

Essigsäure

[64-19-7]

Nachtrag 2008

MAK-Wert (2007)	10 ml/m³ \triangleq 25 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2007)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2007)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Seit der Erstellung der letzten Begründung von 2002 sind weitere Studien zu den akuten Effekten bei Menschen durchgeführt worden, die eine Neubewertung des Stoffs möglich machen.

Erfahrungen beim Menschen

Einmalige Exposition

In einer Studie wurden mit standardisierten psychophysischen Messungen die Geruchs- und Irritationsschwellen für Essigsäure bestimmt (van Thriel et al. 2006). Die Irritationsschwelle wurde als sog. Lateralisierungsschwelle bestimmt, die auf einer eindeutigen Stimulation intranasaler Nervenendigungen des N. trigeminus basiert. Deren Stimulation kann – im Gegensatz zu olfaktorischen Rezeptoren – einer Nasenseite zugeordnet, d.h. lateralisiert werden (u. a. Kobal et al. 1989; Hummel 2000). In der alters- und geschlechtsgeschichteten Stichprobe (n=72) lag die Geruchsschwelle bei 0,6 ml/m³, die Irritationsschwelle bei 40 ml/m³. Diese Studie bestätigte die Befunde von Cometto-Muniz (2001). Da chemosensorische Schwellenwerte auf sehr kurzen Expositionszeiten beruhen (im Sekundenbereich), lassen sich jedoch keine Aussagen über mögliche Gesundheitseffekte bei länger andauernden Expositionen machen.

Veränderungen des nasalen Atemwiderstands wurden bei acht weiblichen und acht männlichen Probanden, die für 15 Minuten 15 ml Essigsäure/m³ durch die Nase inhalierten, untersucht (Shusterman et al. 2005). Von den 16 Probanden litten acht unter saisonaler allergischer Rhinitis (SAR), deren korrekte Diagnose mittels Prick-Test überprüft wurde. Die SAR-Personen wurden ausserhalb des für sie relevanten Pollenflugzeitraums untersucht. Im Vergleich zur Kontrollbedingung (reine Luft) war unmittelbar nach der Exposition der nasale Atemwiderstand der SAR-Personen signifikant erhöht. Auch fünfzehn Minuten nach der Inhalation war diese Zunahme des nasalen Atemwi-

2 Essigsäure

derstands noch zu beobachten. Die gesunden Kontrollpersonen zeigten zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Zunahme des nasalen Atemwiderstands. Da ähnliche Befunde für Chlorgas vorliegen (Shusterman et al. 2003), schließen die Autoren, dass die nasale Hyperreaktivität auf Allergene auch die Reaktion auf den lokalen Reizstoff Essigsäure erhöht. Diese Befunde können daher für die Ableitung eines MAK-Wertes nicht genutzt werden. In den subjektiven Einschätzungen zur Irritations- und Geruchsintensität unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht. Auf der visuellen Bewertungsskala mit sechs Angaben zur Symptomintensität (keine, schwach, mäßig, stark, sehr stark, außerordentlich stark) erreichten die Angaben zur Irritation Werte im Bereich von „schwach“, die Geruchsintensität wurde mit „mäßig“ bewertet. Über die 15-minütige Expositionsphase stiegen die Angaben zur Irritation leicht an, die Angaben zur Geruchsintensität nahmen im gleichen Zeitraum leicht ab. Die Angaben „verstopfte Nase“, „laufende Nase“ und „Schleimbildung im Rachenraum“ waren, verglichen mit der Kontrollbedingung, nicht signifikant erhöht. Zusammenfassend zeigten die Probanden bei 15 ml/m^3 eine signifikante Zunahme an „Irritation“, die als „schwach“ beschrieben wurde. Die NOAEC der Studie bezogen auf den nasalen Atemwegswiderstand bei Gesunden und der subjektiven Einschätzung der Irritation liegt somit bei 15 ml/m^3 .

