auch gegen andere Stoffe zu rechnen. Angaben zu anderen Chemikalien fehlen jedoch in der Studie. Aufgrund der Mischexposition, der unklaren Abnahme der Vitalkapazität und der geringen Ammoniak-Exposition kann die Studie nicht für eine MAK-Wert-Ableitung herangezogen werden.

Tab. 2 Wirkungen von Ammoniak nach chronischer inhalativer Exposition

Exposition	Anzahl exponierter Beschäftigter	Befunde	Literatur
Niedrige Exposition: 0,29 ± 0,31 ml/m ³ (Bereich: Nachweisgrenze – 1,17 ml/m ³), Beschäftigungsdauer: 4,8 ± 3,9 Jahre; hohe Exposition: 1,35 ± 4,59 ml/m ³ (Nachweisgrenze – 24,55 ml/m ³), Beschäftigungsdauer: 7,3 ± 4,8 Jahre; Messung während 12-h-Schichten; Spitzenkonzentration: 94,8 ± 83,1 ml/m ³ (25–290 ml/m ³); Referenzwerte bei Kontrollpersonen: unter Nachweisgrenze, Beschäftigungsdauer: 7,6 ± 4,5 Jahre; k. A. zur Nachweisgrenze	124 ♂, davon 67 hoch- u. 57 niedrigexponiert; Petrochemische Industrie, Assalouyeh, Iran, 120 ♂ Kontrollpersonen desselben Betriebes; Abfrage nach Rauchen, Körpergewicht u. -größe, Dauer der Anstellung, Bildung	Hochexponierte: VC ↓, FEV ₁ ↓ vor der Schicht im Vergleich zur Kontrollgruppe; Hoch- u. Niedrigexponierte: VC ↓, FVC ↓, FEV ₁ /FVC ↑ nach der Schicht im Vergleich zu vor der Schicht, reversibel	Neghab et al. 2018

FEV₁: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; VC: Vitalkapazität

Reproduktionstoxizität

In einer retrospektiven Studie in einem Betrieb zur Herstellung von Petrochemikalien in Beijing, China, wurde der Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Petrochemikalien und Spontanaborten untersucht. Von den insgesamt 3105 Frauen des Betriebs nahmen 2853 Frauen teil (20 bis 44 Jahre, verheiratet, niemals geraucht). Die Analyse beschränkte sich auf die erste Schwangerschaft zwischen 1973 und 1993. Von den Teilnehmerinnen hatten gemäß ihrer Beschäftigungsgeschichte 1620 Frauen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft eine Exposition gegen Petrochemikalien (56,8 %) und 97 Frauen gegen Ammoniak (3,4 %). Es ergab sich ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte bei Exposition gegen Petrochemikalien insgesamt (Spontanabort: Odds-Ratio 2,9; 95%-Konfidenzintervall (KI) 2,0 bis 4,0), nicht jedoch bei Exposition gegen Ammoniak (OR 1,2; 95%-KI 0,5 bis 2,6) (Xu et al. 1998). Angaben zu den Expositionskonzentrationen liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Inhalative Aufnahme

In einer vergleichenden Untersuchung der sensorisch irritativen Potenz wurden je vier männliche Wistar-Hsd Cpb:WU-Ratten und männliche OF1-ICO-Mäuse 45-minütigen Nose-only-Expositionen gegen 0, 100, 200, 400 oder

1000 mg wasserfreien Ammoniak/m³ (0, 142, 283, 566, 1415 ml/m³; Reinheit ≥ 99,9 %) in trockener oder feuchter Luft unterzogen. Für männliche Ratten betragen die RD₅₀-Werte 972 bzw. 905 mg Ammoniak/m³ (1375 bzw. 1281 ml/m³) für trockene bzw. feuchte Luft. Die entsprechenden Werte für männliche OF1-Mäuse lagen bei 582 bzw. 732 mg Ammoniak/m³ (824 bzw. 1036 ml/m³; Li und Pauluhn 2010).

