

Geruchsintensive Stoffe: Grundlagen, Bewertung und Markierung

MAK-Begründung

C. van Thriel^{1,*} M. Arand⁶
C. Monsé² H. Käfferlein²
A. W. Rettenmeier³ R. Bartsch⁷
K. Sucker² P. Kreis⁷
S. Werner⁴ A. Hartwig^{8,*}
E. Leibold⁵ MAK Commission^{9,*}
T. Brüning²

Keywords

Geruch; Gefahrstoffe; Geruchs-assozierte Symptome; Bewertung; Markierung

- ¹ Leitung der Arbeitsgruppe „Neurotoxizität und Sensorik“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der Universität Dortmund, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund
 - ² Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV), Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
 - ³ Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen
 - ⁴ Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV), Alte Heerstraße 111, 53757 Sankt Augustin
 - ⁵ BASF SE, Abt. FEP/P, Gebäude Z 570, Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen
 - ⁶ Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich, Winterthurerstraße 190, 8057 Zürich, Schweiz
 - ⁷ Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
 - ⁸ Vorsitz 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
 - ⁹ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn
- * E-Mail: C. van Thriel (thriel@ifado.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Citation Note:

van Thriel C, Monsé C, Rettenmeier AW, Sucker K, Werner S, Leibold E, Brüning T, Arand M, Käfferlein H, Bartsch R, Kreis P, Hartwig A, MAK Commission.

Geruchsintensive Stoffe: Grundlagen, Bewertung und Markierung. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Mrz;8(1):Doc010. https://doi.org/10.34865/mb0geruchdgt8_1or

Manuskript abgeschlossen:
17 Mrz 2022

Publikationsdatum:
30 Mrz 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



Abstract

Odours from substances at the workplace are often strong, unpleasant and perceptible even at concentrations below the valid MAK values. “Odour-associated symptoms” such as nausea and headaches may develop as a result of a special processing of neuro-physiological signals, a specific neuroanatomical connectivity and the evolutionary significance of olfaction. These effects cannot be taken into consideration for the derivation of a MAK value because they occur only in isolated cases. Substances at the workplace that are associated with these kinds of effects are designated in the List of MAK and BAT Values with a corresponding footnote. This article presents the scientific background and the specific procedure used for applying the footnote. By stimulating specialized odour receptors, odours are perceptible even at very low concentrations. After crossing only a few synaptic junctions, the odour information reaches regions of the brain such as the limbic system, the vegetative nuclei of the hypothalamus and the reticular formation. Odours, particularly unpleasant ones, are often perceived as a sign of danger based on individual experiences and evolutionary developments. However, individual responses differ considerably and this variation cannot be explained adequately by physiological mechanisms. Therefore, in order to have the potential of

inducing “odour-associated symptoms”, the workplace substances in question must have a low odour threshold and an unpleasant odour quality. The methods used to identify these odour characteristics are quite heterogeneous and have not been standardized. Different sources were used to determine the odour characteristics of the 43 workplace substances from the List of MAK and BAT Values that potentially met these criteria. After the data were checked for plausibility, 23 of the substances were designated with the footnote following a systematic evaluation.

1 Hintergrund

Seit der Veröffentlichung der MAK- und BAT-Werte-Liste 2021 (DFG 2021) wird durch die Vergabe einer Fußnote („Auch bei Einhaltung des MAK-Wertes sind im Einzelfall „Geruchs-assoziierte“ Symptome nicht auszuschließen“) explizit auf die Möglichkeit des Auftretens „Geruchs-assoziiertes“ Symptome, wie Übelkeit oder Kopfschmerzen, hingewiesen. Diese Effekte können bei der Ableitung des MAK-Wertes nicht berücksichtigt werden, da sie nur in Einzelfällen auftreten. In der wissenschaftlichen Literatur wird deren vereinzelt Auftreten beschrieben (Shusterman 1992, 2001). Es existieren jedoch keine Informationen darüber, durch welche physiologischen Mechanismen sie verursacht werden. Daher werden im Folgenden die generellen physiologischen Besonderheiten des Geruchssinnes betrachtet, um das mögliche Auftreten dieser Symptome besser zu verstehen. Anschließend werden Methoden und Kriterien beschrieben, nach denen die Fußnote vergeben wurde.

2 Physiologische und neuroanatomische Grundlagen

Dass der Geruch bestimmter Arbeitsstoffe Auslöser von Symptomen sein kann, liegt vor allem an der extremen Sensitivität des Geruchssinns, aber auch an dessen enger Assoziation mit Gehirnregionen wie dem limbischen System oder den vegetativen Kernen des Hypothalamus und der *Formatio reticularis* (Hatt 2019). Diese Hirnregionen sind an der Entstehung von Emotionen, z. B. Ekel, beteiligt und regulieren unterschiedliche vegetative Funktionen. Es handelt sich dabei jedoch nicht um direkte, reflexartige Reaktionen auf einen Geruchsreiz, sondern um gelernte Reaktionen, die im Laufe des Lebens entstehen (Ayabe-Kanamura et al. 1998) und teilweise unbewusst aktiviert werden. Die von Gerüchen im Gehirn ausgelösten Aktivierungsmuster sind interindividuell unterschiedlich (Mantel et al. 2019). So lassen sich auch die erheblichen Unterschiede zwischen verschiedenen Menschen beim Auftreten „Geruchs-assoziiertes“ Symptome (Stevenson 2010) erklären.

Olfaktorische Rezeptoren können von vielen Arbeitsstoffen in Konzentrationen aktiviert werden, die weit unterhalb des MAK-Wertes liegen und deren Geruchsschwellen dementsprechend niedrig sind (van Thriel et al. 2006). Die so bereits unterhalb des MAK-Wertes ausgelösten Wahrnehmungen kategorisiert der Mensch entlang der Achse „angenehm-unangenehm“, also der hedonischen Geruchswirkung.

Nach dem Einatmen werden die Geruchsstoffmoleküle zum Riechepithel in den oberen Teil der Nasenhöhle transportiert und aktivieren dort Geruchsrezeptoren. Die Kodierung von Gerüchen beruht auf komplexen Interaktionen zwischen den Geruchsstoffmolekülen und den ca. 350 verschiedenen Geruchsrezeptoren. Diese Interaktion funktioniert allerdings nicht nach dem sogenannten Schlüssel-Schloss-Prinzip. Geruchsrezeptoren sind einerseits hoch spezifisch für bestimmte molekulare Eigenschaften und andererseits tolerant gegenüber anderen. Die Geruchsrezeptoren sprechen daher auf verschiedene Geruchsstoffe an und ein Geruchsstoff kann verschiedene Rezeptoren aktivieren. Durch die Aktivierung werden elektrische Signale ausgelöst, die ein neuronales Erregungsmuster erzeugen. Dieses wird in höheren Gehirnzentren weiter verarbeitet (Hatt 2019). Unterschiedliche Faktoren können die Bindungsfähigkeit von Geruchsstoffmolekülen an die Rezeptoren und damit auch die Wahrnehmung beeinflussen. Geruchsstoffmoleküle gelangen entweder durch die Nase oder durch den Rachen zum Riechepithel. So kann sich zum Beispiel die Löslichkeit eines Riechstoffes im Schleim der Nase, von der im Schleim des Rachens unterscheiden. Außerdem können Geruchsstoffmoleküle durch Enzyme oder Transportproteine, die im Schleim enthalten sind, umgewandelt werden. Dadurch können sich deren physikochemische Eigenschaften verändern (Genva et al. 2019; Schilling 2017).