In einer weiteren Laborstudie wurden sechs männliche und sechs weibliche Probanden zwei Stunden lang gegen 0, 5 oder 10 ml Essigsäure/ m^3 exponiert (Ernstgård et al. 2006). Irritative Effekte wurden in dieser Studie auf verschiedenen Ebenen und mit verschiedenen Methoden (Angaben zum Symptomen, psychophysiologische Messungen) erfasst. Irritative und allgemeine Symptome wurden mit Hilfe eines Fragenbogens erfasst. Die einzelnen Symptome lauteten: Missempfindung am Auge, brennende Augen, Augenreizungen, tränende Augen, Missempfindung an der Nase, brennende Nase, Nasenreizung, laufende Nase, Missempfindung im Hals, Atemschwierigkeiten, Lösungsmittelgeruch, Kopfschmerz, Ermüdung, Übelkeit, Schwindel, „Gefühl der Intoxikation“. Die standardisierte Bewertung der Symptomstärke erfolgte an Hand einer visuellen analogen Skala (VAS) von 0 bis 100 mm mit sieben Bewertungsstufen („not at all“, „hardly at all“, „somewhat“, „rather“, „quite“, „very“, „almost unbearable“). Für Effekte auf die Lungenfunktion wurden u. a. die folgenden Parameter bestimmt: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV_1) und FEV_1 /Vitalkapazität. Mögliche nasale Schwellungen während oder nach der Exposition wurden mit Hilfe der akustischen Rhinometrie gemessen. Die Lidschlussfrequenz wurde elektromyographisch erfasst und in sechs Blöcken je 20 Minuten ausgewertet. C-reaktives Protein und Interleukin-6 wurden als Entzündungsindikatoren im Blut der Probanden bestimmt. Die Auswertung der Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigte, dass keiner der physiologischen Parameter signifikant durch die Höhe der Essigsäure-Expositionen beeinflusst wurde. Die Parameter der Lungenfunktionsprüfung, der nasalen Schwellung und der Entzündungsindikatoren im Blut zeigten vereinzelt signifikante Veränderungen beim Vergleich der Werte vor und nach der Exposition, diese Veränderungen kovariierten jedoch nicht bedeutsam mit der Expositionshöhe. Die Lidschlussfrequenz war bei 10 ml/m^3 etwas höher als bei 0 und 5 ml/m^3 , wobei dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war. Bei den Symptomangaben war „Missempfindung in der Nase“ nur bei 10 ml Essigsäure/ m^3 signifikant erhöht gegenüber der Kontrollbedingung. Die Angabe zur Symptomintensität erreichte bei 10 ml Essigsäure/ m^3 allerdings nur die Einschätzung „hardly at all“ („kaum“). Die Angaben zum Symptom „Lösungsmittelgeruch“ waren sowohl für 5 als auch für 10 ml Essigsäure/ m^3

signifikant erhöht. Die Symptomanangaben wiesen eine gewisse Konzentrationsabhängigkeit auf, die statistisch nicht geprüft wurde. Die Symptomintensität entsprach bei 5 ml Essigsäure/m³ „somewhat“ („etwas“), bei 10 ml Essigsäure/m³ lag diese Bewertung zwischen „somewhat“ und „rather“ („etwas“ und „ziemlich“). Über die 120-minütige Expositionsphase nahmen die Angaben zum „Lösungsmittelgeruch“ deutlich ab. Die Studie zeigt, dass bei 10 ml/m³ geringfügige Irritationen der Nase auftreten können. Zu beachten ist jedoch, dass die Symptomintensität bei 10 ml/m³ mit „hardly at all“ („kaum“) sehr gering war. Einschränkend gilt weiterhin, dass dieser Wert nur auf einem subjektiven Symptom zu Reizungen beruht, das möglicherweise durch die Geruchswirkung beeinflusst wurde, da vergleichbare Angaben zu „Augenreizungen“ nicht konzentrationsabhängig erhöht waren. Keiner der physiologischen Parameter war bei dieser Konzentration signifikant verändert, so dass die NOAEC für eine zweistündige Exposition gegen Essigsäure bei 10 ml/m³ liegt.