Je fünf männliche und weibliche Ratten wurden eine Stunde lang gegen 0, 9222, 11 015 oder 14 044 mg wasserfreien Ammoniak/m³ (0, 13 049, 15 586 oder 19 872 ml/m³) oder vier Stunden lang gegen 0, 4285, 5725, 6390 oder 7150 mg Ammoniak/m³ (0, 6063, 8101, 9042 oder 10 114 ml/m³; Reinheit ≥ 99,98 %) exponiert (nose only). Die Tiere wurden zwei Wochen lang ohne weitere Exposition nachbeobachtet. Für die empfindlicheren männlichen Tiere ergaben sich LC₅₀-Werte von 12 303 mg/m³ (17 409 ml/m³) für die einstündige bzw. 4923 mg/m³ (6966 ml/m³) für die vierstündige Exposition sowie nicht-letale Schwellenkonzentrationen (LC₀₁) von 10 067 mg/m³ (14 245 ml/m³) für die einstündige bzw. 4028 mg/m³ (5700 ml/m³) für die vierstündige Exposition. Bei subletalen Konzentrationen betrug die Ventilation der Ratten etwa ein Drittel im Vergleich zu „normaler“ Atmung. Insgesamt wurde gezeigt, dass C- und C × t-abhängige Toxizitätsursachen berücksichtigt werden müssen, wenn eine Speziesextrapolation bei Inhalation vorgenommen wird (Pauluhn 2013).

Je vier bis acht männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden 20 Minuten lang gegen 9000, 20 000, 23 000, 26 000, 30 000 oder 35 000 ml wasserfreien Ammoniak/m³ exponiert (Reinheit ≥ 99,99 %; Head-only-Exposition). In Abhängigkeit von der Konzentration traten vermehrt Kauen und Lecken, Augenreizungen, Speichel- und Tränenfluss, Ausfluss aus Maul und Nase und erschwerte Atmung auf. Die 20-Minuten-LC₅₀ lag bei 23 672 ml/m³. Bei 9000 ml/m³ traten Lungenödeme auf. Ab 9000 ml/m³ kam es zu Körpergewichtsabnahmen. Eine erhöhte Anzahl toter Zellen und ein Anstieg der Gesamtzellzahl in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) wurden ab 20 000 ml/m³ beobachtet (Perkins et al. 2016).

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe wurden je sechs männliche Sprague-Dawley-Ratten 20 Minuten lang (head only) gegen 0, 9000, 20 000 oder 23 000 ml wasserfreien Ammoniak/m³ exponiert. Die Tiere wurden bis zu 24 Stunden nachbeobachtet. Ab der niedrigsten Konzentration wurden während der Exposition und 24 Stunden danach Abnahmen des Atemminutenvolumens und des Atemzugvolumens festgestellt. Während der Exposition nahmen ab der niedrigsten Konzentration die Inspirations- und Expirationszeit ab und 24 Stunden danach waren sie im Vergleich zur Kontrolle erhöht. Histopathologische Untersuchungen wurden nur bei den Tieren vorgenommen, die gegen 20 000 ml/m³ exponiert waren. Dabei wurden in der Lunge und der Trachea Ödeme, epitheliale Nekrosen und Exsudat eine Stunde, drei und 24 Stunden nach der Exposition festgestellt (Perkins et al. 2017).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Je 40 Jungsaunen (Yorkshire × Hampshire × Chester White) pro Dosis wurden im Alter von zwei bis 4,5 Monaten gegen 7 ml wasserfreien Ammoniak/m³ (4 bis 12 ml/m³) oder 35 ml/m³ (26 bis 45 ml/m³) ganzkörperexponiert. Jeweils die Hälfte der Tiere einer Konzentrationsgruppe wurden sechs Wochen vor der Verpaarung bis zum 30. Tag der Gestation kontinuierlich behandelt bzw. nach sechswöchiger Exposition getötet und untersucht. Es gab keine Kontrollgruppe. Bei 35 ml/m³ war die Körpergewichtszunahme der Tiere im Vergleich zur Gruppe mit der Exposition gegen 7 ml/m³ nach zwei Wochen signifikant erniedrigt. Nach vier und sechs Wochen hingegen war kein Unterschied mehr festzustellen. Nach sechswöchiger Exposition traten bei den Tieren beider Gruppen Lungenschäden und mäßige Degenerationen in der Nasenmuschel auf. Das Eintrittsalter in die Pubertät, die Konzeptions- und die Implantationsrate unterschieden sich bei beiden Gruppen nicht voneinander (Diekman et al. 1989, 1993). Die Studie wird aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe, des geringen Untersuchungsumfangs und der ungewöhnlichen Tierspezies ohne historische Vergleichswerte nicht zur Bewertung herangezogen.