Die physikochemischen Eigenschaften der Geruchsstoffmoleküle bilden die Grundlage für die Bindung an und die Aktivierung von Geruchsrezeptoren und bereits kleinste Veränderungen der Molekülstruktur führen zu deutlich veränderten Geruchswahrnehmungen (Ohloff 1990). Qualität und Intensität eines Geruchs können beispielsweise abhängig von der Position der funktionellen Gruppen, der Symmetrie des Geruchsstoffmoleküls oder der Stereochemie sein.

Die Länge der Kohlenstoffkette kann einen entscheidenden Einfluss haben, denn mit zunehmender Länge können zwei Gerüche leichter voneinander unterschieden werden (Boesveldt et al. 2010; Laska und Teubner 1999) und die Wahrnehmungsschwelle sinkt (Cometto-Muñiz und Cain 1990).

Funktionelle Gruppen im Geruchsstoffmolekül korrelieren mit einer bestimmten Geruchsqualität. So werden Aldehyde zitrusartig, Ester häufig als fruchtig beschrieben, Amine hingegen eher als fischig und Thiole haben einen fauligen oder übelriechenden Geruch (Genva et al. 2019). Allerdings gibt es auch Geruchsstoffmoleküle mit gleichen funktionellen Gruppen, die unterschiedliche Geruchsqualitäten aufweisen. Beispielsweise werden bestimmte Lactone, deren Molekülstruktur sehr ähnlich ist, ganz unterschiedlich wahrgenommen und als „minzig“, „butterartig“ oder „terpen-kampferartig“ beschrieben. Außerdem kann der gleiche Geruch, z. B. „moschusartig“, durch strukturell sehr unterschiedliche organische Substanzen erzeugt werden (Genva et al. 2019). Weiterhin können Enantiomere trotz identischer physikalischer und chemischer Eigenschaften ganz unterschiedlich riechen. Bei diesen chiralen Molekülen ist die Ausrichtung im dreidimensionalen Raum spiegelbildlich. Zwei typische Beispiele sind Limonen und Carvon. (R)-Limonen riecht nach Orange, während das spiegelbildliche (S)-Limonen nach Zitrone riecht. (S)-Carvon riecht nach Kümmel und (R)-Carvon nach Minze (Friedman und Miller 1971). Auch die Geruchsschwellenwerte der Enantiomere können unterschiedlich sein (Legrum 2015, S. 35-61).

Die Prinzipien, nach denen in der organischen Chemie Moleküle beschrieben und klassifiziert werden, sind häufig nicht für die Vorhersage der Geruchswirkung geeignet. Dies demonstrieren neuere Studienergebnisse (Poivet et al. 2016, 2018). Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass bei bestimmten Geruchsstoffmolekülen mit Benzol- oder heteroaromatischen Ringen für die Aktivierung von Geruchsrezeptoren nicht eine bestimmte Ringgröße oder Zusammensetzung mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Wasserstoffatomen, sondern vielmehr die Polarität der Moleküloberfläche entscheidend ist (Poivet et al. 2016).

Auch die Konzentration eines Geruchsstoffs kann die Geruchsqualität beeinflussen, denn mit zunehmender Konzentration werden mehr Geruchsrezeptoren aktiviert. Skatol und Indol riechen zwar äußerst ekelerregend nach Faeces, erinnern aber bei geringer Konzentration an exotische Blumen und überreife Früchte. Diese Substanzen sind im Geruch der Jasminblüte und des Flieders enthalten. Ein anderes Beispiel ist Jonon, das in niedrigen Konzentrationen nach Veilchen riecht und in höheren Konzentrationen als holzartig beschrieben wird (Albrecht und Wiesmann 2006). Häufig lässt eine Verdünnung den Geruch angenehmer wirken. So riecht zum Beispiel Phenyllessigsäure in konzentrierter Form nach verrottendem Pferdeurin und in starker Verdünnung nach Bienenwaben (Legrum 2015, S. 35-61).

In den letzten Jahren sind mit künstlicher Intelligenz (KI) Zusammenhänge zwischen der Molekülstruktur von Geruchsstoffen und den Geruchswirkungen abgeleitet worden. Mithilfe dieser KI-Modelle ist es möglich, Molekülen mit bestimmten Strukturen Geruchsqualitäten zuzuordnen und deren Geruchsintensität sowie Hedonik vorherzusagen (Keller et al. 2017; Keller und Vosshall 2016), allerdings ist die Bewertung der Zuverlässigkeit noch nicht abschließend möglich.

Geruchsschwellen sind vor allem von Parametern abhängig, die den Übergang des Geruchsstoffes von der Gasphase in die kondensierte Phase bestimmen (u. a. Verhältnis von Dipolarität zu Polarisierbarkeit der gelösten Stoffe). Für bestimmte Stoffgruppen (z. B. organische Säuren, Mercaptane) waren die vorhergesagten Geruchsschwellen allerdings zu niedrig, sodass gruppenspezifische Verstärkungsfaktoren integriert wurden (Abraham et al. 2012). Khan et al. (2007) gelang es, die Bewertung von Geruchsstoffen als angenehm oder unangenehm vorherzusagen. Weitere Forschungsansätze mit KI-Modellen beschäftigen sich mit der Charakterisierung des Rezeptorbindungspotenzials von Geruchsmolekülen (Gupta et al. 2021). Trotz zahlreicher Untersuchungen ist es jedoch bis heute nicht möglich, den Geruch eines Stoffes anhand seiner Struktur genau vorherzusagen, denn die Geruchswahrnehmung ist nicht nur von der Molekülstruktur abhängig, sondern ist ein ganzheitlicher Prozess, der alle Informationen aus der momentanen

Wahrnehmung des eigenen Körpers und der Umgebung und aus den vergangenen Erfahrungen integriert (Bierling et al. 2021). Beim Riechen geht es in der Regel auch nicht um die Wahrnehmung von einzelnen Geruchsstoffmolekülen, sondern um Mischungen aus vielen verschiedenen Geruchsstoffen. Bei der Wahrnehmung von Geruchsmischungen sind zwei unterschiedliche Prozesse aktiv (Howard und Gottfried 2014). Bei der konfiguralen Verarbeitung werden Geruchsmischungen als „Gestalt“ erkannt, d. h. die verschiedenen Geruchsstoffe werden zu einem einzigartigen wahrnehmbaren Ganzen integriert. Ein Beispiel dafür ist die Wahrnehmung einer Mischung aus Ethylisobutyrat (Erdbeere) und Ethylmaltol (Karamell) als Ananasgeruch (Coureaud et al. 2022). Bei der elementaren Verarbeitung wird die Geruchsmischung aus der Summe der verschiedenen Geruchsstoffe abgeleitet. Bei diesem Summationsprozess kann ein Geruchsstoff die Wahrnehmung eines anderen Geruchsstoffs abschwächen oder verstärken (Thomas-Danguin et al. 2014), auch wenn der Stoff selbst geruchlos ist (Xu et al. 2020). Ebenfalls werden bei der Geruchswahrnehmung von Gemischen bestimmte Gerüche nach einer Zeit nicht mehr gerochen. Aufgrund dieser Gewöhnung an bestimmte Geruchsstoffe im Gemisch (selektive Adaptation), treten andere nicht adaptierte Gerüche stärker hervor, sodass, je länger Menschen das gleiche Gemisch riechen, sie einen anderen Geruch wahrnehmen (Frank et al. 2017). Bisher wurde davon ausgegangen, dass diese Verarbeitungsprozesse erst auf der Ebene der höheren Gehirnzentren stattfinden, doch es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass diese Prozesse bereits auf der Ebene der Geruchsrezeptoren existieren (Xu et al. 2020).