In einer weiteren Probandenstudie wurden 11 weibliche und 13 männliche Probanden vier Stunden lang gegenüber 0,6; 5 oder 10 ml Essigsäure/m³ exponiert (HVBG 2007). Die Konzentration von 0,6 ml Essigsäure/m³ wurde an der Geruchsschwelle orientiert (van Thriel et al. 2006) und diente als Kontrolle, da bei dieser Expositionshöhe trigeminale Effekte ausgeschlossen werden können. Die Exposition gegenüber 5 ml Essigsäure/m³ erfolgte mit vier Spitzenexpositionen von 10 ml Essigsäure/m³. Unter dieser Expositionsbedingung schwankte die Essigsäure-Konzentration systematisch zwischen 0,32 und 9,72 ml/m³, so dass im Mittel ein Wert von 5 ml/m³ resultierte. Expositionen gegenüber 10 ml/m³ erfolgten konstant. Akute Symptome und chemosensorische Empfindungsstärken wurden mit computergestützten Bewertungsskalen mehrmals während der Exposition erfasst. Als physiologische Parameter wurden die folgenden Variablen untersucht: nasaler Atemwiderstand (anteriore Rhinometrie), Lidschlussfrequenz (elektromyographische Messung) sowie Substanz P in der nasalen Lavage als Hinweis auf neurogene Entzündungen. Im Vergleich zur Kontrollbedingung von 0,6 ml/m³ waren die Angaben zu Geruchssymptomen, wie Empfinden schlechter Luft, zur Geruchsintensität und zur Lästigkeit bei 5 und 10 ml/m³ signifikant erhöht. Generell wurden diese olfaktorischen Empfindungen jedoch nur als „mäßig“ bis „schwach“ bewertet. Die Angaben zu den geruchlichen Symptomen über die 4-stündige Expositionsphase nahmen ähnlich wie bei der Studie von Ernstgård et al. (2006) ab. Symptome, die auf trigeminal vermittelte, sensorische Irritationen hinweisen, wie Angaben zu Augenreizungen, unterschieden sich in den drei untersuchten Konzentrationen nicht signifikant voneinander. Die unterschiedlichen Essigsäure-Konzentrationen hatten keinen Einfluss auf die untersuchten physiologischen Parameter Lidschlussfrequenz, nasaler Atemwiderstand und Mediatoren der nasalen Lavage. Physiologische Anzeichen einer trigeminalen Essigsäurewirkung ergaben sich im untersuchten Konzentrationsbereich bis 10 ml/m³ somit nicht (HVBG 2007).

Reproduktionstoxizität

In einer Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren für Neuralrohrdefekte wurden zwischen Juni 1989 und Mai 1991 anhand medizinischer Berichte in Kalifornien unter 708 129 Geburten 653 mit Neuralrohrdefekten identifiziert. Als Kontrollen wurden Kinder aus den gleichen Krankenhäusern zufällig bestimmt. In einem Interview wur-

4 Essigsäure

den 538 Mütter von Kindern mit Neuralrohrdefekten und 539 Mütter von gesunden Kindern befragt. U.a. gaben die Mütter zu 74 Chemikalien und deren Exposition (wahrscheinlich, möglicherweise, oder keine Exposition) Auskunft. 12 Mütter von Kindern mit Neuralrohrdefekten und 13 Mütter von gesunden Kindern waren gegenüber Essigsäure exponiert. Die Odds-Ratio war mit 0,92 (95% Konfidenzintervall 0,42–2,0) nicht erhöht (Shaw et al. 1999).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Reproduktionstoxizität

In vivo

Es liegen keine bewertungsrelevanten Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität von Essigsäure vor.

In vitro

In „Whole Embryo Culture“ wurde Essigsäure im Vergleich zu halogenierten Essigsäuren untersucht. Verwendet wurden neun Tage alte Embryonen von CD-1-Mäusen, die bis 26 Stunden kultiviert wurden. Das Kontrollmedium hatte einen pH-Wert von 8,37. Die niedrigste verwendete Konzentration an Essigsäure von 3 mM (pH 8,01) führte zu keinen Neuralrohrdefekten. Bei Konzentrationen von 4 bis 10 mM (pH 7,89–7,4) nahm der Anteil an Embryonen mit Neuralrohrdefekten konzentrationsabhängig von 25% bei 4 mM auf 100% bei 10 mM zu. Ab 5 mM kam es auch zu Defekten im Schlundbogen, am Herzen und zu einer verringerten Anzahl an Somiten. Dass die Missbildungen nicht auf die Erniedrigung des pH-Wertes zurückzuführen sind, wurde durch Untersuchungen mit Salzsäure ermittelt, wo sich bei einer Absenkung des pH-Wertes auf 7,5 keine Missbildungen zeigten. Als Benchmark-Konzentration für die Erhöhung der Inzidenz an Neuralrohrdefekten um 5% wurden für Essigsäure 1,9 mM berechnet. Im Vergleich zu halogenierten Essigsäuren lag Essigsäure im Bereich (Benchmark-Konzentration >1 mM) von Trichlor- (1,3 mM), Tribrom- (1,4 mM), Dichlor- (2,5 mM), Trifluor- (3,7 mM) und Difluoressigsäure (5,9 mM). Wirksamer waren Monofluor- (0,7 mM), Dibrom- (0,16 mM), Monochlor- (0,09 mM), Monobrom- (0,002 mM) und Monoiodessigsäure (0,0007 mM) (Hunter et al. 1996; Richard und Hunter 1996). Die Studie lässt erkennen, dass Essigsäure in vitro in Konzentrationen ab 4 mM, aber nicht in niedrigeren Konzentrationen bis 3 mM ein teratogenes Potenzial besitzt.