In der Bewertung von Ammoniak im Rahmen des OECD-HPV-Programms wird über eine unveröffentlichte Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 aus dem Jahr 2002 zu Diammoniumphosphat (entsprechend

17,93 % N und 46,86 % P₂O₅) berichtet. Je fünf männliche und zehn weibliche Crl:CD(SD)IGS BR-Ratten erhielten 0, 250, 750 oder 1500 mg Diammoniumphosphat/kg KG und Tag an sieben Tagen pro Woche per Gavage. Die männlichen und weiblichen Tiere wurden zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung und die weiblichen Tiere zusätzlich während der Gestation und bis zum 4. Postnataltag behandelt. Substanzbedingte Todesfälle und Symptome wurden bei den Elterntieren nicht beobachtet. Bei den männlichen Tieren waren ab 750 mg/kg KG und Tag die aktivierten partiellen Thromboplastinzeiten auf 74 und 76 % der Kontrollwerte reduziert. Zudem kam es ab 750 mg/kg KG und Tag zu Veränderungen bei einer höheren Variabilität der blutchemischen Parameter, von denen die folgenden substanzbedingt sein dürften: eine nicht dosisabhängige Erhöhung der Aktivität der alkalischen Phosphatase auf 132 und 131 % und eine dosisabhängige Abnahme der Gesamtprotein-Konzentrationen auf 93 und 91 %. Bei den weiblichen Tieren war bei 1500 mg/kg KG und Tag die Phosphorkonzentration im Blut auf 81 % erniedrigt. Verpaarungsleistung und Fertilität wurden durch die Behandlung nicht beeinträchtigt. Die Nachkommen wiesen keine substanzbedingten Auffälligkeiten auf. Der NOAEL für Effekte auf die Fertilität und auf die Nachkommen liegt bei 1500 mg/kg KG und Tag, der NOAEL für systemische Toxizität bei 250 mg/kg KG und Tag (OECD 2007).

Entwicklungstoxizität

In der bereits im *Abschnitt „Fertilität“* beschriebenen Studie an Jungsauen mit inhalativer Exposition gegen wasserfreien Ammoniak wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Anzahl lebender Feten sowie des Gewichts und der Länge der Feten am 30. Gestationstag festgestellt (Diekman et al. 1989, 1993). Auf die Schwächen der Studie wurde bereits hingewiesen (s. *Abschnitt „Fertilität“*).

Je zehn trächtige Sprague-Dawley-Ratten erhielten 0 oder 0,17 mol Ammoniumchlorid/l Trinkwasser (3060 mg NH₄⁺/l; ca. 367 mg NH₄⁺/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,12 (subakut) nach EFSA (2012)) vom 7. bis vermutlich zum 20. Gestationstag, an dem die Feten untersucht wurden. Weder bei den Muttertieren noch bei den Feten wurden Todesfälle festgestellt. Weitere Parameter wurden bei den Muttertieren nicht erfasst. Bei der äußeren Untersuchung der Feten wurde besonders auf die dorsale und ventrale Mittellinie sowie auf Augendefekte geachtet. Skelettale Abnormalitäten wurden mittels einer Alizarin-Rot-S-Färbung nicht nachgewiesen. Die Körpergewichte und die Scheitel-Steiß-Längen der Feten waren bei den dosierten Tieren erniedrigt (Goldman und Yakovac 1964). Aufgrund nur einer untersuchten Dosis und des sehr begrenzten Untersuchungsumfanges hat die Studie nur eine eingeschränkte Validität.

