

Schichtarbeit und neurotoxische Arbeitsstoffe: Wirkungen kombinierter Belastung auf Müdigkeit, Schlaf und Gesundheit

von

Ernst Kiesswetter, Meinolf Blaszkewicz, Peter Demes,
Monika Meyer-Baron, Michael Schäper, Christoph van Thriel,
Rao Vangala, Michaela Zupanic und Andreas Seeber

Zusammenfassung

Aktuelle Arbeitszeitregelungen sowie Grenzwertregelungen für Arbeitsstoffe der European Commission weisen jeweils auf die fraglichen Wirkungen kombinierter Belastungen hin, ohne dass Problemlösungen angegeben werden können.

Die Kombinationswirkung aus Schichtarbeit und Arbeitsstoffbelastung wurde in der verarbeitenden Industrie im Zusammenhang mit akuten sowie chronischen Belastungen untersucht. Zu beiden Aspekten werden Untersuchungsergebnisse dargestellt. Bei Acetonbelastungen oberhalb des derzeitigen MAK-Wertes und 3-Schichtarbeit konnten additive verhaltenswirksame Effekte während der Schicht sowie Nacheffekte auf Freizeit und Schlaf beobachtet werden. Langfristige Toluolexpositionen, die in den letzten Jahren deutlich unter dem MAK-Wert lagen, zeigten hingegen keine gesundheitlichen Wirkungen in Wechselwirkung mit Schichtarbeit.

Im Rahmen moderner Arbeitszeit-Flexibilisierungskonzepte ist die komprimierte Arbeitszeit in Wechselwirkung mit Arbeitsstoffbelastungen ein kritischer Gestaltungsaspekt.

1 Arbeitszeit- und Grenzwertregelungen

Kombinationen unterschiedlicher Arbeitsbelastungen rücken in der Regel dann in das Interesse, wenn besondere gesundheitliche Risiken mit ihnen verbunden werden. Warum sollte bei einer Belastungskombination aus Schichtarbeit und chemischen Arbeitsstoffen ein besonderes Risiko bestehen? Schichtarbeit sollte nach den Festlegungen der neuen Arbeitszeitrichtlinie der Europäischen Union (EU 1993) und des Arbeitszeitgesetzes der Bundesrepublik (1994) so geregelt sein, dass keine gesundheitlichen Schäden entstehen. Entsprechend sollten Grenzwerte zulässiger Arbeitsstoffbelastungen auf soliden Toxizitätsbewertungen von Arbeitsstoffen beruhen, so dass auch bei langfristigen beruflichen Belastungen durch chemische Stoffe gesundheitliche Schäden vermieden werden. Offensichtlich ist das Problem der Bewertung einer kombinierten Belastung aber nicht so einfach zu bewältigen. In der aktuellen ‚Methodology for the derivation of occupational exposure limits‘ der European Commission (1999) wird, bezogen auf Arbeitszeitsysteme, festgestellt: ‚Correct and appropriate use of OELs in practice demands considerable experience, particular in caseswhere the working patterns (e.g. shift system/exposure duration) are not standard‘ (S. 4) und an anderer Stelle ‚Applications of these OELs to working days of different length or to not standard working patterns may be not

straightforward and should be undertaken except on expert advice' (S.12). Umgekehrt, vom Aspekt der Arbeitszeitgestaltung, wurde im Artikel 8 der EU-Direktive bezüglich der Dauer der Nachtarbeit festgelegt: Die Mitgliedsstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, damit Nachtarbeiter, deren Arbeit mit besonderen Gefahren oder einer erheblichen körperlichen oder geistigen Anspannung verbunden ist, in einem 24-Stunden-Zeitraum während dem sie Nachtarbeit verrichten, nicht mehr als acht Stunden arbeiten (Arbeitszeitrichtlinie 93/104/EU).

In beiden Regelwerken wird vor Risiken gewarnt, die sich aus der Kombination von Arbeitszeitfaktoren und (chemischer) Arbeitsbelastung ergeben, nach denen die Wirkung des jeweiligen Einzelfaktors verstärkt sein kann.

Bei den offenen Formulierungen bleibt der Frage nachzugehen, welches Wissen Experten über die spezifische Belastungskombination Schichtarbeit/Arbeitsstoffe haben können. Welche Mechanismen und Effekte kombinierter Belastungen durch Schichtarbeit und toxische Arbeitsstoffe sind bekannt?

Neben der Beschreibung eines Phänomens ist bei kombinierten Belastungen von Interesse, welche Mechanismen und welche gemeinsamen Effektwege von Bedeutung sind.

2 Aspekte einer Interaktion Arbeitszeit/Arbeitsstoff

2.1 Arbeitszeit

Relevante Aspekte der Arbeitszeit in Zusammenhang mit Arbeitsstoffwirkungen sind Circadianrhythmik, Schichtarbeitsadaptation und Arbeitszeitkomprimierung.

Circadianrhythmik

Die Erforschung der tageszeitlichen Variation physischer und psychischer Funktionen des Menschen hat zunächst zur Erkenntnis

geführt, dass es sich um ein geordnetes System handelt mit einer Periodik von circa einem Tag (circadianes System, Wever 1979; Moore-Ede et al 1982). Das System unterliegt einer überwiegend endogenen Kontrolle über eine sogenannte ‚Innere Uhr‘ mit Lokalisation im Hypothalamus (Suprachiasmatische Nuclei, SCN, Moore-Ede 1988). Beim Menschen ist das System synchronisiert zum Hell-Dunkel-Wechsel des Lichts und zu sozialen Zeitgebern. Die Maxima kognitiver Leistungsfunktionen und subjektiver Aktiviertheit liegen in der hellen Phase des Tages, während Leistungs- und Aktiviertheitsminima in der Nachtphase zu beobachten sind.