Natriumacetat erwies sich in zwei verschiedenen „Micromass Teratogen Assays“, und zwar in zur Differenzierung angeregten Blastozysten der Maus (Newall und Beedles 1994, 1996) und in Gehirnzellen und Gliedmaßenknospen 13 Tage alter Ratten-Embryonen (Uphill et al. 1990) in Konzentrationen ab 500 µg/ml (k. w. A.) als nicht teratogen.

Studien mit anderen Acetaten

In einer inhalativen Entwicklungstoxizitätsstudie mit n-Butylacetat waren ab 2000 ml/m³ die maternale Futteraufnahme und die Körpergewichtszunahme reduziert.

Tab. 1. Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität mit Alkylacetaten

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
n-Butylacetat			
Ratte , SD, je 19–21 ♀	GD 6–20 0, 500, 1000, 2000, 3000 ml/m ³ , 6 h/d Untersuchung GD 20	1000 ml/m³ Muttertiere: NOAEC ab 2000 ml/m³ Muttertiere: Futteraufnahme ↓, KG-Zunahme ↓; Feten: NOAEC 3000 ml/m³ Feten: KG ↓	Saillenfait et al. 2007
Octylacetat			
Ratte , SD, je 20–22 ♀	GD 6–15 0, 100, 500, 1000 mg/kg KG und Tag Untersuchung GD 20	100 mg/kg KG Muttertiere: NOAEL ab 500 mg/kg KG Muttertiere: Futteraufnahme ↓, KG-Zunahme ↓, Feten: NOAEL 1000 mg/kg KG Feten: Summe an externen, viszeralen und skelettalen Missbildungen ↑	Daughtrey et al. 1989

Verringerte fetale Körpergewichte wurden bei 3000 ml/m³ beobachtet. Die NOAEC für maternale Toxizität wurde mit 1000 ml/m³, die NOAEC für Entwicklungstoxizität mit 2000 ml/m³ erhalten (Saillenfait et al. 2007; siehe Tabelle 1).

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit oraler Verabreichung von Octylacetat waren ab 500 mg/kg KG und Tag die maternale Futteraufnahme und die Körpergewichtszunahme reduziert. Bei den Feten war die Summe an externen, viszeralen und skelettalen Missbildungen bei 1000 mg/kg KG und Tag erhöht. Der NOAEL für maternale Toxizität wurde mit 100 mg/kg KG und Tag erhalten, der NOAEL für Entwicklungstoxizität mit 500 ml/m³ (Daughtrey et al. 1989; siehe Tabelle 1). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität entspricht für den Menschen (70 kg KG; 10 m³ eingeatmete Luft in 8 h) einer Konzentration von etwa 3500 mg/m³ oder 1400 ml/m³.

Bewertung

Die Irritationsschwelle von 40 ml/m³ macht deutlich, dass es sich bei Essigsäure um einen Reizstoff handelt. Die Angaben zu subjektiven Irritationssymptomen waren in zwei relevanten Studien (Ernstgård et al. 2006; Shusterman et al. 2005) zwar bei 10 und 15 ml/m³ signifikant erhöht, erreichten aber nur ein Ausmaß von „kaum“ bis „leicht“ und sind möglicherweise geruchsvermittelt. In einer dritten Studie (HVBG 2007) wurde für subjektive Irritationswirkungen an Nase und Auge eine NOAEC von 10 ml/m³ erhalten. Die physiologischen Indikatoren trigeminal vermittelter Reizungen wie nasaler Atemwiderstand, Lidschlussfrequenz oder Entzündungsmarker zeigten bei beiden Studien (Ernstgård et al. 2006; HVBG 2007) keine signifikanten Veränderungen bis hin zur höchsten Exposition von 10 ml Essigsäure/m³. Somit liegt die NOAEC