Wistar-Ratten (mindestens 8 Tiere/Gruppe in mehreren Untergruppen mit verschiedenen Untersuchungszeitpunkten) wurde vom 1. Gestationstag bis zum 21. Postnataltag Futter mit 0 oder 20 Gewichtsprozent Ammoniumacetat verabreicht (ca. 18 000 mg Ammoniumacetat/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA (2012)). Nach der Laktation erhielten die Nachkommen vom 120. bis zum 150. Postnataltag weiterhin das Ammoniumacetat-haltige Futter (männliche Tiere: n = 12, weibliche Tiere: n = 9) oder Futter ohne die Testsubstanz (männliche Tiere: n = 8, weibliche Tiere: n = 13). Die Nachkommen der Kontrollgruppe bestanden aus 7 männlichen und 8 weiblichen Tieren. Bei den Nachkommen wurde nur die Körpergewichtszunahme erfasst, die bei den exponierten Tieren geringer war. Auch bei den Muttertieren wurden keine weiteren Parameter berichtet. In isolierten Neuronen des Kleinhirns der sieben bis acht Tage alten mit Ammoniumacetat behandelten Nachkommen kam es im Vergleich zu den Kontrolltieren zu einer lang andauernden Hemmung des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors und damit zu einem Schutz vor der Toxizität von Glutamat und NMDA (Miñana et al. 1995). Aufgrund des sehr begrenzten Untersuchungsumfanges kann die Studie nicht zur Bewertung der Entwicklungstoxizität herangezogen werden.

In der bereits im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen unveröffentlichten Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 aus dem Jahr 2002 wurden bis zur höchsten Dosis von 1500 mg Diammoniumphosphat/kg KG und Tag keine substanzbedingten Auffälligkeiten bei den Nachkommen beobachtet. Der NOAEL für Effekte auf die Nachkommen liegt daher bei 1500 mg Diammoniumphosphat/kg KG und Tag (OECD 2007).

Es liegen zahlreiche In-vitro-Studien zu Ammoniumverbindungen vor, deren Ergebnisse nicht auf eine spezifische Reproduktionstoxizität hinweisen (NL Health Council 2009). Die Studien werden hier nicht weiter betrachtet.

Bewertung

Kritischer Effekt von Ammoniak ist die lokale Reizwirkung beim Menschen.

MAK-Wert. In einer Studie mit vierstündigen akuten Ganzkörperexpositionen an 43 gesunden männlichen Probanden mit und ohne Gewöhnung an Ammoniak treten bei drei von 33 Probanden (9 %) ohne Gewöhnung bei 50 ml/m³ leichtgradige Rötungen an den Konjunktiven auf (Hoffmann et al. 2004; Ihrig et al. 2006). Vermutlich sind die Irritationen ursächlich auf die durch Ventilatoren erzeugte Luftzirkulation zurückzuführen und somit nicht Ammoniak-spezifisch. Aufgrund der geringen Ausprägung einerseits und der Reversibilität andererseits wären diese auch nicht als adverser Effekt zu interpretieren. Aus dieser Studie ergibt sich eine NOAEC für lokale Reizeffekte für männliche Probanden von 50 ml/m³. In einer weiteren Probandenstudie mit 12 Probanden (5 Männer, 7 Frauen) lässt sich eine NOAEC für lokale Reizwirkungen von 25 ml/m³, der höchsten getesteten Konzentration, ableiten (Sundblad et al. 2004). Bei 18 Probanden ohne (8 Männer und 10 Frauen) und 19 mit saisonaler allergischer Rhinitis (10 Männer und 9 Frauen), die insgesamt einer vierstündigen alternierenden Exposition gegen 0 bis 40 ml/m³ im Wechsel von einer halben Stunde (gemittelte Konzentration: 20 ml/m³) ausgesetzt waren, finden sich zwar physiologisch nachweisbare Hinweise für sensorische Irritationen (Lidschlussfrequenz), die sich allerdings in den biochemischen Parametern nicht widerspiegeln (Pacharra et al. 2017). Bei dem untersuchten Expositionsszenario ist die gemittelte Konzentration von 20 ml/m³ noch knapp als NOAEC zu bewerten, wobei deutliche Geruchseffekte und wahrscheinlich reversible sensorische Irritationen auftreten. Der vermeintliche Widerspruch der NOAEC aus den drei Studien ist auf die eingesetzten Konzentrationen sowie auf die höhere Empfindlichkeit von Frauen für Veränderungen der Lidschlussfrequenz im Vergleich zu Männern zurückzuführen (Ernstgard et al. 2002).