Die Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen Geruchsstoffmolekülen und Geruchswirkung sind bislang nur bedingt nutzbar, um die tatsächliche Geruchswahrnehmung eines Individuums zu ermitteln. Dazu wird nach wie vor die menschliche Nase benötigt.

3 Methoden zur Erfassung von Geruchsschwellen und -qualitäten

Olfaktometrie (lat. *olfacere* „riechen“) beschreibt den Einsatz psychophysischer Methoden zur Untersuchung des Geruchssinns, z. B. die Bestimmung von Geruchsschwellen. Die Geruchswahrnehmungsschwelle ist die Konzentration eines Stoffs, bei der ein unspezifischer Geruch wahrzunehmen ist. Im Gegensatz dazu ist die Geruchserkennungsschwelle als die Konzentration definiert, die erforderlich ist, um einen Geruch zu identifizieren, d. h. die Geruchsqualität (z. B. „bananenartig“) zu erkennen (Doty und Laing 2015). Die Wahrnehmungsschwelle ist erheblich geringer als die Erkennungsschwelle (Hatt 2019). Die Fähigkeit, einen Geruch gerade noch wahrzunehmen, wird in jedem Moment von vielen Faktoren beeinflusst, z. B. Erwartungen, Motivation, Aufmerksamkeit und Konzentration. Daher ist es nicht möglich, genau die Geruchsstoffkonzentration zu ermitteln, ab der eine Testperson einen Geruch noch wahrnimmt. Deshalb wurde die Geruchswahrnehmungsschwelle per Konvention als die Konzentration definiert, bei der eine Testperson bei wiederholter Darbietung eines Geruchsstoffs in 50 % der Fälle reagiert (Gescheider 1997).

Da für die Bestimmung von Geruchsschwellen für Chemikalien im Allgemeinen keine normierten oder standardisierten Verfahren existieren, wird im Folgenden das prinzipielle Vorgehen beschrieben.

Voraussetzung für die Untersuchung einer Geruchswahrnehmungsschwelle ist die Herstellung einer Verdünnungsreihe, d. h. eine Reihe unterschiedlicher Konzentrationsstufen, wobei der Bereich so gewählt werden sollte, dass die niedrigsten Stufen nie und die höchsten Stufen immer erkannt werden. Da laut Weber-Fechner-Gesetz (Gescheider 1997) ein linearer Zuwachs der subjektiv empfundenen Geruchsintensität dem Logarithmus des Zuwachses der objektiv messbaren Geruchsstoffkonzentration entspricht, sollten sich zwei benachbarte Konzentrationsstufen um etwa einen Faktor „2“ unterscheiden.

Für die Messung einer einzigen Geruchsschwelle riecht die Testperson an jeder Stufe in dieser Verdünnungsreihe und gibt bei jeder Stufe an, ob ein Geruch wahrnehmbar ist. Um eine individuelle Geruchsschwelle zu ermitteln, durchläuft eine Testperson diesen Vorgang in der Regel mehrfach.

Es gibt unterschiedliche Methoden und Apparaturen, um eine Verdünnungsreihe herzustellen und den Geruch an der Nase einer Testperson darzubieten. In Publikationen mit Geruchsschwellenwerten (z. B. Devos et al. 1990; van Gemert 2011) sind oft sehr unterschiedliche Angaben für denselben Geruchsstoff zu finden, mit einer Varianz von bis

zu $\pm 1000\%$ und mehr (Cain und Schmidt 2009). Grund dafür sind im Wesentlichen methodische Mängel. In jedem Fall sollte analytisch sichergestellt werden, dass die gewünschte Geruchsstoffkonzentration tatsächlich an der Nase der Testperson vorhanden ist. Eine weitere Möglichkeit, die Varianz von Geruchsschwellenwerten zwischen Personen und zwischen Studien zu reduzieren, ist die standardisierte Auswahl und Schulung der Testpersonen (Ueno et al. 2009).

Zurzeit existieren zwei Verfahren, mit denen zuverlässige Geruchswahrnehmungsschwellen für Einzelstoffe ermittelt werden können. Zum einen die in Japan eingesetzte sogenannte „Beutel-Methode“ (Iwasaki 2003) und zum anderen das in den USA verwendete Olfaktometer „VDD-8“ (Schmidt und Cain 2010). Zusätzlich gibt es die europäische Norm DIN EN 13725 (DIN 2022), in der olfaktometrische Verfahren beschrieben und Standards vorgegeben werden. Diese Norm wurde jedoch für die Messung und Bewertung von Umweltgerüchen entwickelt und ist nur bedingt anwendbar für die Ermittlung von Geruchsschwellenwerten für Einzelstoffe.

Zur Ermittlung der Geruchsschwelle werden die Grenzwert- und die Konstanzmethode eingesetzt.

Bei der Grenzwertmethode (method of limits) wird die Geruchsstoffkonzentration von Stufe zu Stufe erhöht oder verringert. Bei einem aufsteigenden Durchgang (ascending trial) beginnt man mit einer Konzentrationsstufe, die nicht wahrnehmbar ist, und erhöht so lange, bis die Testperson den Geruch wahrnehmen kann. Bei einem absteigenden Durchgang (descending trial) fängt man mit einer deutlich erkennbaren Konzentrationsstufe an und verringert diese so lange, bis der Geruch nicht mehr wahrnehmbar ist.

Die Testperson reagiert mit „Ja“, wenn sie glaubt, einen Geruch wahrgenommen zu haben. Ein Durchgang ist beendet, wenn ein Wechsel von „Ja“ zu „Nein“ (absteigende Reihe) bzw. von „Nein“ zu „Ja“ (aufsteigende Reihe) erfolgt. Üblicherweise muss dieser Wechsel bei der darauffolgenden Stufe mindestens noch einmal bestätigt werden, so z. B. bei einer aufsteigenden Reihe zweimal mit „Ja“ in Folge. Aufgrund dieses Abbruchkriteriums müssen nicht alle vorbereiteten Konzentrationsstufen einer Verdünnungsreihe durchlaufen werden. Zur Berechnung der individuellen Geruchsschwelle wird in der Regel der geometrische Mittelwert aus der ersten erkannten und der letzten nicht mehr erkannten Geruchsstoffkonzentration berechnet.