6 Essigsäure

für subjektive sensorische Wirkungen und objektive lokale Effekte bei 10 ml/m^3 . Alle drei Inhalationsstudien zeigen übereinstimmend einen konzentrationsabhängigen Anstieg geruchlich-vermittelter Effekte (Geruchswahrnehmung, -belästigung). Dabei ist anzumerken, dass diese subjektiven Angaben nur Intensitätsgrade von „etwas bis ziemlich“ bzw. „schwach bis mäßig“ auf den jeweiligen Bewertungsskalen erreichen. Weiterhin zeigten die beiden arbeitsplatzrelevanten Studien mit Expositionszeiten von zwei und vier Stunden eine deutliche Abnahme der Geruchswahrnehmungen über die Länge der Untersuchungszeit. Diese Adaptationsprozesse bestätigen, dass es sich bei diesen Angaben um rein olfaktorische Wirkungen handelt, da bei trigeminal-vermittelten Effekten diese Anpassungseffekte nicht zu beobachten wären (van Thriel et al. 2005; Wise et al. 2004). Bei den beschriebenen Effekten handelt es sich wegen der Anpassungsprozesse und des quantitativ niedrigen Niveaus der Geruchsbelästigung nicht um eine unangemessene Belästigung im Sinne der MAK-Wert-Definition. Es wird daher ein MAK-Wert für Essigsäure von 10 ml/m^3 festgelegt.

Essigsäure wird der Spitzenbegrenzungs-Kategorie I zugeordnet, da es sich um einen Reizstoff handelt. Da bei 15-minütiger Exposition gegen 15 ml/m^3 bei gesunden Probanden der nasale Atemwiderstand nicht erhöht war und die lokalen Symptome in den anderen Probandenstudien bei 10 ml/m^3 generell als schwach angegeben wurden, ist ein Überschreitungsfaktor von 2 vertretbar.

Zur Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung von Essigsäure liegen keine bewertungsrelevanten Studien vor. Allerdings kann abgeschätzt werden, dass es nach inhalativer Aufnahme von Essigsäure bei Einhaltung des MAK-Wertes von 10 ml/m^3 (25 mg/m^3) zu keiner fruchtschädigenden Wirkung kommt. Hierzu ist einerseits die Absenkung des pH-Wertes zu berücksichtigen, zum anderen die Aufnahme von Acetat. Bei einer Konzentration von $10 \text{ ml Essigsäure/m}^3$ (25 mg/m^3) und einem Atemvolumen von ca. $1,25 \text{ m}^3$ pro Stunde werden bei 100%iger Resorption 250 mg Essigsäure ($4,16 \text{ mmol}$) pro acht Stunden bzw. $31,25 \text{ mg}$ ($0,52 \text{ mmol}$) pro Stunde aufgenommen. Legt man die pro Stunde aufgenommene Essigsäuremenge von $31,25 \text{ mg}$ ($0,52 \text{ mmol}$) zu Grunde, ergibt sich bei einem Blutvolumen des Menschen von etwa $4,5 \text{ l}$ eine Essigsäurekonzentration von $6,9 \text{ mg/l}$ ($0,116 \text{ mmol/l}$). Unter Annahme einer 100%igen Dissoziation senken $0,116 \text{ mmol H}^+$ -Ionen/l Blut die Bicarbonat-Konzentration von 24 auf $23,884 \text{ mmol/l}$ Blut. Nach der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung (Konzentration von CO_2 im Blut = $1,2 \text{ mmol/l}$, Konzentration von $\text{HCO}_3^- = 24 \text{ mmol/l}$, $\text{pK}_s = 6,1$) wird dadurch der physiologische pH-Wert von $7,4$ auf $7,399$ und damit nicht nennenswert geändert. Da im Organismus weitere Puffersysteme (Phosphat, Protein) vorhanden sind, die in die Berechnung nicht eingegangen sind, und eine Ausscheidung von Essigsäure nicht berücksichtigt wurde, liegt die tatsächliche Änderung sicher noch unterhalb der berechneten. Da davon ausgegangen werden kann, dass die Pufferkapazitäten im maternalen und fetalen Blutkreislauf vergleichbar sind, liegt diese Änderung noch in der physiologischen Schwankungsbreite des pH-Wertes von Blut mit $7,35$ bis $7,45$ (Jungermann und Möhler 1984). Die Ester der Essigsäure Methylacetat (MAK-Wert 100 ml/m^3) und Ethylacetat (MAK-Wert 400 ml/m^3), aus denen im Organismus rasch Acetat gebildet wird, sind in Analogie zu Ethanol (MAK-Wert 500 ml/m^3), das zu Acetat metabolisiert wird, in Schwangerschaftsgruppe C eingestuft. Für n-Butylacetat, aus dem sich ebenfalls das Acetat bildet, wurde die NOAEC für maternale Toxizität mit 1000 ml/m^3 , die NOAEC für Entwicklungstoxizität mit 2000 ml/m^3 erhalten (Saillenfait et al. 2007). Daten zu Octylacetat ergeben ein ähnliches Bild (Daughtrey

