

Beeinflusst die Exposition gegenüber Toluol an lärmbelasteten Arbeitsplätzen das Hörvermögen?

von

Peter Demes, Michaela Zupanic und Andreas Seeber

Zusammenfassung

Schädigende Einflüsse von hohen Schallpegeln auf das Hörvermögen sind allgemein bekannt. Auch bestimmte Medikamente und eine Reihe chemischer Arbeitsstoffe können das Gehör beeinträchtigen. Zu den Arbeitsstoffen mit ototoxischen Wirkungen gehören einige organische Lösungsmittel. An Industriearbeitsplätzen treten nicht selten Kombinationsexpositionen gegenüber Lärm und organischen Lösungsmitteln auf. Deshalb ist von Interesse, welche ototoxische Potenz die verwendeten Arbeitstoffe haben und ob synergistische Effekte zwischen chemischer und physikalischer Einwirkung auf das Gehör vorhanden sind.

Für das organische Lösungsmittel Toluol sind im Tierexperiment Hörminderungen beobachtet worden; die Kombination mit Lärm wirkte sich überadditiv aus. Auch epidemiologische Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für einen Hörverlust bei Kombination von Toluol- und Lärmexposition.

Im Rahmen der „Langzeitstudie Toluol“ des *IfAdo* konnten solche hörschädigenden Kombinationswirkungen unter den aktuellen Bedingungen der Exposition gegenüber Toluol und Lärm in 14 deutschen Tiefdruckbetrieben nicht beobachtet werden. Dies ist mit dem geringeren Expositionsniveau für Lärm und Toluol – verglichen zu den vorliegenden Studien – zu begründen. Aus den Ergebnissen ist zu vermuten, dass es eine Schwelle für Gehörschäden nach Toluol- und Lärmeinwirkung gibt, die zwischen arbeitstäglich 200 ppm-Stunden bei 84 dB(A) und 1900 ppm-Stunden bei 88 dB(A) liegt.

Einleitung

Seit mehr als 100 Jahren ist bekannt, dass die Exposition gegenüber Lärm ab einem hinreichenden Grad zu einer Schallempfindungsschwerhörigkeit führt (Niland & Zenz 1994). Toxische Schädigungen des Innenohres können ebenfalls zu einem Hörverlust führen. Bekannt sind ototoxische Wirkungen von Medikamenten wie Salicylsäure, Diuretika (Furosemid, Etacrynsäure), Cisplatin und vor allem dosisabhängige Effekte von Aminoglykosid-Antibiotika wie Streptomycin, Neomycin, Gentamycin und Tobramycin. Ähnlich wie bei den akustischen Schäden kommt es zu irreparablen Veränderungen, die vor allem die äußeren Haarzellen betreffen.

In den letzten Jahrzehnten hat daher die Frage, inwieweit chemische Arbeitsstoffe das Hörvermögen von Exponierten beeinflusst, an Interesse gewonnen. Vorliegende Studien beziehen sich vordringlich auf ototoxische Wirkungen von organischen Lösungsmitteln.

Eine hörschädigende Interaktion zwischen Lärm und organischen Lösungsmitteln wurde von Barregard und Axelsson (1984) zuerst interpretiert. Sie zeigten, dass die Inzidenz von Schallempfindungs-Hörverlusten bei Arbeitern mit Lösungsmittlexposition höher als erwartet war. Sie wiesen darauf hin, dass Schädigungen sensorischer Zellen der Cochlea ein Aspekt neurotoxischer Wirkungen von organischen Lösungsmitteln sein können.

Vom Schall zur Wahrnehmung - eine kurze Beschreibung der Grundlagen des Hörens

Schallsignale gelangen durch den äußeren Gehörgang zum Trommelfell (s. Abb. 1a). Die Schallenergie aus der Luft wird über das Trommelfell und die drei Gehörknöchelchen zum flüssigkeitsgefüllten Innenohr übertragen. Vom letzten Gehörknöchelchen, dem Stapes, wird das Schallsignal an der Basis der Cochlea (Schnecke) auf die Scala vestibuli übertragen. Die Scala vestibuli steht an der Cochleaspitze mit der Scala tympani in Verbindung. Die übertragenen Druckwellen erzeugen Schwingungen der cochleären Trennwand, so dass die Stereozilien der Haarzellen ausgelenkt werden (s. Abb. 1b).

Die äußeren Haarzellen verstärken durch aktive Bewegung diese Schwingungen. Je nach Lage in der Cochlea reagieren sie selektiv für bestimmte Frequenzen. Hohe Töne werden an der Schneckenspitze, tiefe an der Schneckenspitze gehört. Die im Vergleich mit den äußeren Haarzellen relativ unempfindlichen inneren Haarzellen besitzen die meisten (90 %) Verbindungen zum zentralen Nervensystem. Das heißt, dass die frequenzselektive Reizung innerer Haarzellen stark von der aktiven Verstärkung der Schallwellen durch die äußeren Haarzellen abhängt. Die Nervenimpulse, die bei Erregung der Haarzellen entstehen, werden über den Hörnerven zu Kernen im Hirnstamm geleitet (s. Abb. 1c). Insgesamt werden die umgesetzten Schallinformationen über mindestens 5-6 Nervenzellen bis zur Hörrinde weitergeleitet. Eine weitverzweigte Vernetzung der höheren Neurone trägt dazu bei, bestimmte Anteile, wie z. B. sprachliche Informationen, aus dem Gesamtreiz herauszufiltern und gezielt an entsprechende Rindenareale zu übermitteln.