Schichtarbeitsadaptation

In Zusammenhang mit Schichtarbeit sind die Mechanismen der Umstellung des circadianen Systems von der ursprünglichen Tagorientierung auf Nachtorientierung und zurück von Bedeutung, wobei die Trägheit der Umstellung des circadianen Systems ein bestimmender Faktor ist. Der Umstellungsprozess auf Nachtarbeit geschieht über eine vorübergehende Dissoziation und anschließende nachtorientierte Reorganisation des circadianen Systems. Das Schichtsystem, die Anzahl aufeinanderfolgender Nachtschichten, bestimmt wesentlich den Grad der Anpassung, der bei Nachtarbeit erreicht werden kann (Åkerstedt 1985; Knauth et al. 1978; 1981; Rutenfranz et al. 1981; Kiesswetter 1988a; 1988b; 1993). Der jeweilige Zustand der systematischen Veränderungen während der Adaptation bestimmt die Lage der Aktiviertheitsmaxima, die aktuelle Suszeptibilität sowie die Leistungsfähigkeit des Organismus. Risiken in Zusammenhang mit Schichtarbeit sind kumulative Schlafdefizite und ungünstige Ernährungs- und Rauchgewohnheiten. Hinsichtlich der langfristigen Risiken der Schichtarbeit werden vorwiegend gastrointestinale, kardiovaskuläre und depressive Störungen belegt (Costa 1997; McNamee et al. 1996).

Arbeitszeitflexibilisierung und -komprimierung

Moderne Arbeitszeitflexibilisierungskonzepte sind ein wesentlicher Grund für ‚ungewöhnliche Arbeitszeitsysteme‘ in Form von Arbeitszeitkomprimierung. Arbeitszeitkomprimierungen werden im Rahmen flexibler Schichtsysteme nur in Bedarfphasen praktiziert und im Rahmen von Stundenkonten innerhalb vereinbarter Fristen ausgeglichen. Typische Kennzeichen komprimierter Arbeitszeit sind Verlängerungen der Schichtzeiten auf 10 oder 12 Stunden und Wochenarbeitszeiten auf über 40 Stunden, unter Umständen mit Arbeit an den Wochenenden. Auch in regulären Schichtsystemen kann die Arbeitszeit auf längere Arbeitsblöcke konzentriert sein, um längere Freizeitblöcke zu erreichen. Arbeitszeitkomprimierung stellt unter dem Gesichtspunkt kombinierter Belastungen einen Risikofaktor dar (Smith et al. 1998).

2.2 Chemische Arbeitsstoffe

Relevante Aspekte chemischer Arbeitsstoffe in Zusammenhang mit Arbeitszeit/Schichtarbeit sind verhaltenswirksame Effekte, Chronotoxizität und die Verweildauer des Arbeitsstoffes im menschlichen Organismus.

Verhaltenswirksame Effekte

Als akute Wirkungen von chemischen Arbeitsstoffen sind olfaktorische, irritative und aktiviertheitsverändernde Effekte von Bedeutung. Als Effekte einer lebenszeitlich hohen Exposition werden neuropsychologische Wirkungen beschrieben, einschließlich der toxischen Enzephalopathie, die in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen wurde (BK 1317). Langzeitige Expositionen gegenüber organischen Lösungsmitteln können außerdem Wirkungen auf das nephrologische, pulmonale, hämatopoetische und kardiovaskuläre System zeigen (Baker 1994).

Chronotoxizität, Chronosuszeptibilität

In zahlreichen Studien der Chronopharmakologie und Chronotoxikologie wurde ge-

zeigt, dass sowohl positive (therapeutische) als auch negative (toxische) Effekte zahlreicher chemischer Stoffe einer 24-Stunden-Rhythmik folgen (Reinberg 1967; Mayersbach 1976). Entsprechende circadiane Prozesse wurden in verschiedenen Transmittersystemen im Zentralnervensystem (z. B. Redfern & Moser 1987) sowie für wichtige Metabolisierungsprozesse (Belanger 1987) belegt. Bei der Metabolisierung von Lösungsmitteln sind Cytochrom-P-450-Oxygenasen von besonderer Bedeutung. Sie zeigen eine hohe Aktivität während der Wachphase und eine niedrige während der Ruhephase. Wie durch Läsionen im Bereich der suprachiasmatischen Nuclei (SCN) nachgewiesen werden konnte (Furukawa et al. 1999), wird die Aktivität der Cytochrom-P-450-Oxygenasen durch die ‚innere Uhr‘ kontrolliert.

Verweildauer

Zunehmende Erkenntnisse über Metabolisierungskinetiken einzelner Arbeitsstoffe erlauben es, die Verweildauer von chemischen Stoffen in bestimmten Zielorganen und im Gesamtorganismus abzuschätzen. Zu kritischen Akkumulationen von Arbeitsstoffen kann es kommen, wenn Stoffe aufgrund einer zu langen Halbwertszeit nicht in den arbeitsfreien Intervallen zwischen den Schichten vollständig ausgeschieden werden können (Bolt & Rutenfranz 1988).

2.3 Erkenntnisstand zur Doppelbelastung: Schichtarbeit und chemische Stoffe

Untersuchungsberichte aus der neurobehavioralen Forschung toxischer Stoffe und Schichtarbeitsforschung stehen nebeneinander ohne disziplinübergreifende Ansätze. Untersuchungen zu Effekten akuter oder langfristiger Belastungen durch Schichtarbeit und chemischer Belastungen richten sich auf Einzelfaktoren. So ist bekannt, dass ein chemischer Arbeitsstoff, ebenso wie Schichtarbeit, kurzfristig aarousalmindernd wirken kann sowie langfristig das Risiko kardiovaskulärer, intestinaler und depressiver Erkrankungen erhöhen kann.