et al. 1989). In Analogie zu den Essigsäure-Estern und zu Ethanol sowie zu n-Butylacetat kann somit auch Essigsäure in Schwangerschaftsgruppe C eingestuft werden. Angaben zur Kanzerogenität fehlen auch weiterhin; die wenigen Daten zur Genotoxizität sind auch weiterhin nicht abschließend bewertbar (s. Nachtrag 2001). Entsprechende Einstufungen erfolgen daher nicht. Über Markierungen mit „Sa“, Sh oder „H“ kann mangels Daten (s. Nachtrag 2001) auch weiterhin nicht entschieden werden.

Literatur

- Cometto-Muniz JE (2001) Physicochemical basis for odor and irritation potency of VOCs. In: Spengler JD, Samet JM, McCarthy JF (Hrsg) *Indoor air quality handbook*, McGraw-Hill, New York, 20.1–20.21
- Daughtrey WC, Wier PJ, Traul KA, Biles RW, Egan GF (1989) Evaluation of the teratogenic potential of octyl acetate in rats. *Fundam Appl Toxicol* 13: 303–309
- Ernstgård L, Iregren A, Sjögren B, Johanson G (2006) Acute effects of exposure to vapours of acetic acid in humans. *Toxicol Lett* 165: 22–30
- Hummel T (2000) Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol* 36: 147–155
- Hunter ESI, Rogers EH, Schmid JE, Richard A (1996) Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. *Teratology* 54: 57–64
- HVBG (Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften) (2007) Endbericht zum Verbundprojekt „Abgrenzung und Differenzierung irritativer und belastigender Effekte von Gefahrstoffen“ (FF228), IfADo, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
- Jungermann K, Möhler H (1984) *Biochemie*, Springer Verlag, Berlin
- Kobal G, van Toller S, Hummel T (1989) Is there directional smelling? *Experientia* 45: 130–132
- Newall DR, Beedles KE (1994) The stem-cell test – a novel in vitro assay for teratogenic potential. *Toxicol In Vitro* 8: 697–701
- Newall DR, Beedles KE (1996) The stem-cell test: an in vitro assay for teratogenic potential. Results of a blind trial with 25 compounds. *Toxicol In Vitro* 10: 229–240
- Richard AM, Hunter ES (1996) Quantitative structure-activity relationships for the developmental toxicity of haloacetic acids in mammalian whole embryo culture. *Teratology* 53: 352–360
- Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP, Bourges-Abella N, Muller S (2007) Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *J Appl Toxicol* 27: 32–42
- Shaw GM, Velie EM, Katz EA, Morland KB, Schaffer DM, Nelson V (1999) Maternal occupational and hobby chemical exposures as risk factors for neural tube defects. *Epidemiology* 10: 124–129
- Shusterman D, Balmes J, Avila PC, Murphy MA, Matovinovic E (2003) Chlorine inhalation produces nasal congestion in allergic rhinitics without mast cell degranulation. *Eur Respir J* 21: 652–657
- Shusterman D, Tarun A, Murphy MA, Morris J (2005) Seasonal allergic rhinitic and normal subjects respond differentially to nasal provocation with acetic acid vapor. *Inhalat Toxicol* 17: 147–152
- van Thriel C, Kiesswetter E, Schaper M, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A (2005) An integrative approach considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures. *Environ Toxicol Pharmacol* 19: 589–598
- van Thriel C, Schaper M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Blaszkewicz M, Fricke HH, 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: 308–321
- Uphill PF, Wilkins SR, Allen JA (1990) In vitro micromass teratogen test: results from a blind trial of 25 compounds. *Toxicol In Vitro* 4: 623–626
- Wise PM, Radil T, Wysocki CJ (2004) Temporal integration in nasal lateralization and nasal detection of carbon dioxide. *Chem Senses* 29: 137–142

abgeschlossen am 15.02.2007