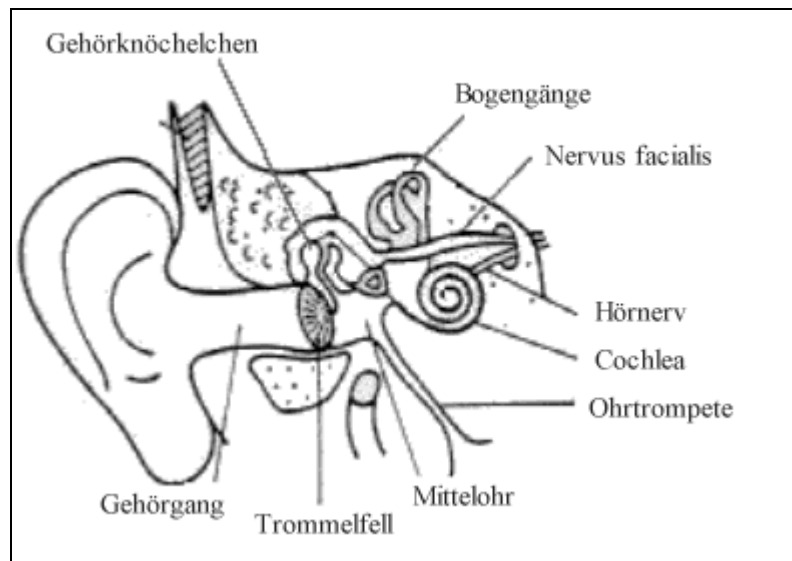


Abb. 1a: Anatomie des Ohres

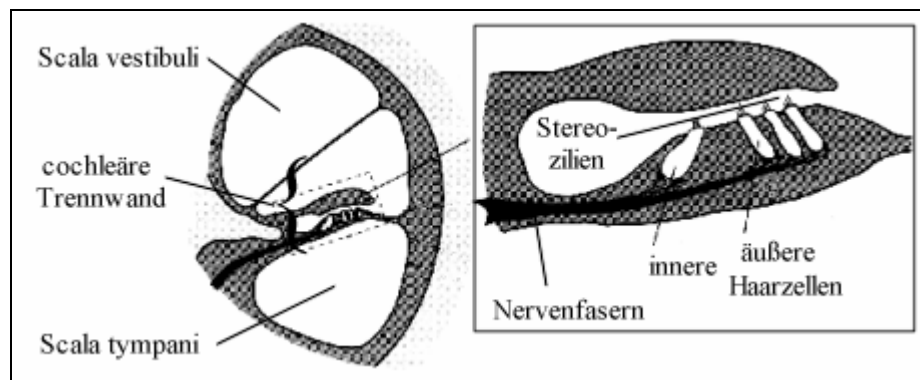


Abb. 1b: Schnitt durch eine Cochleawindung

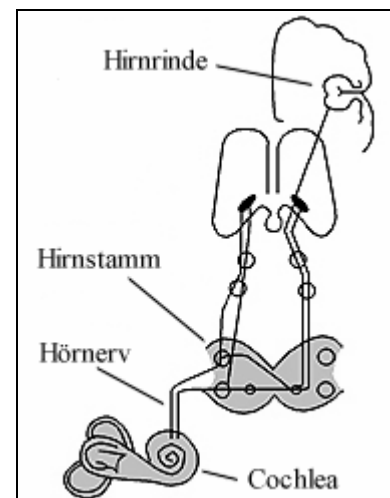


Abb. 1c: Schema der Hörbahn

Szulc-Kuberska et al. (1976) zeigten eine Minderung des Hörvermögens bei Arbeitern, die gegen Trichlorethylen exponiert waren. Weitere deutliche Anzeichen für einen lösungsmittelbedingten Hörverlust wurden bei beruflichen Expositionen gegen Schwefelkohlenstoff und Lärm (Morata 1989), Styrol (Muijser et al. 1988) und Lösungsmittelgemischen (Jacobsen et al. 1993; Bergstrom & Nystrom 1986) berichtet.

Zu ototoxischen Effekten des organischen Lösungsmittels Toluol liegen tierexperimentelle und epidemiologische Studien vor, auf die noch eingegangen wird.

Bei der Betrachtung von Wirkungen äußerer Faktoren auf das Hören darf die sogenannte „physiologische Altershörminderung“ (Presbyakusis) nicht unberücksichtigt bleiben. Im Folgenden werden zunächst die Veränderungen der Hörschwelle mit zunehmendem Alter beschrieben. Dann werden die Wirkungen von Lärm auf das Hörvermögen dargestellt und die Ergebnisse von Studien zu Effekten von Toluol bzw. der Kombinationsexposition gegenüber Toluol und Lärm auf das Gehör geschildert. Schließlich werden eigene Ergebnisse zum Hörvermögen von toluol-exponierten Druckereibeschäftigten dargestellt.

Hörschwelle und Alter

Die Empfindlichkeit des menschlichen Gehörs für reine Töne nimmt mit zunehmendem Alter ab. In der internationalen Norm ISO 7029 werden repräsentative Werte für das Ausmaß dieses altersassoziierten Hörverlustes auf Grundlage zahlreicher Studien definiert. Abb. 2 zeigt die Mediane dieser Werte für verschiedene Alterstufen im Frequenzbereich von 125 bis 8000 Hz.

Als Bezugshörschwelle (gleich 0 Dezibel [dB] Hörverlust über alle Frequenzen) dient die mittlere Hörschwelle von hörgesunden 18-jährigen Männern, die keinem bekannten Risikofaktor für einen Hörverlust ausgesetzt waren. Eine Hörminderung drückt sich als Abwanderung der Hörschwelle zu höheren Dezibel-Werten nach unten aus. Man er-

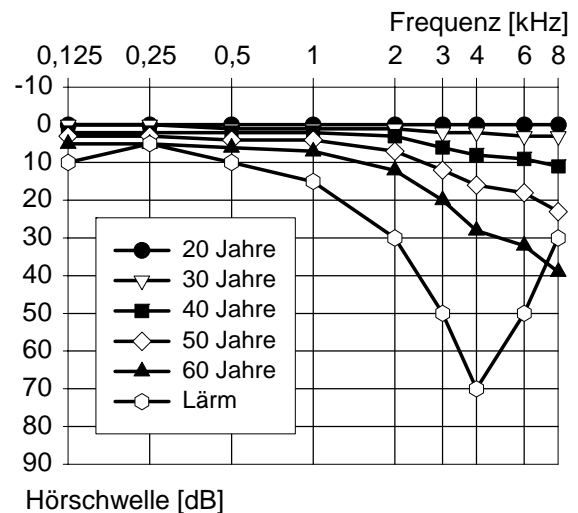


Abb. 2: Hörschwelle verschiedener Altersklassen nach ISO 7029 (Mediane) sowie bei Lärmschwerhörigkeit

kennt, dass mit dem Alter die altersbedingte Hörminderung bei Tönen hoher Frequenz schneller zunimmt als bei Tönen niedriger Frequenz.

Hörvermögen und Lärm

Die Lärmschwerhörigkeit gehört nach wie vor zu den am häufigsten angezeigten Berufskrankheiten (Griefahn 1996). Eine Gefahr für das Entstehen von Hörschäden besteht an Arbeitsplätzen mit einem Beurteilungspegel (= auf die Arbeitszeit bezogener äquivalenter Dauerschallpegel, L_{eq}) ab 85 bis 90 dB.

Hohe Schallpegel führen zu einer Ermüdung der Haarzellen im Innenohr. Diese Ermüdung beruht zum Teil auf der direkten physikalischen Schallwirkung an den Zellen, zum Teil auf einer Verengung der Blutgefäße, die das Innenohr versorgen, mit nachfolgendem Sauerstoffmangel. Die Ermüdung der Haarzellen führt zunächst zu einer vorübergehenden Hörschwellenminderung. Wenn die Pausen zwischen den einzelnen Lärmexpositionen nicht mehr zur völligen Erholung ausreichen, können Sinneszellen absterben. Zunächst sind die äußeren, später die inneren Haarzellen betroffen.

Die Entwicklung solcher irreversibler Schäden ist von der Höhe, der Impulshaltigkeit (Anteil kurzer, hoher Schallpegel) und der

Dauer der Lärmexposition abhängig. Auch einmalige, sehr hohe Schalleexpositionen (z. B. bei Explosionen) können zu bleibenden Schäden des Innenohres führen (Knalltrauma). Eine weitere Rolle spielen interindividuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit des Innenohres für Lärm, deren Ursachen noch nicht geklärt sind. Charakteristisch für eine lärmbedingte Hörminderung ist ein Hörverlust für Frequenzen um 4000 Hz., die „c₅-Senke“. Bei weiterem Fortschreiten wird diese Senke tiefer und breiter, so dass auch tiefere und höhere Frequenzen betroffen sind. Durch die Ausdehnung auf tiefere Frequenzen nimmt die Sprachverständlichkeit ab.