Studien über Wechselwirkungen beider Einflussfaktoren sind selten. Axelson et al. (1996) fanden bei Hebammen ein erhöhtes Risiko eines spontanen Aborts in Zusammenhang mit Nachtarbeit und 3-Schichtarbeit, aber nicht in Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Anästhesiegasen. Proctor et al. (1996) wiesen neurobehaviorale Leistungsverminderungen bei Personen in der Fertigung und Kalibrierung von Benzineinspritzanlagen in Abhängigkeit von hohen Überstundenanteilen nach. Eine Wechselwirkung dieses Effektes mit der am Arbeitsplatz vorhandenen Naphtaexposition konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. In einigen wenigen Untersuchungen mit Lösungsmittelgemisch- oder Einzelstoffexpositionen (White et al. 1995; Foo et al. 1993) wurden Schichtarbeitsbedingungen als Konfunder der neurobehavioralen Effekte in Betracht gezogen.

Prinzipiell sind aber sowohl aufgrund der engen Verknüpfung circadianer Steuerungsmechanismen und Metabolisierungsprozesse sowie der gleichen Wirkungen additive Effekte zu erwarten. Bezüglich der Verhaltenswirksamkeit sind sowohl bei akuten als auch bei langfristigen Belastungskombinationen Gemeinsamkeiten beider Belastungsfaktoren zu sehen, so dass summative Wirkungen möglich sind.

Im Folgenden werden Untersuchungen des *IfADo* zu kurzfristigen und langfristigen Kombinationsbelastungen durch Schichtarbeit und chemische Arbeitsstoffe dargestellt.

3 Effekte kurzfristiger (akuter) Kombinationsbelastung Schichtarbeit/Arbeitsstoff

Die akuten Effekte kurzfristiger Exposition werden schwerpunktmäßig an Ermüdungseinschätzungen beschrieben, da kombinierte Wirkungen von Schichtarbeit und Arbeitsstoffen am ehesten in Aktiviertheitsmaßen zu erwarten sind.

3.1 Acetonexposition und 3-Schichtarbeit

In einem Betrieb der Zelluloseacetatverarbeitung wurden 16 gesunde Arbeiter während Früh-, Spät- und Nachtschicht untersucht. Das Schichtsystem war extrem kurzrotiert (FSN-FSN-FSN-) mit Schichtwechselzeiten um 06:00, 14:00 und 22:00 Uhr. 8 Arbeiter waren gegenüber dem Lösungsmittel Aceton exponiert, während weitere 8 Arbeiter der Kontrollgruppe ohne Exposition angehörten, die hinsichtlich Alter, physischer Arbeitsbelastung und Schichtplan parallelisiert war.

Die mittlere Acetonbelastung lag knapp unter dem zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellen MAK-Wert von 2400 mg/m^3 (1000 ppm). Pro Person wurden Messungen über drei FSN-Zyklen im Zeitabstand von einer Woche vorgenommen. Während der Schicht wurden in zwei 4-Stundenperioden über Diffusionssammler in der Atemzone individuell Luftacetonbelastungen erfasst und Biomonitorings des Acetons im Urin vorgenommen.

Körpertemperaturmessungen zur Erfassung der Circadianrhythmik, Befindlichkeitsmessungen einschließlich der Ermüdung wurden zu 5 Messzeitpunkten, gleichmäßig über die Schicht verteilt, erfasst. Symptomerfassungen (ZNS-Symptome, Schleimhautirritationen) und psychologische Leistungsmessungen (Reaktionszeit, Farb-Wort-Vigilanz, Swedish Performance Evaluation System) wurden am Anfang, in der Mitte und am Ende jeder Schicht vorgenommen. Nach der Frühschicht wurden systematische Befindlichkeitsmessungen und Urinmonitorings auch in der Freizeit fortgesetzt. Schlafqualitätsbeurteilungen wurden nach Schlafperioden erhoben, die direkt auf die Arbeitsschicht folgten.

Aceton ist ein häufig verwendetes Lösungsmittel, das sedative und irritative Eigenschaften hat. Bei niedrigen Expositionsbelastungen ist jedoch eine befindlichkeits- und leistungsbeeinträchtigende Wirkung fraglich (Israeli et al. 1977; Dick et al. 1989, Seeber et al. 1992).

Die Hypothese war, dass die Acetonbelastung die negativen Effekte der Schichtarbeit hinsichtlich Leistungsfähigkeit und Ermüdung verstärken würde, speziell in der Nachtschicht (Kiesswetter et al. 1991). Eine additive Wirkung im irritativen Bereich wurde für weniger wahrscheinlich gehalten, obwohl auch tageszeitabhängige olfaktorische und trigeminale Empfindlichkeitsveränderungen denkbar sind.

a) Schichteffekte

In der Abb. 1 sind die Ermüdungsverläufe beider Gruppen im Schichtverlauf dargestellt. Kovariierend mit der morgendlichen physiologischen Aktivierung, die im Körpertemperaturverlauf zu verzeichnen war, nimmt in der Kontrollgruppe die Ermüdung ab, um erst in der Nachtschicht deutlich zuzunehmen. In der Gruppe mit Acetonbelastung ist in jeder Schicht ein deutlicher Ermüdungsanstieg zu erkennen und eine starke Differenz zwischen der Ermüdung am Ende einer Schicht und dem Beginn der darauf folgenden Schicht. Die Ermüdungseinschätzungen erreichen bei den Exponierten nahezu den Höchstwert der Ermüdungsskala. Die Effekte Schicht, Zeit (innerhalb der Schicht), Exposition sowie die Interaktion Zeit x Exposition, Schicht x Zeit waren statistisch hochsignifikant ($p < .001$). Ähnliche Muster wurden für andere Befindlichkeitskalen sowie für akute Symptome (Irritationen, Atembeschwerden) und Leistungsmaße gefunden, wobei der circadiane Effekt zwar signifikant, aber nicht immer so deutlich ausgeprägt war wie bei der Ermüdung (Kiesswetter & Seeber 1995).