Eine Zeitextrapolation ist nicht zu berücksichtigen, da keine Zunahme der Lidschlussfrequenz bei einer achtstündigen Exposition zu erwarten ist.

Auch mehrere Untersuchungen der (irritativen) Lateralisierungsschwelle, die alle über 20 ml/m³ liegen (Monse et al. 2016; Petrova et al. 2008; Smeets et al. 2007; Wise et al. 2005), untermauern einen MAK-Wert von 20 ml/m³.

Die Daten deuten auch an, dass Personen mit saisonaler allergischer Rhinitis ebenfalls vor adversen Effekten durch Ammoniak mit einem MAK-Wert von 20 ml/m³ geschützt sein sollten (Pacharra et al. 2017).

Insgesamt bestätigen die Daten den bisherigen MAK-Wert von 20 ml/m³, der daher weiterhin beibehalten wird.

Spitzenbegrenzung. Wegen der kritischen lokalen Wirkung bleibt Ammoniak der Kurzzeitwert-Kategorie I zugeordnet.

In der Studie an 43 männlichen Probanden sind bei 50 ml/m³ mit der Spaltlampe erfasste, reversible leichtgradige Rötungen der Konjunktiven zu beobachten (Hoffmann et al. 2004), die als unspezifisch und nicht advers anzusehen sind (s. oben). Dies spricht für die Beibehaltung des Überschreitungsfaktors von 2. Ein (wiederholter) akuter Anstieg der Ammoniakkonzentration, der einer Basisexposition von 20 ml/m³ aufgesetzt ist, wird sensorisch von allen Probanden unabhängig von der Gewöhnung wahrgenommen. Jedoch führt die 30-minütige Kurzzeitexposition gegen 40 ml/m³ zu keinen signifikanten Veränderungen körperlicher Befunde. Auch wenn bei steigender Expositionshöhe subjektive Beschwerdeangaben zunehmen, ist während eines vierstündigen Expositionstages kein akuter Gewöhnungseffekt festzustellen gewesen (Hoffmann et al. 2004).

Die leicht erhöhte Lidschlussfrequenz bei kurzzeitiger Exposition gegen 40 ml/m³ (Pacharra et al. 2017) widerspricht dem Überschreitungsfaktor von 2 nicht, da sie sich noch in einem Bereich befindet, der als physiologisch „normal“ bewertet werden kann. Insgesamt sind damit bei einem Überschreitungsfaktor von 2, das entspricht 40 ml/m³, keine adversen Effekte zu erwarten.

Fruchtschädigende Wirkung. Valide pränatale Entwicklungstoxizitätsstudien nach gültigen Prüfrichtlinien liegen zu Ammoniak oder Ammoniumverbindungen nicht vor. In einer nur eingeschränkt bewertbaren pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie haben sich bei Sprague-Dawley-Ratten bei der einzigen eingesetzten Dosis von ca. 367 mg NH_4^+ /kg KG und Tag, verabreicht vom 7. bis vermutlich zum 20. Gestationstag mit dem Trinkwasser, keine teratogenen Effekte gezeigt (Goldman und Yakovac 1964).