Der effektive Hörverlust des Betroffenen setzt sich aus der alters- und der lärmbedingten Hörschwellenänderung zusammen. Exemplarisch zeigt Abb. 2 das Bild einer Lärmschwerhörigkeit. Das dargestellte Muster entspricht nach der Drei-Frequenz-Tabelle (Röser 1980) einem Hörverlust von 15 %.

Toluol und Hören

Zur Toxizität von Toluol

Toluol ist der gebräuchliche Name für Methylbenzol, eine leicht flüchtige, brennbare Flüssigkeit (Struktur s. Abb. 3). Toluol ist eine industriell bedeutende Chemikalie, die hauptsächlich als Intermediärprodukt zur Herstellung anderer organischer Stoffe, als

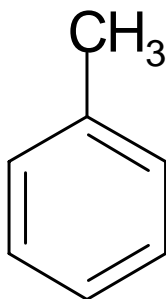


Abb. 3: Toluol

Lösungsmittel in Lacken, Farben, Verdünnern und Klebstoffen sowie als Bestandteil von Benzin genutzt wird. Aufgrund seiner Flüchtigkeit stellt die inhalative Aufnahme die hauptsächliche Expositionsroute dar. Ca. 40 bis 60 % des inhalierten Toluols werden resorbiert. Die Verteilung von Toluol im Organismus ist abhängig vom Lipidgehalt in Geweben und

Organen. Bei einem Blut-Fettgewebs-Partitionskoeffizienten von ca. 50 (Pierce et al. 1996) finden sich die höchsten Konzentrationen im Fettgewebe. Im zentralen Nervensystem verteilt sich Toluol ungleichmäßig. Im Bereich des Hirnstammes wurden doppelt so hohe Konzentrationen wie in der Hirnrinde und im Hippocampus gemessen.

Toluol wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt. Etwa 80 % des resorbierten Toluols werden nach Oxidation zur Benzoesäure mit Glycin konjugiert und als Hippursäure über die Nieren ausgeschieden. Etwa ein Prozent wird zu Kresol hydroxyliert, 19 % werden unverändert wieder abgeatmet. (Koss 1994). Die Eliminationshalbwertszeit von Toluol liegt im Blut bei 6 bis 8 Stunden, im Fettgewebe bei 0,5 bis 2,7 Tagen. Toluol wird um so langsamer ausgeschieden, je höher der Fettgewebsanteil am Körpergewicht ist.

Die Geruchsschwelle von Toluol liegt bei etwa 3 ppm (parts per million, entspricht ml/m³). Bei Experimenten zu neurotoxischen Kurzzeitwirkungen (Exposition bis zu 8 Stunden) wurden Veränderungen im Befinden (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Irritationssymptome) bei Toluol-Konzentrationen von 60 - 80 ppm in der Raumluft berichtet. Bei Expositionen von ca. 100 ppm wurden Leistungsminderungen in der Wahrnehmungsgenauigkeit (Landolt-Ringe), bei der Farbdiskrimination, in der manuellen Geschicklichkeit und in der visuellen Vigilanz beschrieben.

Bei Langzeitexponierten gegenüber durchschnittlich 88 ppm Toluol waren Leistungen in einem visuellen Suchtest, visuelles Reproduzieren, verbales Gedächtnis und manuelle Geschicklichkeit signifikant geringer als bei Kontrollpersonen. Bei ca. 300 bis 400 ppm Toluol wurden Koordinationsstörungen, Rachen- und Augenreizung, Tränenfluss, Parästhesien und Verwirrtheit beobachtet (DFG 1993).

Die maximal zulässige Arbeitsplatzkonzentration (MAK) für Toluol liegt in Deutschland seit 1994 bei 50 ppm.

Tierexperimentelle Befunde

Wirkungen von Toluol auf das Hörvermögen von Ratten wurden erstmals von Pryor et al. (1983) beschrieben. In darauf folgenden Experimenten an Ratten wurden die Beobachtung konditionierter Vermeidungsreaktionen, die Ableitung akustisch evozierter Potentiale und die Messung otoakustischer Emissionen als Verfahren zur Erfassung von Toluolwirkungen auf das Hörvermögen eingesetzt (Übersicht bei Morata et al. 1995). Akustisch evozierte Potentiale entstehen nach akustischer Reizeinwirkung in örtlich-zeitlicher Reihenfolge entlang der Hörbahn, beginnend an den Haarzellen bis zur Hörrinde. Otoakustische Emissionen sind „aktive“ Geräuschaussendungen des Ohres nach akustischer Reizung. Sie haben ihren Ursprung vermutlich in schnellen Bewegungen äußerer Haarzellen.

Die Faktoren Expositionshöhe sowie die tägliche und gesamte Expositionsdauer beeinflussen den ototoxischen Effekt von Toluol bei der Ratte. So waren bei einer Exposition von 1000 ppm für 14 Stunden pro Tag über zwei Wochen Hörverluste zu beobachten, während 700 ppm über 16 Wochen keinen Effekt zeigten. Eine intermittierende Exposition mit 3000 ppm für 30 Minuten pro Stunde für 8 Stunden pro Tag verursachte innerhalb von zwei Wochen Hörverluste, aber ein gleichartiges Expositionsmuster für 4 Stunden pro Tag ergab auch nach 9 Wochen keinen Effekt (Pryor 1984).

Johnson und Canlon (1994a, 1994b) untersuchten elektronenmikroskopisch Veränderungen im Innenohr von Ratten nach Toluolexposition (1400 ppm, 16 Stunden pro Tag, 8 Tage). Drei Tage nach Expositionsbeginn wurde kein toluolbedingter Verlust an Haarzellen festgestellt. Untersuchungen 5 Tage nach Expositionsbeginn sowie 4 Tage und 6 Wochen nach Expositionsende ergaben einen fortschreitenden Verlust von äußeren, später auch von inneren Haarzellen. Der Zelluntergang begann im Bereich der mittleren Windung der Cochlea. Dieser Schädigungsort passte gut zum frequenzspezi-

fischen Muster des Hörverlustes, der mit der Messung akustisch evozierter Potentiale und otoakustischer Emissionen ermittelt worden war.

Sowohl funktionelle als auch morphologische Ergebnisse dokumentieren somit, dass Toluol das Gehör von Ratten besonders im mittleren Bereich des Frequenzspektrums schädigen kann.

Untersuchungen beim Menschen

Bei Lösungsmittelschnüfflern mit langdauernder, extrem hoher Exposition wurden Veränderungen der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale festgestellt (Biscaldi et al. 1981; Metrick & Brenner 1982; Ehyai & Freemon 1983).