Die ‚neurobehavioralen‘ Differenzen zwischen Kontrollgruppe und Exponierten während der Schicht werden als Effekte der Arbeitsstoffbelastung interpretiert, die sich zu den circadianen Effekten der Schichtarbeit addieren. Diese Interpretation ist besonders deshalb berechtigt, da sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration im Urin und den Ermüdungseinschätzungen während der Schicht nachweisen ließ (Kiesswetter et al. 1994). Potenzielle chronotoxische Effekte, wie das besonders di-

vergente Auseinanderstreben der Ermüdungsverläufe in der Frühschicht, deuteten sich ebenfalls in anderen Effektgrößen (incl. Farb-Wort-Vigilanz) an.

Müdigkeit Acetonexposition / 3-Schichtarbeit

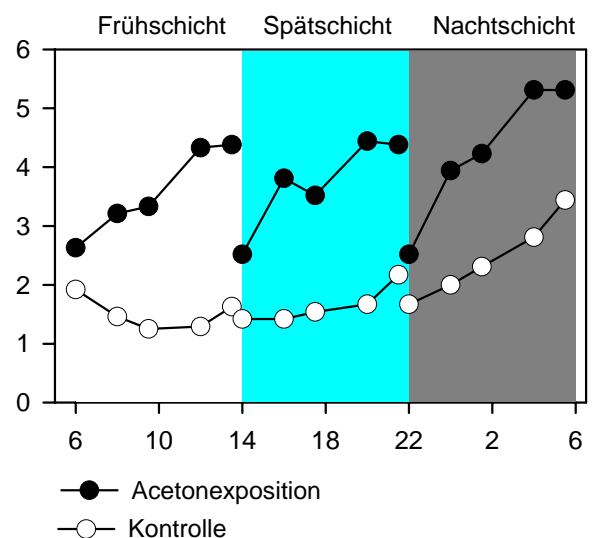


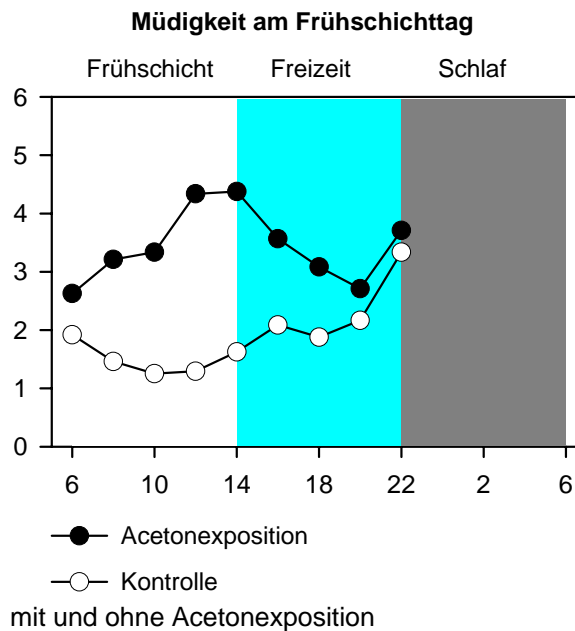
Abb. 1: Müdigkeitseinschätzungen während Früh-, Spät- und Nachtschicht bei kurzrotierter Schichtarbeit mit und ohne Acetonexposition

b) Nacheffekte in der Freizeit, Phasenverschiebung der Aktiviertheit

Die Abb. 2 zeigt die Müdigkeitseinschätzungen des gesamten Frühschichttages. Die Unterschiede zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten setzen sich nach dem Schichtende in der Freizeit fort. Die Ermüdung nimmt bei den Exponierten nachmittags nur langsam ab, während sie in der Kontrollgruppe langsam ansteigt. Der Unterschied in den Ermüdungsverläufen schwindet erst in den Abendstunden. Die tageszeitlich Lage der Maxima und Minima circadianer Funktionen kann bei hinreichend häufigen Messungen über Kurvenanpassung (z. B. mit Methoden der Cosinanalyse) geschätzt werden. In vollständiger Übereinstimmung mit Schichtarbeits-Simulationsstudien (Kiesswetter 1988a) zeigt die Kontrollgruppe ein Minimum der Desaktivierung (Aktiviertheitsmaximum) in der zweiten Hälfte der Frühschicht (10:36). Demgegenüber zeigt die Gruppe der Exponierten in der normalerweise zu beobachtenden Phase der Aktiviertheit ein breites

Aktiviertheitsminimum (13:50).

Abb. 2: Müdigkeitseinschätzungen während Frühschicht und Freizeit von Schichtarbeitern



Abgesehen von der erlebten Ermüdung ist in der Gruppe der Exponierten eine Phasenverlagerung der Aktiviertheit zu sehen, die belastend wirken kann. Die Aktiviertheitsverläufe sind asynchron zu den Aktiviertheitsrhythmen der sozialen Umwelt, extremer als bei normaler Schichtarbeit. Verantwortlich für die Nacheffekte ist möglicherweise die lange Verweildauer des Acetons im Körper. Die Acetonkonzentration im Urin war 8 Stunden nach Schichtende erst etwa auf die Hälfte reduziert (Kiesswetter et al. 1994).

c) *Nacheffekte auf den Schlaf, Dosis-Wirkungsbeziehung*

Die Frage von Nacheffekten auf den Schlaf wurde ausschließlich für die Schlafperioden nach der Spät- und Nachtschicht untersucht, da diese sich direkt an die Schicht anschlossen (Abb. 3). Die Beurteilung der Schlafqualität wurde mit einem Schlafragebogen nach dem Schlafende durchgeführt. Der Schlafragebogen enthielt 8 Beurteilungsdimensionen vom Typ der visuellen Analogskalen, die in Schlafuntersuchungen an EEG-Daten validiert worden waren (Kiesswetter 1988a).