Problematisch bei dieser Methode ist das Auftreten von Habituationsfehlern. Damit bezeichnet man die Tendenz der Testperson, eine wahrgenommene Empfindung bei absteigenden Durchgängen weiter zu berichten (bzw. bei aufsteigenden Durchgängen weiter nicht zu berichten). Ein weiteres Problem stellen Erwartungseffekte dar. Wenn immer die gleiche Startkonzentration und dieselbe Anzahl an Konzentrationsstufen dargeboten wird, kann die Testperson durch Mitzählen erraten, wann die Verdünnungsstufe kommt, auf die sie reagieren muss. Eine mögliche Lösung besteht darin, die Startkonzentration zu variieren. Außerdem können sogenannte „Nullproben“ eingestreut werden, d. h. anstelle der nächsten Konzentrationsstufe wird geruchlose Luft dargeboten.

Bei der Konstanzmethode (method of constant stimuli) werden alle vorbereiteten Konzentrationsstufen in zufälliger Reihenfolge dargeboten, sodass keine Habituations- oder Erwartungsfehler auftreten können. Da eine Testperson eine Verdünnungsreihe in der Regel mehr als einmal absolviert, kann man aus diesen Daten für jede einzelne Stufe bestimmen, wie häufig der Geruch erkannt wurde. Das ist auch für die gesamte Testgruppe möglich. Anschließend wird die Wahrnehmungswahrscheinlichkeit (%-Anteil der „Ja“-Antworten) gegen die Geruchsstoffkonzentration aufgetragen. Man erhält mit dieser Methode eine psychometrische Funktion in der Form einer logistischen Kurve. Als Geruchswahrnehmungsschwelle verwendet man die Geruchsstoffkonzentration, bei der in genau 50 % der Fälle ein Geruch wahrgenommen wird. Eventuell muss man den Wert interpolieren.

Problematisch bei dieser Methode ist der hohe Aufwand. Da immer alle vorbereiteten Konzentrationsstufen durchlaufen werden müssen, können Ermüdungseffekte auftreten.

Mit der bereits oben erwähnten Ja/Nein-Prozedur wird die sogenannte „absolute“ Schwelle ermittelt. Im Gegensatz dazu geht es bei der „Unterschiedsschwelle“ um die Wahrnehmung eines eben merklichen Unterschieds. Dabei wird in der Regel die sogenannte erzwungene Antwortprozedur (forced-choice) verwendet. Die Testperson muss mindestens zwei Geruchsproben miteinander vergleichen, d. h. eine geruchlose Nullprobe und eine Geruchsprobe, und entscheiden, welche Probe den Geruch enthält. Gezählt wird die Anzahl der richtigen und der falschen Antworten. Die

beiden Geruchsproben können entweder simultan (VDD-8 Olfaktometer, Schmidt und Cain 2010; japanische Beutel-Methode, Iwasaki 2003) oder sukzessiv (DIN 2022) dargeboten werden.

Wird die forced-choice-Prozedur in Kombination mit der Grenzwertmethode verwendet, wie bei der japanischen Beutel-Methode, endet ein Durchgang, wenn bei der absteigenden Verdünnungsreihe das erste Mal eine falsche Antwort gegeben wurde. Wie oben beschrieben, berechnet man die individuelle Geruchsschwelle als geometrischen Mittelwert aus der letzten erkannten und der ersten nicht mehr erkannten Konzentrationsstufe.

Wird die forced-choice-Prozedur in Kombination mit der Konstanzmethode verwendet, wird für die Bestimmung der Geruchswahrnehmungsschwelle der prozentuale Anteil der richtigen Antworten gezählt und, wie bereits oben beschrieben, als logistische Kurve dargestellt. Werden zwei Proben dargeboten, liegt die Wahrscheinlichkeit, die richtige Geruchsprobe zu wählen, bei 50 %. Daher wird bei der Berechnung der Unterschiedsschwelle die Geruchsstoffkonzentration bestimmt, die in 75 % der Fälle richtig erkannt wird. Werden drei Proben dargeboten, wie beim VDD-8 Olfaktometer, liegt die Wahrscheinlichkeit, die richtige Geruchsprobe zu erraten, bei 33,3 %. Hier kann die Unterschiedsschwelle wieder wie gewohnt berechnet werden, nämlich als die Geruchsstoffkonzentration, die in genau 50 % der Fälle richtig erkannt wird.

Eine hohe Qualität weisen die Geruchsschwellenwerte auf, die nach einer standardisierten Methode, z. B. DIN EN 13725 (DIN 2022), oder einer vergleichbar hochwertigen Methodik ermittelt wurden. In diese Kategorie fallen die Studien aus den Arbeitsgruppen von Abraham, Cain und Cometto-Muñiz, sowie grundsätzlich auch von Nagata (2003).

Eine niedrige Qualität weisen die Geruchsschwellenwerte auf, die ohne hinreichend nachvollziehbare Angaben zu den Untersuchungsbedingungen veröffentlicht wurden. Hierzu gehören vor allem ältere Geruchsschwellenwerte, die in Übersichtsarbeiten zusammengestellt wurden (Amoore und Hautala 1983; Devos et al. 1990; Hellman und Small 1974; Leonardos et al. 1969; Punter 1983; Ruth 1986).

Mit Bezug zu den Anforderungen der DIN EN 13725 wurde die Messunsicherheit der Olfaktometrie berechnet (Boeker und Haas 2007). Durch die diskreten Verdünnungsstufen, mit denen das Messverfahren der Olfaktometrie arbeitet, ist ein gewisser Messunsicherheitsanteil bereits vorgegeben. Eine deutliche Verringerung der Messunsicherheit kann durch eine Erhöhung der Anzahl an Testpersonen erreicht werden und durch die Verringerung der Streubreite der Geruchsschwellen einer einzelnen Testperson. Werden die Anforderungen der DIN EN 13725 eingehalten, liegt die Messunsicherheit bei etwa Faktor 2 oder im logarithmischen Maßstab bei $\pm 0,3$.

Solange Datenzusammenstellungen genutzt werden, die Geruchsschwellenwerte mit unterschiedlicher Qualität enthalten, sollten die niedrigsten Werte verwendet werden. Dieses Vorgehen empfehlen Cain und Schmidt (2009), die festgestellt haben, dass die mit moderneren Methoden ermittelten Geruchsschwellenwerte eine geringere interindividuelle Streuung aufweisen und in der Regel deutlich niedriger sind, als die bisher geltenden Geruchsschwellenwerte für diesen Stoff.

Mit psychometrischen Verfahren, wie der Hedonik-Skala oder der Methode der Polaritätenprofile (Sucker und Hangartner 2012), kann die hedonische Geruchswirkung erfasst werden. Allerdings existieren keine Datenbanken oder Übersichtsarbeiten, in denen Informationen zur „angenehm-unangenehm“ Qualität systematisch zusammengestellt wurden.

Trotz der erwähnten Unterschiede zwischen Individuen können mit aktuellen psychophysischen und -metrischen Verfahren Merkmale eines Geruchs wie die Geruchsschwelle, die Geruchsintensität oder die hedonische Geruchswirkung (angenehm-unangenehm) recht zuverlässig erfasst werden. Diese Informationen können genutzt werden, um die Wirkungen eines Arbeitsstoffes auf das olfaktorische System zu beschreiben.

Durch die systematische Prüfung verschiedener Quellen zu diesen olfaktorischen Eigenschaften von Chemikalien wurden Informationen zusammengetragen, die die Grundlage für die Vergabe der Fußnote bilden.