Die Wirkung von Toluol auf das Gehörssystem von beruflich exponierten Personen ohne Lärmexposition wurden von Abbate et al. (1993) untersucht. Bei 40 Druckereibeschäftigten und 40 Kontrollpersonen wurden akustisch evozierte Potentiale nach verschiedenen Reizmustern abgeleitet. Die Druckereiarbeiter hatten für 12-14 Jahre unter einer mittleren Toluolexposition von 97 ppm gearbeitet. Alle Studienteilnehmer hörten normal, waren vorher nicht an Arbeitsplätzen mit einem Schallpegel von mehr als 80 dB beschäftigt und nicht gegen andere neurotoxische Stoffe exponiert. Zwischen Exponierten und Kontrollen fanden sich signifikante Unterschiede in der Latenz der Reizantworten. Neben Veränderungen, die cochleären Ursachen zugeordnet werden können, wurden auch Abweichungen beobachtet, die in zentraleren Anteilen der Hörbahn entstehen.

Gehör und kombinierte Belastung mit Toluol und Lärm

Untersuchungen an der Ratte

In zwei Studien wurden Auswirkungen von Exposition gegenüber Toluol und Lärm in unterschiedlicher Reihenfolge auf die Gehörfunktion von Ratten ermittelt (Johnson et al. 1988; 1990). Ratten wurden gegenüber

Toluol (1000 ppm, 16 Stunden pro Tag, 2 Wochen) oder gegenüber Lärm (100 dB L_{eq} , 10 Stunden pro Tag, 4 Wochen) oder gegenüber Toluol zeitlich gefolgt von Lärm (gleiche Kennwerte) exponiert.

Die beobachteten Hörverluste der kombinierten Exposition waren größer als die Summe der beobachteten Hörverluste bei Exposition gegen eine der beiden Einwirkungen allein. Wurde die Reihenfolge der Expositionen umgekehrt, waren die Hörminderungen zwar größer als bei Exposition gegenüber Toluol oder Lärm allein, überstiegen aber nicht den Summationshörverlust der Einzeldosen. Dies deutet darauf hin, dass Toluol die Empfindlichkeit der äußeren Haarzellen für Lärm steigert.

Effekte der gleichzeitigen Exposition gegenüber Toluol und Lärm im Vergleich zu Einzeldosen wurden von Lataye und Campo (1997) geschildert (Toluol: 2000 ppm, Lärm: 92 dB, 6 Std./Tag, 5 Tage/Woche, 4 Wochen). Die auditorische Funktion wurde mittels akustisch evozierter Potenziale geprüft. Das von der kombinierten Exposition verursachte Defizit überstieg auch hier die Summe der Hörverluste nach Einzeldosen. Elektronenmikroskopisch wurden unterschiedliche cochleäre Schädigungsmuster entdeckt: Toluol führte zu einem Verlust an äußeren Haarzellen, Lärm schädigte die Stereozilien der Haarzellen.

Im Vergleich zu Effekten nach Exposition gegenüber Toluol oder Lärm allein hat bei entsprechender Intensität eine Kombination der beiden Noxen im Tiermodell überadditive Wirkungen auf das Gehör.

Erfahrungen beim Menschen

Morata et al. (1993) untersuchten vier Gruppen von Arbeitern mit Expositionen gegenüber Lärm, Lärm und Toluol, einem Lösungsmittelgemisch sowie eine Kontrollgruppe. Die vier Gruppen waren hinsichtlich Alter, früherer Exposition gegenüber Lärm und chemischen Stoffen und medizinischer Vorgeschichte vergleichbar.

Als Verfahren zur Überprüfung des Hörver-

mögens der Probanden wurden Tonschwellenaudiometrie und Stapediusreflexprüfung eingesetzt.

Der Stapediusreflex beruht auf einer Kontraktion des Musculus stapedius (Steigbügelmuskel) als beidseitige Reflexantwort auf eine Beschallung eines Ohres mit großer Lautstärke. Dadurch kommt es zu einer Änderung des akustischen Widerstandes des Trommelfells, die gemessen werden kann.

Für die Frequenz mit der größten Hörminderung im Bereich zwischen 3 und 8 kHz wurde der Mittelwert aus den Hörschwellen beider Ohren gebildet. Ein „bilateraler Hochfrequenz-Hörverlust“ wurde angenommen, wenn dieser Wert größer als 25 dB war.

In der Gruppe der Lärm-plus-Toluol-exponierten war der Anteil der Arbeiter mit einem milden Hochfrequenz-Hörverlust (30-40 dB) signifikant größer als in allen anderen Gruppen. Insbesondere der Unterschied zwischen den Gruppen mit Exposition gegenüber Lärm allein und Lärm plus Toluol deutet bei vergleichbaren Lärmpegeln (88 - 98 dB) darauf hin, dass die Exposition gegenüber Toluol die Entwicklung einer beruflich bedingten Hörminderung in lauten Arbeitsbereichen steigern könnte.

Eine multiple logistische Regression ergab für alle exponierten Gruppen ein erhöhtes relatives Risiko für das Erleiden eines Hochfrequenz-Hörverlustes (siehe Tabelle 1). Die Stapediusreflexmessung ergab einen größeren Anteil an Fällen mit Reflexermüdung in der Gruppe der gegenüber Lärm und Toluol Exponierten, während ein positives Recruitment (= eingeschränkter Dynamikbereich des Gehörs) in der Gruppe der Lärm-Exponierten häufiger auftrat.

Tabelle 1: Risiken für Hörverlust bei Zugehörigkeit zu verschiedenen Expositionsgruppen (Morata et al. 1993). Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 % CI).

MEK: Methylethylketon, MBK: Methylisobutylketon

Gruppe	Toluolexposition	Lärmexposition	p	OR	95 % CI
Lärm	-	88 - 97 dB(A)	0,012	4,1	1,4 - 12,2
Lärm + Toluol	75 - 600 ppm Toluol	88 - 98 dB(A)	0,000	10,9	4,1 - 28,9
Lösungsmittel-gemisch	10 - 70 ppm Toluol 0 - 32 ppm Xylol, 0 - 32 ppm MEK, 0 - 20 ppm MBK,	-	0,011	5,0	1,5 - 17,5

In einer weiteren Studie von Morata et al. (1997) wurden die Wirkungen der Exposition gegenüber Lösungsmitteln und Lärm auf das Hörvermögen von brasilianischen Tiefdruckereibesetzten untersucht. Die Probanden waren gegenüber verschiedenen Lärmpegeln (71 - 93 dB) und einem Gemisch aus Toluol (0 - 241 ppm), Ethanol (0,1 - 653 ppm) und Ethylacetat (0,3 - 753 ppm) exponiert. Außerdem wurde als biologischer Parameter der Toluolexposition die Hippursäure im Urin bestimmt. 49 % der Arbeiter zeigten einen bilateralen Hochfrequenz-Hörverlust. Mittels multipler logistischer Regression wurde überprüft, welche Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Hochfrequenz-Hörverlustes verbunden sind.

Lediglich die Faktoren Alter und Hippursäure im Urin waren mit einem signifikant erhöhten Odds Ratio für die Entwicklung eines Hochfrequenz-Hörverlustes verknüpft (Tabelle 2).