Exponierte und Nicht-Exponierte unterschieden sich bezüglich Einschlafzeiten und Schlafentiefe signifikant. Im Sinne einer Dosis-Wirkungsbeziehung nahm in der Gruppe der Exponierten die Schlafentiefe mit der Acetonbelastung signifikant zu und umgekehrt die Einschlafzeit ab (Abb. 3). Einschätzungen der Bewegungsunruhe, Schlafstörung und Aufwachhäufigkeit während des Schlafes verhielten sich analog (Kiesswetter et al. 1997a). Es zeigte sich, dass die Einschätzungen stärker mit dem Biomonitor - volumenbezogenen Acetonausscheidungsdaten im Urin - zusammenhängen als mit den Luft-Acetonbestimmungen aus den Diffusionssammlern.

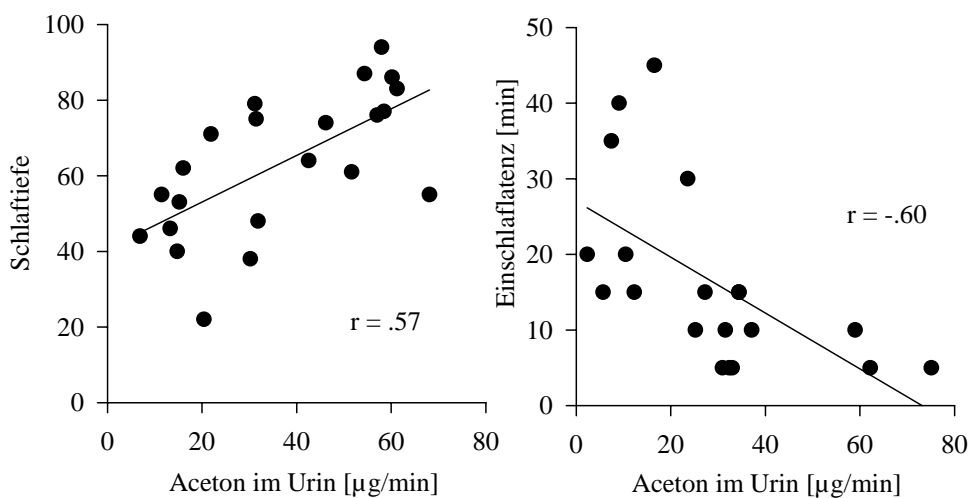


Abb. 3: Einschätzungen der Schlafqualität in Relation zur Acetonbelastung

3.2 Toluolexposition und 3-Schichtarbeit

Nach prinzipiell gleichem Methodenansatz wie in der Acetonuntersuchung wurde der Einfluss von Toluolbelastungen bei Schichtarbeitern in der Druckindustrie untersucht. Es wurden 31 Schichtarbeiter untersucht, 14 aus dem Bereich Weiterverarbeitung und 17 aus dem Bereich Druck. Bei dem Schichtsystem handelt es sich im Gegensatz zur Acetonstudie um langsamrotierte Dreischichtarbeit mit wöchentlichem Schichtwechsel. Individuelle neurobehaviorale Befindens-, Symptom- und Leistungsmessungen, ebenso wie ein individuelles Expositions-Biomonitoring, wurden in jeder Schicht über einen kompletten Dreischichtzyklus durchgeführt. Die Bereiche Druck und Weiterverarbeitung wurden ausgewählt wegen der großen Expositionsunterschiede.

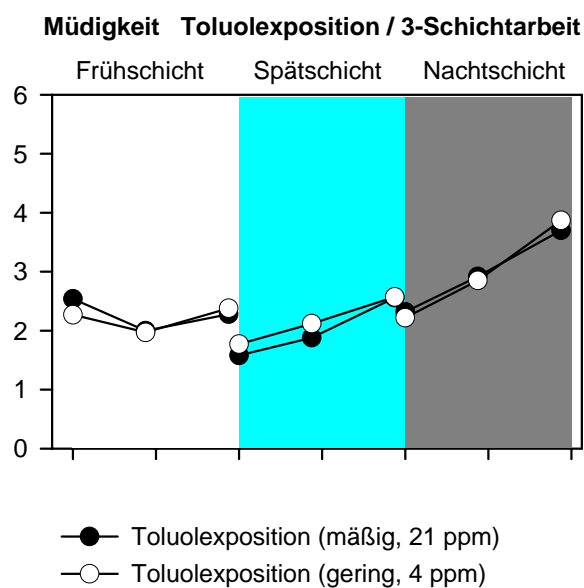


Abb. 4: Müdigkeitseinschätzungen während Früh-, Spät- und Nachtschicht bei langrotierter Schichtarbeit mit mäßiger und geringer Toluolexposition

Im Druckbereich wurde eine mittlere individuelle Expositionsbelastung von 21 ppm gemessen, also eine mäßige Exposition in Relation zum MAK-Wert von 50 ppm. Die Gruppe der Weiterverarbeiter dient als Kontrollgruppe, wobei die mittlere Exposition hier 4 ppm betrug. Die mittlere o-Cresol-Konzentration im Urin am Schichtende lag bei 0,4 mg/l bei Weiterverarbeitern und bei 0,9 mg/l bei Druckern. Der BAT-Wert für o-

Cresol beträgt 3 mg/l (van Thriel 1999).