4 Beschreibung des Vorgehens

Wie erstmals in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2021 (DFG 2021) beschrieben, orientiert sich die Kommission bei der Vergabe der Fußnote an den folgenden Kriterien: (a) niedrige, psychophysisch-ermittelte Geruchsschwelle, (b) sehr unangenehmer Geruch bereits im Bereich der Wahrnehmungsschwelle oder (c) Fallberichte oder Beobachtungen, die ein verstärktes Auftreten „Geruchs-assoziiertes“ Symptome beschreiben.

a) niedrige, psychophysisch-ermittelte Geruchsschwelle

Nachdem für die beiden Alkylthiole 2-Butanthiol und 2-Methyl-2-propanthiol bei der Ableitung der MAK-Werte, basierend auf einer Probandenstudie mit Ethanthiol, das Auftreten „Geruchs-assoziiertes“ Symptome unterhalb des MAK-Wertes aufgrund einer Analogiebetrachtung nicht ausgeschlossen werden konnte, hat die Kommission weitere 41 Substanzen aus der MAK-Liste identifiziert, die durch intensiv-unangenehme Gerüche charakterisiert sind und für die MAK-Werte existieren. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich mehrere Übersichtsarbeiten, in denen Geruchsschwellen für Chemikalien zusammengestellt wurden. Diese Arbeiten wurden genutzt, um für sieben Alkanolamine, 17 Alkylamine, fünf aromatische Amine, sechs Alkylthiole, eine aromatische Schwefelverbindung und sieben weitere Arbeitsstoffe Geruchsschwellen zusammenzustellen und eine konsolidierte Geruchsschwelle abzuleiten. Die Daten dazu stammen aus fünf Übersichtsarbeiten (AIHA 2013; Brauer 2002; van Gemert 2011; Nagata 2003; Ruth 1986). Weitere Quellen (u. a. Sheftel 2000; U.S. Coast Guard und Department of Transportation 1990) wurden zu Vergleichszwecken genutzt. Diese konsolidierte Geruchsschwelle entspricht der niedrigsten Geruchswahrnehmungsschwelle, die (übereinstimmend) in mehreren Arbeiten aufgeführt wurde. Die konsolidierte Geruchsschwelle wurde in mg/m^3 dargestellt und der Quotient aus MAK-Wert und konsolidierter Geruchsschwelle gebildet. Liegt dieser Quotient über 1, muss damit gerechnet werden, dass der Geruch eines Arbeitsstoffes bereits unterhalb des MAK-Wertes wahrnehmbar ist. Je größer dieser Quotient ist, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit, dass (a) der Geruch wahrnehmbar ist und (b) die Geruchsintensität zunimmt. Um die Fußnote zu vergeben, muss der Quotient über 1 liegen. Weitere Konsequenzen ergeben sich aus der Höhe des Quotienten jedoch nicht, da die in den Übersichtsarbeiten zusammengestellten Geruchsschwellenwerte eine große Spannbreite aufweisen, die eine weiterreichende und differenzierte Nutzung des Quotienten nicht erlauben. Dieses Vorgehen stellt eine Worst-Case-Annahme dar, da immer die niedrigste Geruchsschwelle verwendet wurde.

b) sehr unangenehmer Geruch bereits im Bereich der Wahrnehmungsschwelle

Vergleichbare Übersichtsarbeiten oder systematische Zusammenstellungen existieren für die Geruchsqualität nicht. Die Loseblatt-Sammlung „Gefahrstoff-Sensorik“ (Brauer 2002) stellt die einzige Quelle dar, in der „Geruchs-assoziiertes“ Symptome, wie „Übelkeit erregend“, systematisch und gut dokumentiert zusammengestellt wurden. Eine systematische Beschreibung von Geruchsqualitäten erlauben die 146 Deskriptoren (z. B. minzig, Pfefferminz; fruchtig, Citrus) von Andrew Dravnieks (Dravnieks 1982). Detaillierte Informationen zu Geruchswirkungen lagen nur für Tetrahydrothiophen und Trimethylamin vor. Daher wurde die Beschreibung der Geruchsqualität sowie die Nennung „Geruchs-assoziiertes“ Symptome überwiegend den Datenbanken GESTIS-Stoffdatenbank (<https://gestis.dguv.de/>) und PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) entnommen. Über Herkunft und Qualität dieser Angaben sind keine exakten Informationen verfügbar, vielfach beruhen sie auf Angaben aus Brauer (2002). Angaben, die übereinstimmend und eindeutig auf eine unangenehme Geruchsqualität schließen lassen, waren Voraussetzung für die Vergabe der Fußnote (siehe Spalten „Geruchsqualität“ in Tabelle 1).

c) Fallberichte oder Beobachtungen, die ein verstärktes Auftreten „Geruchs-assoziiertes“ Symptome beschreiben

Bei der Vergabe der Fußnote wurden weitere arbeitsmedizinisch-toxikologische Quellen herangezogen, in denen Berichte über das Auftreten von Symptomen ausschließlich durch den Geruch eines Arbeitsstoffes aufgeführt sind. Dazu zählen auch Erkenntnisse und Beobachtungen aus Probandenstudien.

Eine Vergabe der Fußnote erfolgte nicht, wenn aus validen Probandenstudien (MAK Commission 2019) systematische Untersuchungen zu Geruchsempfindungen und „Geruchs-assoziiertes“ Symptomen im Bereich des MAK-Wertes vorlagen, die derartige Effekte auch im Einzelfall unwahrscheinlich erscheinen lassen (siehe Spalte „Bemerkung“ in Tabelle 1).

Tab. 1 Übersicht der 43 Arbeitsstoffe und der systematischen Überprüfung ihrer olfaktorischen Eigenschaften

Stoff	CAS-Nr.	Molmasse (mg/m ³)	MAK (DFG 2022) (ml/m ³)	frühere Kat. V	Geruchsqualität		konsol. GS (mg/m ³)	MAK/ konsol. GS	Fußnote	Bemerkung
					PubChem	Brauer 2002				
Alkanolamine										
2-Aminobutanol	96-20-8	89,14	3,7	1	nein	aminartig	–	–	–	nein
2-Aminoethanol	141-43-5	61,08	0,51	0,2	nein	ammoniak- artig	ammoniakartig	leicht, ammoniak- artig, fischartig	6,6 ^{a)}	0,077
2-(2-Aminoethoxy)ethanol	929-06-6	105,1	0,87	0,2	nein	mild, aminartig	leicht, fisch- artig, aminartig	leicht (keine weiteren Angaben)	–	–
2-Amino-2-methyl-1- propanol	124-68-5	89,14	3,7	1	nein	aminartig	–	ammoniakartig	–	nein
Diethanolamin	111-42-2	105,1	1 E	–	nein	schwach, ammoniak- artig	leicht, fischartig, ammoniakartig	mild, ammoniakartig	1,2 ^{a)}	0,83
2-Diethylaminoethanol	100-37-8	117,2	24	2	nein	aminartig	übelkeits- erregend, ammoniakartig	scharf, aminartig, ammoniakartig	0,05 ^{a)}	480
Triethanolamin	102-71-6	149,2	1 E	–	nein	aminartig	leicht, ammoniakartig	leicht, sehr schwach, ammoniakartig	62 ^{a)}	0,016
Alkylamine										
2-Aminopropan	75-31-0	59,11	12	5	ja	aminartig	ammoniakartig	stark, stechend, ammoniakartig	0,06 ^{b)}	200
N'-(3-Aminopropyl)-N'- dodecylpropan-1,3-diamin	2372-82-9	299,5	0,05 E	–	nein	aminartig	–	–	–	nein
i-Butylamin	78-81-9	73,14	6,1	2	ja	aminartig	fischartig	ammoniak- artig, aminartig	0,0045 ^{b)}	1400
n-Butylamin	109-73-9	73,14	6,1	2	ja	ammoniak- artig	ammoniakartig	stechend, ammoniakartig	0,24 ^{a)}	25
sec-Butylamin	13952-84-6	73,14	6,1	2	ja	ammoniak- artig	fischartig, ammoniakartig	–	0,5 ^{c)}	12
tert-Butylamin	75-64-9	73,14	6,1	2	ja	aminartig	stark, aminartig	–	0,5 ^{c)}	12
Cyclohexylamin	108-91-8	99,17	8,2	2	ja	aminartig	stark, fisch- artig, aminartig	stark, fisch- artig, aminartig	10 ^{a)}	0,82