Aus dem Odds Ratio von 1,76 pro Gramm Hippursäure / g Kreatinin wurde für eine Hippursäureausscheidung im Urin von 1,25 g / g Kreatinin (entsprechend 50 ppm Toluol in der Luft) ein Odds Ratio größer 2 für die Entwicklung eines Hörverlustes extrapoliert. Es wurde geschlossen, dass auch bei Expositionen unterhalb geltender Grenzwerte ein erhöhtes Risiko für eine Hörminderung bestehen könnte.

Im Folgenden ist zu prüfen, ob diese Ergebnisse durch die Untersuchungen im *IfADo* replizierbar sind.

Tabelle 2: Multiple logistische Regression für Hörverlust bei 109 brasilianischen Tiefdruckereiarbeitern (Morata et al. 1997). Signifikante Assoziationen wurden für das Alter und die Hippursäureausscheidung im Urin gefunden. (*: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001)

Variable	χ^2	OR	95 % CI
Konstante	7,10**	-	
Alter	13,34***	1,07	1,03 - 1,11
Beschäftigungsdauer	0,73	1,00	1,00 - 1,03
Ethylacetatexposition	1,65	1,01	1,00 - 1,03
Toluolexposition	0,69	0,99	0,98 - 1,01
Ethanolexposition	0,43	0,97	0,89 - 1,06
wdh. Infektion der Ohren	0,25	0,72	0,19 - 2,60
Lärmdosis	0,01	1,00	1,00 - 1,01
Hippursäureausscheidung	4,50*	1,76	1,00 - 2,98

Langzeitstudie Toluol

Die „Langzeitstudie Toluol“ wird vom *IfA-Do* in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung und dem Hauptverband der Berufsgenossenschaften durchgeführt. Ziel der Studie ist, gesicherte Aussagen zu Wirkungen nach langjährigem Umgang mit Toluol unter aktuellen Arbeitsplatzbedingungen zu ermitteln. Im Illustrationstiefdruck ist Toluol das vorherrschende Lösungsmittel, so dass eine Überlagerung mit Effekten anderer Lösungsmittel nicht zu erwarten ist. Im Rahmen der Studie werden Beschäftigte von 14 deutschen Tiedruckereien in einem Zeitraum von 5 Jahren (1996-2001) jeweils viermal untersucht. Bis jetzt sind drei Untersuchungsdurchgänge abgeschlossen. Durch die eingesetzte Methodik (biographisches Interview, Fragebögen zu Symptomen und Persönlichkeit, psychologische Tests, arbeitsmedizinische Untersuchung) wird ein breites Spektrum möglicher Toluol-Wirkungen erfasst. Zur Beurteilung von eventuellen Effekten auf Sinnesorgane werden Messungen von Körperschwankungen, Farb- und Kontrastdiskrimination und des Hörvermögens eingesetzt.

Im Folgenden werden allein Ergebnisse zur Gehörfunktion unter Berücksichtigung der Lärmexposition dargestellt.

Stichprobe

Das Design der „Langzeitstudie Toluol“ sieht den Vergleich von Gruppen mit verschiedenem Expositionslevel vor. Die Studienteilnehmer wurden nach den Faktoren Intensität und Dauer der Toluolexposition ausgewählt. Zur Gruppe der relativ „hoch“ Exponierten gehören Beschäftigte aus der Rotation, dem eigentlichen Druckbereich, während Mitarbeiter in der Weiterverarbeitung der Druckerzeugnisse in die Gruppe der „niedrig“ Exponierten fallen. Nach der Beschäftigungsdauer wurden die Personen als „kurz“ (um 5 Jahre) und „lang“ (um 20 Jahre) Exponierte klassifiziert.

Expositionserfassung

Für jeden Teilnehmer wird die aktuelle Exposition gegenüber Toluol und Lärm von der Berufsgenossenschaft seit Studienbeginn halbjährlich erfasst. In einer Vorstudie wurden Durchschnittswerte der Toluolexposition für typische Arbeitsplätze im Tiefdruck seit 1970 ermittelt. So konnte unter Berücksichtigung des individuellen Tätigkeitsprofils für jeden Probanden eine durchschnittliche Vorexposition geschätzt werden (Lifetime Weighted Average Exposure, LWAE). Daten für die 225 Studienteilnehmer, die bislang dreimal untersucht wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Untersuchungsmethodik

Anamnestisch wurden andere als lärm- oder toluolbedingte Gründe für eine Hörminderung erfragt, so z. B. Lärmtraumata, frühere schwere Entzündungen des Ohres, Operationen an Mittel- oder Innenohr, Otosklerose. Otoskopisch wurde beurteilt, ob Trommelfell und Gehörgang intakt waren. Die Hörschwelle wurde tonaudiometrisch für 12 Frequenzen im Bereich von 125 bis 12000 Hz bestimmt. Bei der Tonschwellenaudiometrie werden dem Probanden über Kopfhörer reine Töne präsentiert. Über die Reaktion (Knopfdruck) des Probanden wird ermittelt, bei welcher Lautstärke der Ton gerade noch wahrgenommen wird.

Während des zweiten Untersuchungsdurchgangs wurden bei einer Subgruppe (n=81) Hippursäure und ortho-Kresol im Urin als Biomarker der Toluolexposition gemessen. Die Nach-Schicht-Urinproben wurden in der Zentralen Einrichtung „Analytische Chemie“ des *IfA-Do* analysiert.

Tabelle 3: Langzeitstudie Toluol: Charakterisierung der Gruppen nach Alter, Dauer und Höhe der Toluol-exposition und Lärmexposition (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	„niedrig“	„hoch“	„kurz“	„lang“
Anzahl	96	129	119	106
Alter [Jahre]	42 \pm 9	40 \pm 10	35 \pm 7	47 \pm 7
Dauer [Jahre]	15 \pm 9	15 \pm 10	7 \pm 2	23 \pm 7
Toluol aktuell [ppm]	4 \pm 3	28 \pm 19	18 \pm 19	17 \pm 18
Toluol LWAE [ppm]	9 \pm 4	44 \pm 16	21 \pm 15	37 \pm 25
Lärm - L _{eq} [dB(A)]	83 \pm 3	83 \pm 3	84 \pm 3	83 \pm 3

Ergebnisse unter Berücksichtigung biologischer Expositionsmarker

Mit einem logistischen Regressionsmodell analog zu dem von Morata et al. (1997) wurde bei der Untergruppe von 81 Probanden geprüft, welche Faktoren mit einem erhöhten Risiko für einen bilateralen Hochfrequenzhörverlust von mehr als 25 dB verbunden sind (Tabellen 4 und 5). Eine solche Hörminderung lag bei 36 % der 81 Teilnehmer vor. In diesem Modell ergab sich ein erhöhtes Risiko lediglich mit zunehmendem Alter. Unterschiede bezüglich der Lärm- und Toluolexposition wie auch der Biomarker für Toluol [Hippursäure (g/g Kreatinin) bzw. ortho-Kresol (mg/l im Urin)] waren nicht mit einem erhöhten Risiko für einen Hörverlust assoziiert. Die Ergebnisse von Morata et al. (1997) waren somit bei dem hier vorgefundenen Expositions-niveau nicht reproduzierbar.