In den Einschätzungen der Ermüdung zeigt sich kein Unterschied zwischen den gering exponierten und den mäßig exponierten Schichtarbeitern (Abb. 4). Entsprechend der tageszeitlichen Aktiviertheitsveränderung zeigt sich in der Frühschicht eine geringe Aktiviertheitszunahme und in der Nachtschicht ein deutlicher Aktiviertheitsabfall. In systematischer Weise ist die Ermüdung am Ende einer Schicht größer als am Anfang einer nächstfolgenden Schicht. Der stärkste Unterschied besteht zwischen den Aktiviertheitseinschätzungen am Ende der Nachtschicht und dem Beginn der Frühschicht.

3.3 Lösungsmittelgemisch und 2-Schichtarbeit

Eine weitere Untersuchung bezog sich auf Schichtarbeit bei Expositionbelastungen durch Lösungsmittelgemische. Die Expositionsbelastungen traten beim maschinellen Bedrucken von Bodenbelägen auf. 15 Lösungsmittel wurden gemessen, darunter z. B. Ethanol, Isopropanol, Aceton, Butylacetate, 1-Methoxypropanol-2, Cyclohexanon und 2-Butoxyethanol. Bei dem Schichtsystem handelte es sich um ein langsamrotiertes 2-Schichtsystem mit wöchentlichem Schichtwechsel. Untersucht wurden 5 Frühschichttage und 5 Spätschichttage. Die individuell erfassten Gemisch-Expositionen lagen während der Untersuchung überwiegend unterhalb von 25 % des Grenzwertes für Gemische. Kontrollpersonen ohne Exposition unterschieden sich in der Frühschicht in ihrer Befindlichkeit deutlicher von den Exponierten als in der Spätschicht, was besonders hinsichtlich der Ermüdung erkennbar wurde. Da bei dem Gemisch eine Dosis-Wirkungsbeziehung schwer darstellbar ist, bleiben die eher schwachen Effekte hinsichtlich des Stoffbezugs fraglich (Seeber et al. 1993).

3.4 Beurteilung der Ergebnisse der Studien akuter Kombinationswirkungen

Nur unter Acetonbelastung ist ein kombinierter Effekt durch Lösungsmittel und Schichtarbeit deutlich geworden. Vergleicht man die Ermüdungseinschätzungen unter Toluolbelastung (Abb. 4) mit den Einschätzungen der Kontrollgruppe ohne Exposition in der Acetonstudie (Abb. 1), so sind nahezu identische Verläufe auf vergleichbarem Ermüdungsniveau festzustellen. Das negative Ergebnis ohne additiven Befund in der Toluolstudie ist deshalb wahrscheinlich auf die geringe Exposition deutlich unterhalb des MAK-Wertes zurückzuführen. Nach den Untersuchungsergebnissen ist die sedative Wirksamkeit von Toluol unterhalb von 50 ppm als relativ gering einzuschätzen. Über Risiken der Wirkungen und Kombinationswirkungen von Toluol im Bereich unter 50 ppm ist wenig bekannt (Eller et al. 1999).

Circadiane Effekte konnten in allen Kurzzeitstudien festgestellt werden. Der Stoff und die Expositionsbelastung spielen die entscheidende Rolle, ob additive Effekte gefunden werden können oder nicht (Kiesswetter et al. 1996).

Die Exposition relativ zum MAK-Wert war in der Acetonstudie deutlich höher als in der Toluolstudie. Es ist nicht anzunehmen, dass die unterschiedlichen Kombinationseffekte mit der Verweildauer der Stoffe im Organismus zusammenhängen, sofern geringe Expositionen vorliegen, die bis zum nächsten Schichtbeginn abgebaut werden. Die Halbwertszeit für Aceton beträgt in Übereinstimmung verschiedener Studien etwa 6 Stunden (Vangala et al. 1992; Wang et al. 1994). Für Toluol werden Eliminationshalbwertszeiten zwischen 6 Stunden (Blut) und 2 Tagen (Fettgewebe) berichtet (Nise et al. 1989; Moretto & Lotti 1990; Nise 1992; Pierce et al. 1999). Bezogen auf die Gemischexposition können keine Halbwertszeiten angegeben werden.

4 Effekte einer langfristigen Kombinationsbelastung Schichtarbeit/Arbeitsstoff (Toluol)

In einer Longitudinalstudie wurden Schichtarbeiter aus der Tiefdruckindustrie untersucht. Die lebenszeitliche Arbeitsstoffexposition der Schichtarbeiter bezieht sich vorwiegend auf Toluol. Überwiegend wurde in der Druckindustrie in 3-Schichtarbeit mit wöchentlichem Schichtwechsel gearbeitet. Die relevanten langfristigen Belastungsaspekte wurden über eine mittlere lebenszeitliche chemische Belastung (lifetime weighted average exposure, LWAE) und die Jahre in Schichtarbeit (cumulative shift work exposure, CSE) erfasst. Das Untersuchungsmodell basierte auf einer Stratifizierung in 2 Expositions-Strata (Weiterverarbeiter mit einem LWAE bei 9-20 ppm und Drucker bei einem LWAE von 35-60 ppm), zwei Schichtarbeits-Strata (getrennt am CSE Median) und 4 Altersklassen (-30, 31-40, 41-50, 51-Jahre).