Auf die hohe Entgiftungskapazität der Leber für inhalativ aufgenommenen Ammoniak ist bereits im Nachtrag 1986 (Henschler 1986) hingewiesen worden. Bei einer Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 20 ml/m³ (14 mg/m³) werden unter Annahme einer vollständigen Resorption etwa 140 mg Ammoniak pro Tag aufgenommen. Bei vollständiger Umsetzung entstehen daraus etwa 250 mg Harnstoff. Im Vergleich dazu liegt die tägliche Ausscheidung im Urin bei einem gesunden Erwachsenen bei 20 bis 35 g. Die endogene Ammoniakbildung im Darm liegt bei ca. 4,2 g pro Mensch und Tag (Henschler 1986). Experimentell ist nachgewiesen worden, dass bei Ratten nach kontinuierlicher 24-stündiger inhalativer Exposition von bis zu 32 ml Ammoniak/m³ (Schaerdel et al. 1983) und bei 15-tägiger, täglich 6-stündiger inhalativer Exposition bis zu 25 ml Ammoniak/m³ (Manninen et al. 1988) keine erhöhten Ammoniakkonzentrationen im Blut auftreten.

Da bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes eine ausreichende Entgiftungskapazität anzunehmen ist und keine erhöhten Ammoniakkonzentrationen im Blut zu erwarten sind, wird die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C bei einem MAK-Wert von 20 ml/m³ bestätigt.

Hautresorption. Studien zur dermalen Resorption von Ammoniak liegen nicht vor. Der MAK-Wert von Ammoniak orientiert sich an der ausgeprägten lokalen Reizwirkung und nicht an systemischen Effekten. Letztere sind erst bei Expositionen zu erwarten, die zu Veränderungen in der endogenen Stickstoffbilanz führen (Henschler 1986). Dies ist aufgrund der Reizwirkung inhalativ nicht zu erreichen. Ein längerer Kontakt mit der Haut ist aufgrund des hohen Dampfdrucks und des niedrigen Siedepunktes der Substanz eher unwahrscheinlich; dies gilt auch für wässrige Lösungen. Eine Markierung mit „H“ erfolgt daher nicht.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen weiterhin keine Befunde beim Menschen und keine Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. Ammoniak wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Amshel CE, Fealk MH, Phillips BJ, Caruso DM (2000) Anhydrous ammonia burns case report and review of the literature. *Burns* 26: 493–497. DOI: [10.1016/s0305-4179\(99\)00176-x](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(99)00176-x)
- Brautbar N, Wu MP, Richter ED (2003) Chronic ammonia inhalation and interstitial pulmonary fibrosis: a case report and review of the literature. *Arch Environ Health* 8: 592–596. DOI: [10.3200/AEOH.58.9.592-596](https://doi.org/10.3200/AEOH.58.9.592-596)
- Cruz WP, Fonseca MCB (2009) Laryngeal sequelae due to accidental inhalation of anhydrous ammonia. *Int Arch Otorhinolaryngol* 13: 111–116
- Diekman MA, Clapper JA, Green ML, Stouffer DK, Scheidt AB, Sutton AL (1989) Growth and reproductive performance of gilts naturally infected with pneumonia and atrophic rhinitis during exposure to ammonia. *J Dairy Sci* 72: 381
- Diekman MA, Scheidt AB, Sutton AL, Green ML, Clapper JA, Kelly DT, Van Alstine WG (1993) Growth and reproductive performance, during exposure to ammonia, of gilts afflicted with pneumonia and atrophic rhinitis. *Am J Vet Res* 54: 2128–2131
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579. <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>, abgerufen am 09 Jan 2019
- Ernstgard L, Gullstrand E, Löf A, Johanson G (2002) Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours? *Occup Environ Med* 59: 759–767. DOI: [10.1136/oem.59.11.759](https://doi.org/10.1136/oem.59.11.759)
- Goldman AS, Yakovac WC (1964) Salicylate intoxication and congenital anomalies. *Arch Environ Health* 8: 648–656. DOI: [10.1080/00039896.1964.10663735](https://doi.org/10.1080/00039896.1964.10663735)
- Greim H (Hrsg) (1996) Ammoniak. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 22. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb766441d0022](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb766441d0022)