Tab. 1 (Fortsetzung)

Stoff	CAS-Nr.	Molmasse	MAK (DFG 2022)	frühere		Geruchsqualität		konsol. GS (mg/m ³)	MAK/konsol. GS	Fußnote	Bemerkung
				(mg/m ³)	(ml/m ³)	Kat. V	GESTIS				
Diethylamin	109-89-7	73,14	6,1	2	ja	aminartig	fischartig, ammoniakartig	intensiv, muffig, fischartig, ammoniakartig, aminartig	610	ja	
Dimethylamin	124-40-3	45,08	3,7	2	ja	fischartig, ammoniakartig	fischartig, ammoniakartig	stark, fischartig, ammoniakartig, je nach Konzentration fisch- oder ammoniakartig	0,0014 ^{a)} 2600	ja	
N,N-Dimethylethylamin	598-56-1	73,14	6,1	2	ja	ammoniakartig	stark, ammoniakartig, fischartig	intensiv, stark, ammoniakartig	1,4 ^{b)} 4,4	ja	
N,N-Dimethylisopropylamin	996-35-0	87,16	3,6	1	nein	aminartig	-	ammoniakartig	-	nein	
Ethylamin	75-04-7	45,08	9,4	5	ja	ammoniakartig	scharf, fischartig, ammoniakartig	intensiv, scharf, ammoniakartig	190	ja	
Methenamin-3-chlorallylchlorid	4080-31-3	251,2	2 E	-	nein	stechend	stechend	-	-	nein	
Methylamin	74-89-5	31,06	6,4	5	ja	ammoniakartig	stechend, fischartig	stechend, intensiv, scharf, fischartig, bei hohen Konzentrationen (130–650 mg/m ³) ammoniakartig	0,0012 ^{a)} 5300	ja	
Morpholin	110-91-8	87,12	36	5	ja	ammoniakartig	fischartig	fischartig, aminartig	0,036 ^{a)} 1000	ja	
Triethylamin	121-44-8	101,2	4,2	1	ja	fischartig, ammoniakartig	stark, ammoniakartig bis fischartig	intensiv, stark, unangenehm, fischartig, aminartig, ammoniakartig	0,022 ^{a)} 190	ja	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Stoff	CAS-Nr.	Molmasse	MAK (DFG 2022)	frühere Kat. V	Geruchsqualität		konsol. GS (mg/m ³)	MAK/ konsol. GS	Fußnote	Bemerkung	
					PubChem	Brauer 2002					
Trimethylamin	75-50-3	59,11	4,9	2	ja	aminartig	stechend, bei 2 mg/m ³ fischartig, bei Konzentra- tionen, 240–1200 mg/m ³ ammoniakartig bei höheren Konzentra- tionen	0,000049 ^{a)}	100000	ja	
Aromatische Amine											
Anilin	62-53-3	93,13	8	2	nein	aminartig	muffig, fischartig	stechend, ölig, aromatisch, süßlich, aminartig	40 000	nein	keine Symptome bei 2 ml/m ³ (Käfferlein et al. 2014)
N-(1,3-Dimethylbutyl)-N'- phenyl-p-phenylendiamin	793-24-8	268,4	2 E	-	nein	-	-	aromatisch	-	nein	-
Diphenylamin	122-39-4	169,2	5 E	-	nein	blumig	angenehm, blumig	blumig	0,15 ^{b)}	33	angenehmer Geruch
N-Isopropyl-N'-phenyl-p- phenylendiamin	101-72-4	226,3	2 E	-	nein	-	aromatisch	-	-	nein	-
p-Phenylendiamin	106-50-3	108,1	0,1 E	-	nein	-	-	-	-	nein	-
Alkylthiole											
1-Butanthiol	109-79-5	90,19	3,7	1	nein	unangenehm, verfaulte Zwiebeln, nach Stinktief	stark, nach Stinktief	intensiv, stark, nach Stinktief, widerlich	0,00001 ^{b)}	370 000	ja
2-Butanthiol	513-53-1	90,19	7,5	2	nein	übelriechend	stark, unange- nehm, nach Stinktief	stark, nach Stinktief, faulig	0,000002 ^{b)}	3 800 000	ja
Ethanthiol	75-08-1	62,14	1,3	0,5	ja	penetrant, beißend	durchdringend, knoblauchartig, nach Stinktief	durchdringend, anhaltend, widerlich, lauchartig (mephitisch), erdig, sulfidisch	0,000022 ^{a)}	59 000	ja

Tab. 1 (Fortsetzung)