Im Rahmen der psychologisch-medizinischen Untersuchung wurden bisher bekannte ärztlich diagnostizierte Erkrankungen erfragt. Dieser Teil der Anamnese basierte auf einem international in der Schichtarbeitsforschung verwendeten Fragebogen (Barton et al. 1995), für den Vergleichswerte vorliegen. In der Abb. 5 sind die Summenwerte dargestellt. Die kumulative Schichtexposition hatte im Gegensatz zu der Toluolexposition einen signifikanten Einfluss auf die Anzahl diagnostizierter Erkrankungen. Eine signifikante Interaktion zwischen den Belastungsfaktoren und dem Alter konnte nicht beobachtet werden (Tab. 1). Es war anlog zu einer früheren Studie erwartet worden, dass aufgrund reduzierter biologischer Kompensationsfähigkeit in der höchsten Altersstufe die Erkrankungen bei hohen Belastungen stärker zunehmen.

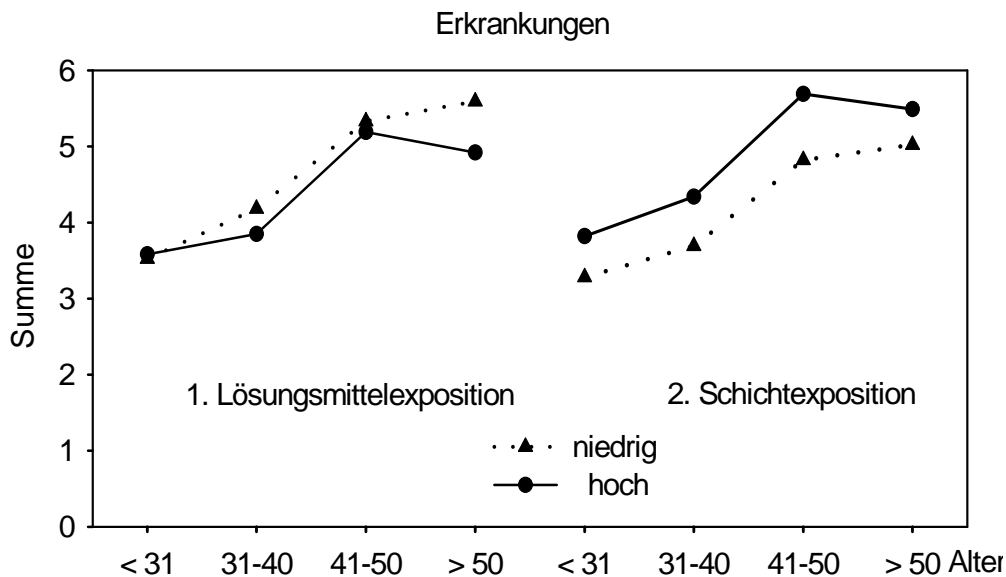


Abb. 5: Medizinisch diagnostizierte Erkrankungen in Assoziation zu Alter sowie niedriger und hoher Lösungsmittel- oder Schichtarbeitsexposition

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse multivariater Analysen (MANOVA) von 5 ausgewählten subjektiven und objektiven Effektmaßen dargestellt. Es handelt sich um multivariate Analysen der Skalen des Psychologisch-Neurologischen Fragebogens (PNF, Kiesswetter et al. 1997b), von Skalen des Fragebogens zur Erfassung ärztlich diagnostizierter Erkrankungen (SSI, Barton et al. 1995), von Skalen des Fragebogens zur Me-

dikation (SSI, Barton et al. 1995), der Serumparameter der Leber- und Nierenfunktionen und hämatologischer Parameter. Als Kovariate wurden die Persönlichkeitsmerkmale Ängstlichkeit (gemäß Trait-Angst nach Spielberger), eine Morgen-Abendtyp-Skala (M-typ) sowie ein Indikator des mittelfristigen Alkohlkonsums (carbohydrate-deficient transferrin, CDT) verwendet.

Tabelle 1: Ergebnisse multivariater Varianzanalysen (MANOVA) zum Zusammenhang zwischen Toluolexposition (e), Schichtexposition (s) und Alter (a) und Variablen der Gesundheit unter Berücksichtigung verschiedener Kovariablen. Es sind nur die signifikanten aufgeklärten Varianzen (η^2) dargestellt.

	Faktor:			Interaktion:			Kovariate:		
	Expo.	Schicht	Alter	e * s	e * a	s * a	M-typ	Ängstl.	Alkohol (CDT)
Psy.-Neurol. Symptome diagnostiz. Erkrankungen	-	-	-	-	-	-	-	.37	-
Medikation	-	-	.04	-	-	-	-	.10	-
Nieren-, Leber-Funktionen	-	-	-	-	-	-	-	-	.17
Hämatolog. Parameter	-	-	.05	-	-	-	-	-	.11

Aus der Tabelle ist ablesbar, dass die Unterschiede in der langfristigen Toluol-Exposition keinen Einfluss auf die Gesundheitsparameter zeigen. Das Ausmaß der Schichtarbeit steht in schwacher Relation zu den diagnostizierten Erkrankungen. Den stärksten Einfluss auf Erkrankungen hat das Alter mit deutlichen Effekten auf den Subskalen skelettaler, metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen. Das Alter steht außerdem in Beziehung zu den Bereichen Medikation und hämatologische Parameter. Bezüglich der Kovariaten zeigen sich deutliche Muster. Ängstlichkeit ist assoziiert mit der Angabe psychoneurologischer Symptome ($\eta^2 = .37$), aber auch mit der Anzahl angegebener Erkrankungen. CDT, der Indikator des Alkoholkonsums, zeigt ausschließlich Relationen zu Nieren-/Leberparametern und hämatologischen Parametern (Kiesswetter et al. 2000).