Tabelle 4: Alter, Beschäftigungsdauer und aktuelle Exposition für Subgruppe (n=81)

	Mittelwert	Spanne
Alter (Jahre)	39	24-59
Beschäftigungsdauer (Jahre)	13	3-37
Toluol (ppm)	19	1-74
Lärm (dB(A))	84	72-93

Ergebnisse unter Berücksichtigung von Dauer und Intensität der Toluol- und Lärmbelastung

Von den Teilnehmern, die bisher an den drei Untersuchungsdurchgängen teilgenommen hatten, wurden 162 ausgewählt, bei denen keine außerberuflichen Gründe für eine Hörminderung vorlagen.

Tabelle 5: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionen für das Erleiden eines Hörverlustes (Toluol-Langzeitstudie T2): links mit Hippursäure im Urin, rechts mit ortho-Kresol im Urin. Odds Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 % CI). **: χ^2 signifikant mit $p < 0,01$. Ein signifikant erhöhtes Risiko ist nur mit dem Faktor "Alter" assoziiert.

Variable	χ^2	OR	95% CI		χ^2	OR	95% CI
Konstante	10,20**				10,86**		
Alter	9,42**	1,14	1,05-1,24		10,28**	1,14	1,05-1,24
Beschäftigungsdauer	0,43	1,02	0,95-1,10		0,29	1,02	0,95-1,10
Toluolexposition	0,05	1,00	0,96-1,03		0,05	1,00	0,96-1,04
Ohrinfektionen	0,27	1,46	0,35-6,00		0,08	1,22	0,31-4,81
Lärmexposition	0,73	0,99	0,98-1,01		0,27	1,00	0,99-1,01
Hippursäure	0,79	1,28	0,75-2,18	ortho-Kresol	0,08	1,10	0,57-2,15

Lärmbedingte Hörverluste sind bei hohen Frequenzen um 4 kHz zu erwarten. Im Tierexperiment wurden nach Toluolexposition Schäden bei mittleren Frequenzen beobachtet. Deshalb wurden die Hörschwellen vom mittleren (1,5 kHz) bis hohen Frequenzbereich (8 kHz) varianzanalytisch untersucht. Im untersuchten Kollektiv sind länger arbeitende Personen älter als erst kurz Beschäftigte. Um zu vermeiden, dass altersbedingte Unterschiede die Ergebnisse beeinflussen, wurde die Auswertung mit nach ISO 7029 alterskorrigierten Audiometriedaten durchgeführt. Die Daten wurden zur Anpassung an eine Normalverteilung logarithmisiert.

Messungen beider Ohren aus den drei Untersuchungsdurchgängen gingen in die Analyse ein. Die Hörschwelle des rechten Ohres war besser als die des linken Ohres ($F = 53,7$; $p < 0,001$). Dies steht in guter Übereinstimmung mit Befunden von Pirila et al. (1991), die speziell bei 3 - 6 kHz eine leichte Unterlegenheit des linken gegenüber dem rechten Ohr berichteten. Die entsprechenden mittleren Hörschwellen sind in Abb. 4 dargestellt. Im Gegensatz zu den vorherigen Abbildungen umfasst die Dezibel-Achse aber jetzt, wie auch in den folgenden Abbildungen, einen kleineren Bereich.

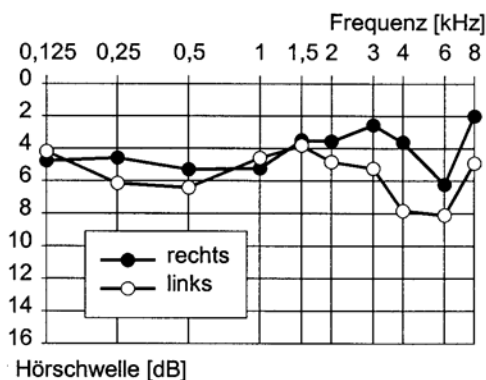


Abbildung 4: alterskorrigierte Hörschwellen für rechtes und linkes Ohr

Es war zu prüfen, ob Unterschiede in der Lärm- und Toluolexposition mit Veränderungen der Hörschwelle verbunden sind. Zur Gruppierung der Toluolexposition dienten die beschriebenen Faktorstufen "niedrig" -

"hoch" und "kurz" - "lang". Zur Gruppierung der Lärmexposition wurden Schallpegelmessungen mit Werten größer als 85 dB(A) genutzt. Probanden mit weniger als 25 % Einzelmessungen oberhalb dieser Marke wurden der Gruppe "leise", solche mit mehr als 25 % der "lauten" Gruppe zugeordnet.

Es konnten keine signifikanten Differenzen in der Hörschwelle beobachtet werden, die mit Unterschieden in der Exposition gegen Toluol und Lärm assoziiert sind (Tabelle 6).

Beim Vergleich von niedriger und hoher Toluolexposition ist eine schwache, nicht signifikante Tendenz zu einer schlechteren Hörschwelle für die "hoch"-Exponierten mit Betonung bei 2 kHz zu erkennen (Abb. 5). Dieses Ergebnis könnte zu einer Beeinflussung der mittleren Frequenzen durch Toluol passen.

Die Gruppe mit häufigeren Schallpegeln größer 85 dB(A) neigt zu einem nicht signifikanten, stärkeren Hörverlust, besonders bei 6 kHz (Abb. 6). Bei der bekannten Wirkung von Lärm auf das Gehör verwundert zunächst dieser schwache Unterschied. Es ist möglich, dass die Unterschiede in der Lärmbelastung zwischen den Gruppen "leise" und "laut" zu gering sind, um sich signifikant auf die Hörschwellendifferenz der Gruppen auszuwirken. Hinsichtlich des Faktors Lärm spielen auch andere Einflüsse eine wichtige Rolle. So ist die Nutzung von persönlichen Schallschutzmitteln nicht einheitlich. Schwer kontrollieren lassen sich Differenzen in Life-Style-Faktoren, wie z. B. im Ausmaß an Exposition gegenüber hohen Musik-Schallpegeln. Solche privaten Belastungen mit hohen Schallpegeln erhöhen nicht nur die Lärmbelastung, sondern können durch eine geringere Erholungszeit der Ohren auch eine erhöhte Empfindlichkeit für beruflichen Lärm bewirken.