- Greim H (Hrsg) (2000) Ammoniak. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 30. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb766441d0030](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb766441d0030)
- Henschler D (Hrsg) (1973) Ammoniak. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 2. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb766441d0002](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb766441d0002)
- Henschler D (Hrsg) (1986) Ammoniak. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 12. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb766441d0012](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb766441d0012)
- Hoffmann J, Ihrig A, Triebig G (2004) Expositionsstudie zur arbeitsmedizinischen Bedeutung Ammoniak-assoziiertes gesundheitlicher Effekte. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 39: 390–401
- Ihrig A, Hoffmann J, Triebig G (2006) Examination of the influence of personal traits and habituation on the reporting of complaints at experimental exposure to ammonia. *Int Arch Occup Environ Health* 79: 332–338. DOI: [10.1007/s00420-005-0042-y](https://doi.org/10.1007/s00420-005-0042-y)
- Latenser BA, Lucktong TA (2000) Anhydrous ammonia burns: case presentation and literature review. *J Burn Care Rehabil* 21: 40–44
- Li WL, Pauluhn J (2010) Comparative assessment of the sensory irritation potency in mice and rats nose-only exposed to ammonia in dry and humidified atmospheres. *Toxicology* 276: 135–142. DOI: [10.1016/j.tox.2010.07.020](https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.07.020)
- Manninen A, Anttila S, Savolainen H (1988) Rat metabolic adaptation to ammonia inhalation. *Proc Soc Exp Biol Med* 187: 278–281. DOI: [10.3181/00379727-187-42664](https://doi.org/10.3181/00379727-187-42664)
- Miñana MD, Marcaida G, Grisolia S, Felipo V (1995) Prenatal exposure of rats to ammonia impairs NMDA receptor function and affords delayed protection against ammonia toxicity and glutamate neurotoxicity. *J Neuropathol Exp Neurol* 54: 644–650. DOI: [10.1097/00005072-199509000-00005](https://doi.org/10.1097/00005072-199509000-00005)
- Monsé C, Sucker K, Hoffmeyer F, Jettkant B, Berresheim H, Bünger J, Brüning T (2016) The influence of humidity on assessing irritation threshold of ammonia. *Biomed Res Int* 2016: 6015761. DOI: [10.1155/2016/6015761](https://doi.org/10.1155/2016/6015761)
- Neghab M, Mirzaei A, Kargar Shouroki F, Jahangiri M, Zare M, Yousefinejad S (2018) Ventilatory disorders associated with occupational inhalation exposure to nitrogen trihydride (ammonia). *Ind Health* 56: 427–435. DOI: [10.2486/indhealth.2018-0014](https://doi.org/10.2486/indhealth.2018-0014)
- NL Health Council (2009) Ammonia. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification, No 2009/01OSH. Health Council of the Netherlands, Den Haag. <https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documents/advisory-reports/2009/05/28/ammonia-evaluation-of-the-effects-on-reproduction-recommendation-for-classification/advisory-report-ammonia-evaluation-of-the-effects-on-reproduction-recommendation-for-classification.pdf>, abgerufen am 25 Okt 2019
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2007) Ammonia, OECD SIDS Dossier, approved at SIAM 24. UNEP (United Nations Environment Programme), Genf. <https://hvpchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=db5b4dab-dfcd-447a-b707-42d3906bc0e5>, abgerufen am 23 Mai 2019
- Pacharra M, Schäper M, Kleinbeck S, Blaszkewicz M, van Thriel C (2016 a) Olfactory acuity and automatic associations to odor words modulate adverse effects of ammonia. *Chemosens Percept* 9: 27–36. DOI: [10.1007/s12078-016-9202-6](https://doi.org/10.1007/s12078-016-9202-6)
- Pacharra M, Kleinbeck S, Schäper M, Blaszkewicz M, van Thriel C (2016 b) Multidimensional assessment of self-reported chemical intolerance and its impact on chemosensory effects during ammonia exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 89: 947–959. DOI: [10.1007/s00420-016-1134-6](https://doi.org/10.1007/s00420-016-1134-6)
- Pacharra M, Kleinbeck S, Schäper M, Blaszkewicz M, Golka K, van Thriel C (2017) Does seasonal allergic rhinitis increase sensitivity to ammonia exposure? *Int J Hyg Environ Health* 220: 840–848. DOI: [10.1016/j.ijheh.2017.03.013](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.03.013)
- Pauluhn J (2013) Acute inhalation toxicity of ammonia: revisiting the importance of RD50 and LCT01/50 relationships for setting emergency response guideline values. *Regul Toxicol Pharmacol* 66: 315–325. DOI: [10.1016/j.yrtph.2013.05.008](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.05.008)
- Perkins MW, Wong B, Tressler J, Coggins A, Rodriguez A, Devorak J, Sciuto AM (2016) Assessment of inhaled acute ammonia-induced lung injury in rats. *Inhal Toxicol* 28: 71–79. DOI: [10.3109/08958378.2015.1136715](https://doi.org/10.3109/08958378.2015.1136715)
- Perkins MW, Wong B, Tressler J, Rodriguez A, Sherman K, Andres J, Devorak J, Wilkins WL, Sciuto AM (2017) Adverse respiratory effects in rats following inhalation exposure to ammonia: respiratory dynamics and histopathology. *Inhal Toxicol* 29: 32–41. DOI: [10.1080/08958378.2016.1277571](https://doi.org/10.1080/08958378.2016.1277571)
- Perry BG, Pritchard HJ, Barnes MJ (2016) Cerebrovascular, cardiovascular and strength responses to acute ammonia inhalation. *Eur J Appl Physiol* 116: 583–592. DOI: [10.1007/s00421-015-3313-7](https://doi.org/10.1007/s00421-015-3313-7)
- Petrova M, Diamond J, Schuster B, Dalton P (2008) Evaluation of trigeminal sensitivity to ammonia in asthmatics and healthy human volunteers. *Inhal Toxicol* 20: 1085–1092. DOI: [10.1080/08958370802120396](https://doi.org/10.1080/08958370802120396)
- Schaerdel AD, White WJ, Lang CM, Dvorchik BH, Bohner K (1983) Localized and systemic effects of environmental ammonia in rats. *Lab Anim Sci* 33: 40–45
- Smeets MA, Bulsing PJ, van Rooden S, Steinmann R, de Ru JA, Ogink NW, van Thriel C, Dalton PH (2007) Odor and irritation thresholds for ammonia: a comparison between static and dynamic olfactometry. *Chem Senses* 32: 11–20. DOI: [10.1093/chemse/bjl031](https://doi.org/10.1093/chemse/bjl031)