Stoff	CAS-Nr.	Molmasse	MAK (DFG 2022)	frühere		Geruchsqualität		konsol. GS (mg/m ³)	MAK/konsol. GS	Fußnote	Bemerkung	
				(mg/m ³)	(ml/m ³)	Kat. V	GESTIS					PubChem
Methanthiol	74-93-1	48,11	1	0,5	ja	unangenehm	scharf, unangenehm, knoblauchartig, fauler Kohl	stechend, widerlich, sulfidisch, in geringen Konzentrationen nach gekochtem Kohl, faulig	1E-12 ^{b)}	1E12	ja	
2-Methyl-2-propanthiol	75-66-1	90,19	3,7	1	nein	unangenehm	stark, unangenehm, nach Stinktief	stark, nach Stinktief, faulig	0,00006 ^{b)}	620000	ja	Gaswarnstoff
Thioglykolate (Salze der Mercaptoessigsäure)	68-11-1	-	2 E	-	nein	Mercaptoessigsäure: unangenehm	Mercaptoessigsäure: stark, unangenehm, charakteristisch für Mercaptane	Mercaptoessigsäure: stark, sehr unangenehm	-	-	nein	
Aromatische Schwefelverbindungen												
Tetrahydrothiophen	110-01-0	88,17	183	50	nein	stechend	stinkend	intensiv, widerlich, stinkend, unangenehm	0,0001 ^{b)}	1 800 000	ja	Gaswarnstoff, Odorierungsmittel
Sonstige												
n-Butylacrylat	141-32-2	128,2	11	2	nein	stechend	scharf, duftend, beißend, fruchtig	-	0,0015 ^{a)}	7300	ja	
Ethylacrylat	140-88-5	100,1	8,3	2	nein	unangenehm, stechend	beißend, penetrant, sauer, stechend, nach heißem Plastik	anhaltend, beißend, stechend, süß, erdig, Ester, Plastik	0,000027 ^{a)}	310000	ja	
Methylacrylat	96-33-3	86,09	7,1	2	nein	stechend	beißend	scharf, süß, fruchtig, beißend, Plastik	0,01 ^{a)}	710	ja	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Stoff	CAS-Nr.	Molmasse	MAK (DFG 2022)	frühere		Geruchsqualität		konso. GS (mg/m ³)	MAK/konso. GS	Fußnote	Bemerkung	
				(mg/m ³)	(ml/m ³)	Kat. V	GESTIS					PubChem
Methylmethacrylat	80-62-6	100,1	210	50	nein	charakteristisch	beißend, fruchtig, schwefelig, süß, scharf, unangenehm	stechend, sulfidisch, beißend, fruchtig, scharf, Plastik, scharf, Gewöhnung scheint gegeben	0,0582 ^{b)}	3600	ja	
Methylstyrol (alle Isomere)	25013-15-4	118,2	98	20	ja	unangenehm	charakteristisch	löstig, stark löstig, intensiv	240 ^{d), e)}	0,41	nein	lt. Begründung (Hartwig und MAK Commission 2017) erst ab 250 mg/m ³ unangenehm wahrnehmbar
Schwefelwasserstoff	7783-06-4	34,08	7,1	5	ja	faule Eier	stark, unangenehm, faule Eier	extrem unangenehm, verdorbene Eier bei kleinen Konzentrationen, süßlich bei höheren	0,0001 ^{a)}	71 000	nein	lt. Begründung (Hartwig 2010) beim MAK-Wert keine unangenehme Geruchsbelastung
Selenwasserstoff	7783-07-5	80,99	0,02	0,006	nein	verfaulte Meerrettich	verfaulte Meerrettich	löstig, ekelerregend, verfaulte Meerrettich	0,0016 ^{d), e)}	13	ja	

^{a)} AIHA 2013

^{b)} van Gemert 2011

^{c)} Nagata 2003

^{d)} Ruth 1986

^{e)} Brauer 2002

GESTIS: <http://www.dguv.de/ifa/stoffdatenbank/>; GS: Geruchsschwelle; Kat V: Kurzzeitwert-Kategorie V (geruchsintensive Stoffe) der MAK- und BAT-Werte-Listen bis 2001; konsol.: konsolidierte; PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Abraham MH, Sánchez-Moreno R, Cometto-Muñiz JE, Cain WS (2012) An algorithm for 353 odor detection thresholds in humans. *Chem Senses* 37(3): 207–218. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr094>
- AIHA (American Industrial Hygiene Association) (2013) Odor threshold for chemicals with established occupational health standards, 2. Aufl. Falls Church, VA: American Industrial Hygiene Association
- Albrecht J, Wiesmann M (2006) Das olfaktorische System des Menschen. *Nervenarzt* 77(8): 931–939. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3(6): 272–290. <https://doi.org/10.1002/jat.2550030603>
- Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T, Saito S (1998) Differences in perception of everyday odors: a Japanese-German cross-cultural study. *Chem Senses* 23(1): 31–38. <https://doi.org/10.1093/chemse/23.1.31>
- Bierling AL, Croy I, Hummel T, Cuniberti G, Croy A (2021) Olfactory perception in relation to the physicochemical odor space. *Brain Sci* 11(5): 563. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI11050563>
- Boeker P, Haas T (2007) Die Messunsicherheit der Olfaktometrie. *Gefahrst Reinhalt Luft* 67(7–8): 331–340
- Boesveldt S, Olsson MJ, Lundström JN (2010) Carbon chain length and the stimulus problem in olfaction. *Behav Brain Res* 215(1): 110–113. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.07.007>
- Brauer L (2002) Gefahrstoff-Sensorik; Farbe, Geruch, Geschmack, Reizwirkung gefährlicher Stoffe; Geruchsschwellenwerte. Landsberg: ecomed
- Cain WS, Schmidt R (2009) Can we trust odor databases? Example of t- and n-butyl acetate. *Atmos Environ* (1994) 43(16): 2591–2601. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2009.02.024>
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS (1990) Thresholds for odor and nasal pungency. *Physiol Behav* 48(5): 719–725. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90217-r](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90217-r)
- Coureaud G, Thomas-Danguin T, Sandoz J-C, Wilson DA (2022) Biological constraints on configural odour mixture perception. *J Exp Biol* 225(6): jeb242274. <https://doi.org/10.1242/JEB.242274>
- Devos M, Patte F, Rouault J, Laffort P, van Gemert LJ, Hrsg (1990) Standardized human olfactory thresholds. Oxford: IRL Press at Oxford University Press
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2021) MAK- und BAT-Werte-Liste 2021. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 57. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2021_deu
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2022) MAK- und BAT-Werte-Liste 2022. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 58. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2022_deu
- DIN (Deutsches Institut für Normung), Hrsg (2022) DIN EN 13725:2022-06. Emissionen aus stationären Quellen – Bestimmung der Geruchsstoffkonzentration durch dynamische Olfaktometrie und die Geruchsstoffemissionsrate; Deutsche Fassung EN 13725:2022. Berlin: Beuth. <https://doi.org/10.31030/3290685>
- Doty RL, Laing DG (2015) Psychophysical measurement of human olfactory function. In: Doty RL, Hrsg. Handbook of olfaction and gustation. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. S. 225–260. <https://doi.org/10.1002/9781118971758.ch11>
- Dravnieks A (1982) Odor quality: semantically generated multidimensional profiles are stable. *Science* 218(4574): 799–801. <https://doi.org/10.1126/science.7134974>
- Frank ME, Fletcher DB, Hettinger TP (2017) Recognition of the component odors in mixtures. *Chem Senses* 42(7): 537–546. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJX031>
- Friedman L, Miller JG (1971) Odor incongruity and chirality. *Science* 172(3987): 1044–1046. <https://doi.org/10.1126/science.172.3987.1044>
- van Gemert LJ (2011) Odour thresholds: compilations of odour threshold values in air, water and other media. Utrecht: Oliemans Punter and Partners BV