Tabelle 6: Varianzanalyse für die alterskorrigierte Hörschwelle von 1,5 bis 8 kHz

Quelle	df	F	p
Toluol:niedrig - hoch	1	1,9	0,17
Lärm: leise - laut	1	2,3	0,13
Dauer: kurz - lang	1	0,3	0,59
Toluol x Lärm	1	2,8	0,10
Toluol x Dauer	1	2,1	0,15
Lärm x Dauer	1	0,1	0,79
Toluol x Lärm x Dauer	1	0,1	0,71

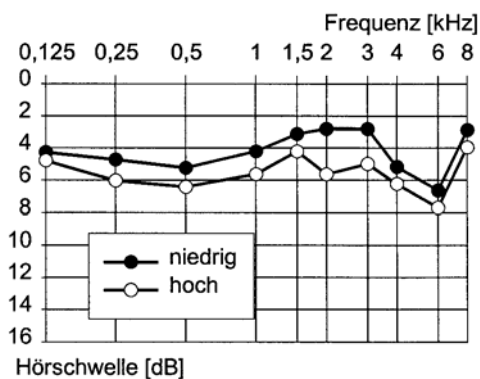


Abbildung 5: alterskorrigierte Hörschwellen für Toluolexposition "hoch"-/ "niedrig"

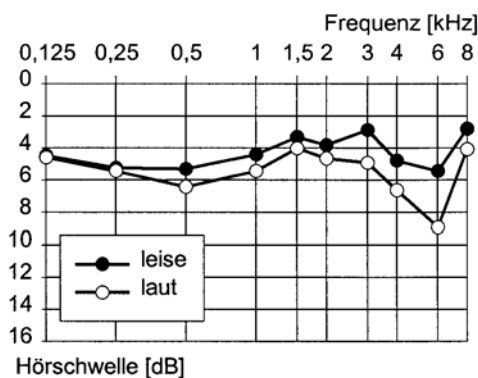


Abbildung 6: alterskorrigierte Hörschwellen für Lärmexposition "leise"-/ "laut"

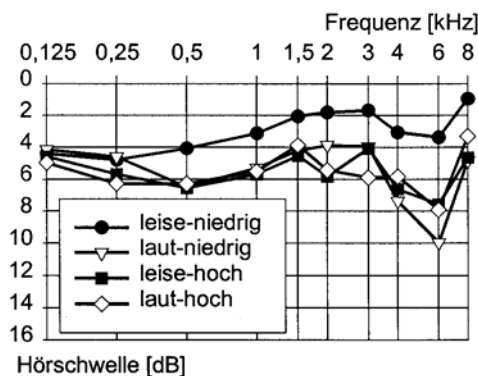


Abbildung 7: alterskorrigierte Hörschwellen für die Interaktion der Faktoren Toluol und Lärm

Die Varianzanalyse ergab den stärksten Effekt auf die Hörschwelle für die Interaktion zwischen der Intensität der Toluolexposition und der Lärmexposition, der aber auch nicht signifikant war. Das Interaktionsdiagramm (Abb. 7) weist auf eine bessere Hörschwelle für die Gruppe der niedrig Toluol-Exponierten mit seltenen Überschreitungen von Schallpegeln größer 85 dB(A) hin. Prüft man dieses Ergebnis im Einzelvergleich der Frequenzen, dann ist der Bereich von 3 kHz besonders interessant. Die Wechselbeziehung zwischen Lärm und Toluol ist bei dieser Frequenz hypothesengerecht bedeutsam ($F = 5,1$; $p = 0,025$); die "hoch"-Exponierten mit häufiger Lärmeinwirkung zeigen den stärksten Hörverlust. Diese Aussage ist aber zu relativieren, wenn man die höheren Frequenzen im Diagramm betrachtet.

Mit den bisherigen Ergebnissen aus der „Langzeitstudie Toluol“ kann kein wesentlicher Unterschied im Hörvermögen zwischen den einzelnen Expositionsgruppen belegt werden. Differenzen in der Exposition gegenüber Toluol, Lärm und der Kombination der beiden Faktoren bildeten sich nicht in signifikanten Differenzen der Hörschwelle ab. Die beobachteten Unterschiede lagen für alle analysierten Frequenzen im Mittel unterhalb von 10 dB.

Diskussion

Experimente an der Ratte und epidemiologische Studien ergaben unterschiedliche Effekte auf das Gehör bei unterschiedlichen Intensitäten der Exposition gegenüber Toluol allein oder bei der Kombination von Toluol und Lärm. Deshalb werden im Folgenden die beobachteten Wirkungen in Be-

ziehung zum entsprechenden Expositionsniveau verglichen.

Im Tiermodell wurden ototoxische Wirkungen bei hohen Toluolkonzentrationen nachgewiesen. Als primärer Effekt trat eine Schädigung der äußeren Haarzellen in der Cochlea auf. Diese Toluol-Wirkungen sind dosisabhängig. Wenn man die tägliche Exposition als Produkt aus Toluol-Konzentration in der Luft und täglicher Expositionsdauer betrachtet, liegt die Schwellendosis für eine Schädigung der Gehörfunktion oberhalb von 9800 ppm-Stunden täglich (Pryor 1984).

Bei der Ratte beeinträchtigt die gleichzeitige Exposition gegenüber Toluol und Lärm das Hören im Vergleich zu Einzelexpositionen überadditiv. Gleiches gilt für eine Lärmexposition kurz nach einer Toluolexposition. Dies deutet darauf hin, dass Toluol die Anfälligkeit der Haarzellen für Lärmschäden steigert. Die Toluol- und Lärmexpositionen lagen bei 16000 ppm-Stunden und 100 dB(A) (Johnson et al. 1988; 1990) bzw. 12000 ppm-Stunden und 92dB(A) (Lataye & Campo 1997).

Ob dieser Kombinationseffekt bei der Ratte auch schon bei Toluol-Dosen auftritt, die für sich genommen noch keine Hörschädigung bewirken, ist nicht bekannt.

Auch beim Menschen wurden erhöhte Risiken für eine Hörminderung bei Exposition gegenüber Toluol und Lärm beschrieben (Morata et al. 1993) In der Toluol-plus-Lärm-Gruppe lagen die Expositionen im Mittel bei etwa 1900 ppm-Stunden arbeits-täglich und 88 - 98 dB (A). Diese Exposition beruht auf einer durchschnittlichen Exposition von 240 ppm für einen achtstündigen Arbeitstag.

Die bisherigen Ergebnisse der Langzeitstudie Toluol zeigen keinen signifikanten Unterschied im Hörvermögen in Zusammenhang mit der Höhe der Toluol- und Lärmexposition. Diese lag in der höher exponierten Gruppe im Mittel bei 220 ppm-

Stunden (maximal 700 ppm-Stunden) und 84 dB(A) (maximaler Einzelwert 97 dB(A)) bei einer durchschnittlichen Konzentration von 28 ppm Toluol. Dies entspricht ungefähr einem Neuntel der Exposition der Studie von Morata et al. (1993). Die äquivalenten Dauerschallpegel liegen für 75 % der Probanden unterhalb von 85 dB(A). Beim Vergleich der Lärmexposition ist zu beachten, dass die erkennbare Differenz der Studien (3 dB) einer Verdoppelung der einwirkenden physikalischen Energie auf das Ohr entspricht.

Damit zeigt die Langzeitstudie Toluol, dass zwischen den Expositionen beider Studien eine Schwelle vermutet werden kann, oberhalb der die beschriebene Kombinationswirkung beginnt.

Bemerkenswert ist die Entdeckung von elektrophysiologischen Veränderungen der Hörbahn unter Toluolexposition, ohne dass Funktionsstörungen bemerkt wurden (Abbate et al. 1993). Das Expositionsniveau lag in dieser Studie bei etwa 800 ppm-Stunden arbeits-täglich. Die vorliegende Langzeitstudie Toluol kann derartige Veränderungen am Hörorgan nicht ausschließen. Da der Befund von Abbate et al. (1993) aber keine funktionelle Entsprechung im Hören hatte, ist er wahrscheinlich als gesundheitlich nicht bedeutsam zu werten.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie werden derzeit bei der Risikobewertung von Toluol auf EU - Ebene berücksichtigt.