- Sundblad BM, Larsson BM, Acevedo F, Ernstgård L, Johanson G, Larsson K, Palmberg L (2004) Acute respiratory effects of exposure to ammonia on healthy persons. *Scand J Work Environ Health* 30: 313–321. DOI: [10.5271/sjweh.800](https://doi.org/10.5271/sjweh.800)
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2016 a) Toxicological review of ammonia. Noncancer inhalation. US EPA, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0422tr.pdf, abgerufen am 16 Jan 2019
- US EPA (2016 b) Toxicological review of ammonia. Noncancer inhalation. Supplemental Information. US EPA, Washington, DC. http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=529126, abgerufen am 16 Jan 2019
- White CE, Park MS, Renz EM, Kim SH, Ritenour AE, Wolf SE, Cancio LC (2007) Burn center treatment of patients with severe anhydrous ammonia injury: case reports and literature review. *J Burn Care Res* 28: 922–928. DOI: [10.1097/BCR.0b013e318159a44e](https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e318159a44e)
- Wise PM, Canty TM, Wysocki CJ (2005) Temporal integration of nasal irritation from ammonia at threshold and supra-threshold levels. *Toxicol Sci* 87: 223–231. DOI: [10.1093/toxsci/kfi229](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi229)
- Xu X, Cho SI, Sammel M, You L, Cui S, Huang Y, Ma G, Padungtod C, Pothier L, Niu T, Christiani D, Smith T, Ryan L, Wang L (1998) Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occup Environ Med* 55: 31–36. DOI: [10.1136/oem.55.1.31](https://doi.org/10.1136/oem.55.1.31)