- Genva M, Kenne Kemene T, Deleu M, Lins L, Fauconnier M-L (2019) Is it possible to predict the odor of a molecule on the basis of its structure? *Int J Mol Sci* 20(12): 3018. <https://doi.org/10.3390/ijms20123018>
- Gescheider GA (1997) *Psychophysics: the fundamentals*, 3. Aufl. New York, NY: Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203774458>
- Gupta R, Mittal A, Agrawal V, Gupta S, Gupta K, Jain RR, Garg P, Mohanty SK, Sogani R, Chhabra HS, Gautam V, Mishra T, Sengupta D, Ahuja G (2021) OdoriFy: a conglomerate of artificial intelligence-driven prediction engines for olfactory decoding. *J Biol Chem* 297(2): 100956. <https://doi.org/10.1016/J.JBC.2021.100956>
- Hartwig A, Hrsg (2010) Schwefelwasserstoff. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 48. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb778306d0048>
- Hartwig A, MAK Commission (2017) Methylstyrol (Vinyltoluol) (alle Isomere). MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 2(2): 667–696. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb2501315isd0063>
- Hatt H (2019) Geruch. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Hrsg. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Springer-Lehrbuch, 32. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer. S. 781–788. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_62
- Hellman TM, Small FH (1974) Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J Air Pollut Control Assoc* 24(10): 979–982. <https://doi.org/10.1080/00022470.1974.10470005>
- Howard JD, Gottfried JA (2014) Configural and elemental coding of natural odor mixture components in the human brain. *Neuron* 84(4): 857–869. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2014.10.012>
- Iwasaki Y (2003) The history of odor measurement in Japan and triangle odor bag method. In: Office of Odor, Noise and Vibration, Environmental Management Bureau, Ministry of the Environment, Government of Japan, Hrsg. *Odor measurement review*. Tokyo: Government of Japan. S. 37–47. <https://www.env.go.jp/content/900450137.pdf>, abgerufen am 11 Nov 2022
- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Jettkant B, Koslitz S, Lehnert M, Marek EM, Blaszkewicz M, Monsé C, Weiss T, Brüning T (2014) Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88(7): 1419–1426. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1266-y>
- Keller A, Vosshall LB (2016) Olfactory perception of chemically diverse molecules. *BMC Neurosci* 17: 55. <https://doi.org/10.1186/S12868-016-0287-2>
- Keller A, Gerkin RC, Guan Y, Dhurandhar A, Turu G, Szalai B, Mainland JD, Ihara Y, Yu CW, Wolfinger R, Vens C, Schietgat L, De Grave K, Norel R, DREAM Olfaction Prediction Consortium, Stolovitzky G, Cecchi GA, Vosshall LB, Meyer P (2017) Predicting human olfactory perception from chemical features of odor molecules. *Science* 355(6327): 820–826. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAL2014>
- Khan RM, Luk C-H, Flinker A, Aggarwal A, Lapid H, Haddad R, Sobel N (2007) Predicting odor pleasantness from odorant structure: pleasantness as a reflection of the physical world. *J Neurosci* 27(37): 10015–10023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1158-07.2007>
- Laska M, Teubner P (1999) Olfactory discrimination ability for homologous series of aliphatic alcohols and aldehydes. *Chem Senses* 24(3): 263–270. <https://doi.org/10.1093/chemse/24.3.263>
- Legrum W (2015) *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft. Vorkommen, Eigenschaften und Anwendung von Riechstoffen und deren Gemischen*. Studienbücher Chemie, 2. Aufl. Wiesbaden: Springer Spektrum. <https://doi.org/10.1007/978-3-658-07310-7>
- Leonardos G, Kendall D, Barnard N (1969) Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J Air Pollut Control Assoc* 19(2): 91–95. <https://doi.org/10.1080/00022470.1969.10466465>
- MAK Commission (2019) Relevanz von Humanstudien für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. Positionierung der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Bonn: Deutsche Forschungsgemeinschaft. https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/stellungnahme_probandenstudie_19.pdf, abgerufen am 03 Jun 2022
- Mantel M, Ferdenzi C, Roy J-M, Bensafi M (2019) Individual differences as a key factor to uncover the neural underpinnings of hedonic and social functions of human olfaction: current findings from PET and fMRI studies and future considerations. *Brain Topogr* 32(6): 977–986. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00733-9>
- Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. In: Office of Odor, Noise and Vibration, Environmental Management Bureau, Ministry of the Environment, Government of Japan, Hrsg. *Odor measurement review*. Tokyo: Government of Japan. S. 118–127. <https://www.env.go.jp/content/900450144.pdf>, abgerufen am 22 Sep 2017
- Ohloff G (1990) *Riechstoffe und Geruchssinn. Die molekulare Welt der Düfte*. Berlin, Heidelberg: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-09768-7>
- Poivet E, Peterlin Z, Tahirova N, Xu L, Altomare C, Paria A, Zou D-J, Firestein S (2016) Applying medicinal chemistry strategies to understand odorant discrimination. *Nat Commun* 7: 11157. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS11157>
- Poivet E, Tahirova N, Peterlin Z, Xu L, Zou D-J, Acree T, Firestein S (2018) Functional odor classification through a medicinal chemistry approach. *Sci Adv* 4(2): eaao6086. <https://doi.org/10.1126/SCIADV.AAO6086>
- Punter PH (1983) Measurement of human olfactory thresholds for several groups of structurally related compounds. *Chem Senses* 7(3–4): 215–235. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/7.3-4.215>
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47(3): A142–A151. <https://doi.org/10.1080/15298668691389595>

- Schilling B (2017) Nasal periceptor processes. In: Buettner A, Hrsg. Springer handbook of odor. Cham: Springer International Publishing. S. 73–74. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_28
- Schmidt R, Cain WS (2010) Making scents: dynamic olfactometry for threshold measurement. *Chem Senses* 35(2): 109–120. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp088>
- Sheftel VO (2000) Indirect food additives and polymers: migration and toxicology. Boca Raton, FL: Lewis Publishers
- Shusterman D (1992) Critical review: the health significance of environmental odor pollution. *Arch Environ Health* 47(1): 76–87. <https://doi.org/10.1080/00039896.1992.9935948>
- Shusterman D (2001) Odor-associated health complaints: competing explanatory models. *Chem Senses* 26(3): 339–343. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.3.339>
- Stevenson RJ (2010) An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses* 35(1): 3–20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Sucker K, Hangartner M (2012) Die Methode der Polaritätenprofile zur Beurteilung der hedonischen Geruchsqualität – Reliabilität und Validität. *Gefahrst Reinhalt Luft* 72(10): 411–418
- Thomas-Danguin T, Sinding C, Romagny S, El Mountassir F, Atanasova B, Le Berre E, Le Bon A-M, Coureaud G (2014) The perception of odor objects in everyday life: a review on the processing of odor mixtures. *Front Psychol* 5: 504. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2014.00504>
- van Thriel C, Schäper M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Blaszkewicz M, Fricke H-H, Altmann L, Berresheim H, Brüning T (2006) From chemosensory thresholds to whole body exposures – experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int Arch Occup Environ Health* 79(4): 308–321. <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0057-4>
- Ueno H, Amano S, Merecka B, Kośmider J (2009) Difference in the odor concentrations measured by the triangle odor bag method and dynamic olfactometry. *Water Sci Technol* 59(7): 1339–1342. <https://doi.org/10.2166/wst.2009.112>
- U.S. Coast Guard, Department of Transportation (1990) Chemical data guide for bulk shipment by water. Washington, DC: US Government Printing Office. <https://mtds.dk/media/pdf/uscg/Chemical%20data%20guide%20USCG.pdf>, abgerufen am 11 Nov 2022
- Xu L, Li W, Voleti V, Zou D-J, Hillman EMC, Firestein S (2020) Widespread receptor-driven modulation in peripheral olfactory coding. *Science* 368(6487): eaaz5390. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAZ5390>