Danksagung

Herrn Dr. Meinolf Blaszkewicz, Zentrale Einrichtung „Analytische Chemie“ des *IfA-Do*, wird für die Bereitstellung der Hippursäure- und ortho-Kresol-Daten herzlich gedankt.

Den Mitarbeitern der Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung, insbesondere den Herren Dr. Cuno und Dr. Seibel, wird für die Überlassung der Toluol- und Lärm-daten herzlich gedankt.

Literatur

Abbate C, Giorgianni C, Munao F, Brecciaroli R (1993). Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 389-392.

Barregard L, Axelsson A (1984). Is there an ototraumatic interaction between noise and solvents? *Scand Audiol* 13: 151-155.

Bergstrom B, Nystrom B (1986). Development of hearing loss during long-term exposure to occupational noise. A 20-year follow-up study. *Scand Audiol* 15: 227-234.

Biscaldi GP, Mingardi M, Pollini G, Moglia A, Bossi MC (1981). Acute toluene poisoning. Electroneurophysiological and vestibular investigations. *Toxicol Eur Res* 3: 271-273.

DFG (1993). Toluol - Nachtrag 1993. In Greim H, Henschler H (Hrsg.): *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Weinheim: VCH-Wiley.

Ehyai A, Freemon FR (1983). Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 349-351.

Griefahn B (1996). *Arbeitsmedizin*. Stuttgart: Enke.

ISO 7029 (1984). *Acoustics - Threshold of hearing by air conduction as a function of age and sex for otologically normal persons*.

Jacobsen P, Hein HO, Suadicani P, Parving A, Gyntelberg F (1993). Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. *Occup Med* 43: 180-184.

Johnson AC, Juntunen L, Nylén P, Borg E, Hoglund G (1988). Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol* 105: 56-63.

Johnson AC, Nylén P, Borg E, Hoglund G

(1990). Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol* 109: 34-40.

Johnson AC, Canlon B (1994a). Toluene exposure affects the functional activity of the outer hair cells. *Hear Res* 72: 189-196.

Johnson AC, Canlon B (1994b). Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res* 75: 201-208.

Koss G (1994). Kohlenwasserstoffe. In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg.): *Lehrbuch der Toxikologie*. Mannheim: BI-Wiss.-Verl.

Lataye R, Campo P (1997). Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol* 19: 373-382.

Metrick SA, Brenner RP (1982). Abnormal brainstem auditory evoked potentials in chronic paint sniffers. *Ann Neurol* 12: 553-556.

Morata TC (1989). Study of the effects of simultaneous exposure to noise and carbon disulfide on workers' hearing. *Scand Audiol* 18: 53-58.

Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LW, Lemasters GK, Keith RW (1993). Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health* 19: 245-254.

Morata TC, Nylén P, Johnson AC, Dunn DE (1995). Auditory and vestibular functions after single or combined exposure to toluene: a review. *Arch Toxicol* 69: 431-443.

Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, Dunn DE, Gozzoli L, Padrao MA, Cesar CL (1997). Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scand J Work Environ Health* 23: 289-298.

Muijser H, Hoogendijk EM, Hooisma J (1988). The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 49: 331-340.

Niland J, Zenz C (1994). Occupational hearing loss, noise, and hearing conservation. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP (Eds.): *Occupational medicine* (pp 258-296). St. Louis: Mosby.

Pierce CH, Dills RL, Silvey GW, Kalman DA (1996). Partition coefficients between human blood or adipose tissue and air for aromatic solvents. *Scand J Work Environ Health* 22: 112-118.

Pirila T, Jounio-Ervasti K, Sorri M (1991). Hearing asymmetry among left-handed and right-handed persons in a random population. *Scand Audiol* 20: 223-226.

Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS (1983). Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5: 53-57.

Pryor GT, Rebert CS, Dickinson J, Feeney EM (1984). Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 6: 223-238.

Röser (1980): zitiert nach: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften: Empfehlungen für die Begutachtung der beruflichen Lärmschwerhörigkeit - Königsteiner Merkblatt - 4. Aufl. 1995.

Szulc-Kuberska J, Tronczynska J, Latkowski B (1976). Otoneurological investigations of chronic trichloroethylene poisoning. *Min Otorinolaryngol* 26: 108-112.

Abbildungsnachweis (s. S. 52)

Abb. 1a: nach: Core Curriculum Syllabus of Otolaryngology. Internet-WebSite des Baylor College of Medicine. Bobby R. Alford Department of Otorhinolaryngology and Communicative Sciences, Houston: <http://www.bcm.tmc.edu/oto/studs/anat/tbone.html#EAR>

Abb. 1b: nach: Frequenzanalyse, Cortisches Organ. Internet-WebSite des integrierten vorklinischen Ausbildungssystems (IVA) der Universität Ulm: <http://iva.uni-ulm.de/physik/vorlesung/optik/node151.html>

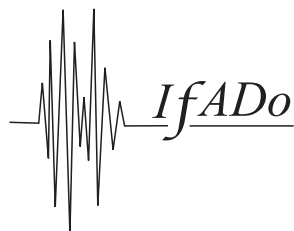
Abb. 1c: nach: Tinnitus. Internet-WebSite der Firma auric Hörsysteme, Rheine: <http://www.auric.de/tinnitus/tinnitus.html>

Arbeitsphysiologie *heute*

Bd. 2 (2000)

Herausgegeben von

H.M. Bolt
B. Griefahn
H. Heuer
W. Laurig



Dortmund

ISBN 3-00-005984-9

Alle Rechte vorbehalten.

© *IfADo*, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund
Tel.: 0231/1084-0
Fax: 0231/1084-308
<http://www.ifado.de>

Druck: Koffler-Druck, Dortmund

Printed in Germany

Vorwort

Im Rahmen der Projektplanungen im *IfADo* wurden in einem moderierten Workshop im Laufe des Jahres 1998 übergreifende Themengebiete identifiziert, die für die mittel- und langfristige Projektplanung des Instituts von Bedeutung erscheinen. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass die Thematik von Kombinationswirkungen im Institut interdisziplinär bearbeitet werden sollte.

Eine weitere Vertiefung der internen Diskussion erfolgte in einem Workshop „Kombinationswirkungen“, der am 16.04.1999 im Institut stattfand und der erstmals Beiträge aus verschiedenen Projekten und Fachdisziplinen des Instituts für eine übergreifende Betrachtung vereinte. In der Aufarbeitung dieser Diskussion entstand der Vorschlag, die Ergebnisse des Workshops weiter zu vertiefen und in dem hiermit vorgelegten 2. Jahresband unserer Schriftenreihe „Arbeitsphysiologie heute“ niederzulegen.

Mit diesem Vorlauf ist der vorgelegte Band einem übergreifenden Generalthema gewidmet. Er soll einerseits Diskussionen aus dem Institut nach außen anregen, andererseits aber auch dazu dienen, die interne Diskussion des Themas von Kombinationswirkungen weiter zu fördern.

Univ.-Prof. Dr. Dr. Hermann M. Bolt
(Institutsdirektor des *IfADo*)