4.1 Beurteilung der Ergebnisse der Studie langfristiger Kombinationswirkungen

Die Hypothese eines additiven oder Interaktionseffektes zwischen Schichtexposition, Toluolexposition und Alter wird durch die empirischen Ergebnisse nicht unterstützt. Arbeiter mit hoher und niedriger Exposition unterscheiden sich nicht in ihrem Gesundheitsstatus.

In dem konkreten Beispiel hat der Faktor 'chemische Exposition' im Laufe der Jahre ein so niedriges Niveau erreicht, im Druckbereich in einigen Betrieben unter 20 ppm, dass keine neurobehavioralen Effekte mehr nachweisbar oder wahrscheinlich sind. In der Literatur werden Effekte überwiegend oberhalb von 100 ppm belegt. Eine mangelnde Sensitivität der Methoden ist nicht anzunehmen, da deutliche und systematische Alterseffekte nachweisbar sind. Es kann also in Übereinstimmung zu den Erkenntnissen über akute Effekte festgestellt werden, dass eine kontinuierliche Wirkung von Toluol und Dauer der Schichtarbeit bzw. Toluol und 3-Schichtarbeit unter den gegebenen

Bedingungen (aktuelle Exposition bei 50 % des MAK-Wertes) nicht beobachtet werden kann.

5 Zusammenfassung der Ergebnisse der durch das *IfADo* durchgeführten Studien kombinierter Belastungen durch chemische Arbeitsstoffe und Schichtarbeit

Hinsichtlich akuter Belastungseffekte ist feststellbar:

- Bei niedrigen Arbeitsstoffkonzentrationen sind keine Verhaltenseffekte nachweisbar, auch nicht unter dem Zusatzaspekt Schichtarbeit.
- Schichteffekte und Zeiteffekte sind durchgängig nachweisbar.
- Bei hoher Exposition sind additive Effekte nachweisbar.
- Bei Stoffen mit längerer Verweildauer betreffen Nacheffekte Freizeit und Schlaf.

Hinsichtlich langfristiger Belastungseffekte ist feststellbar:

- Bei aktuell niedriger Arbeitsstoffexposition sind trotz früherer hoher Exposition keine Gesundheitseffekte nachweisbar, auch nicht unter dem Zusatzaspekt Schichtarbeit.
- Die Dauer der Schichtarbeitstätigkeit zeigt einen schwachen Zusammenhang zur Anzahl diagnostizierter Erkrankungen.

6 Diskussion

Die Betrachtung des Zeitfaktors in Kombination mit dem Expositionsfaktor stützt sich auf die reduktionistische Vorstellung, dass es sich um Einflüsse handelt, die in denselben Subsystemen zusammenwirken. Die innere Uhr bestimmt bis zu einem gewissen Grad die Variabilität der Verstoffwechselung und somit die momentane Suszeptibilität des Organismus. Andererseits handelt es sich um eine aktuelle Thematik, die 24-

Stunden-Gesellschaft mit veränderten und variablen Arbeitszeiten. Die Flexibilisierungsbestrebungen in der Industrie resultieren aus der Notwendigkeit, kostengünstig im Rahmen einer wirtschaftlichen Globalisierung zu produzieren. Zur Erhöhung von Betriebszeiten wird Schichtarbeit in komprimierter Form praktiziert. Etwa 20 % der Arbeiter in der EU arbeiten in Schichtarbeit, davon ein nicht unerheblicher Teil in der chemischen Industrie.

Verschiedene Simulationsstudien suggerieren, dass bei Nachtarbeit ohne Adaptation an Schichtarbeit Leistungseinbußen, die gleich und größer als bei 0,5 Promille Blutalkohol sind (Klein et al. 1970; Dawson & Reid 1997), akzeptiert werden. Wenn sedative Arbeitsstoffwirkungen, wie in der 3-Schichtuntersuchung gezeigt, additiv zu biologisch bedingten nächtlichen Arousal-minderungen hinzukommen, entstehen kritisch zu bewertende Arbeitsbedingungen. Aus dem Untersuchungsmodell kann gefolgert werden, dass unter bestimmten Bedingungen eine Verlängerung (auf 10 oder 12 Stunden) und eine Komprimierung der Arbeitszeit nicht empfohlen werden kann. Belastungen wie in der Acetonstudie stellen ein Sicherheitsrisiko während der Arbeit und auf dem Nachhauseweg dar, insbesondere in Zusammenhang mit der Nachtschicht. Sie beein

flussen außerdem den Wert der Freizeit und die Qualität des Schlafs. Folgerichtig wurde inzwischen der MAK-Wert in Deutschland nach den Ergebnissen dieser Arbeiten von 1000 auf 500 ppm gesenkt.

Besonders bei Stoffen, die nicht schnell ausgeschieden werden, ist eine verstärkte Kumulation der Stoffe im Körper bei Komprimierung der Arbeitszeit zu erwarten. Costa et al. (1979) untersuchten in der chemischen Industrie die Akzeptanz von 2/1- und 4/2-Systemen (Arbeitstage/freie Tage) mit regelmäßiger Rotation über die drei Schichten. Die langsamere Rotation, das 4/2-System, wurde von den Schichtarbeitern wegen der längeren Freizeitblöcke langfristig bevorzugt. In einer Abteilung, in der Fluorverbindungen hergestellt wurden, wurde jedoch auf Empfehlung der Autoren auf ein 2/1-System umgestellt, da beim 4/2-System das Risiko einer gesundheitsgefährdenden Kumulation toxischer Substanzen im Körper gesehen wurde. Während die Exposition in der Luft unterhalb der offiziellen Grenzwerte lag, zeigten die Messungen von Fluorid im Urin eine kumulative Zunahme von Schichttag zu Schichttag mit Erreichen der biologischen Toleranzgrenze am dritten Schichttag (Abb. 6, Department C).

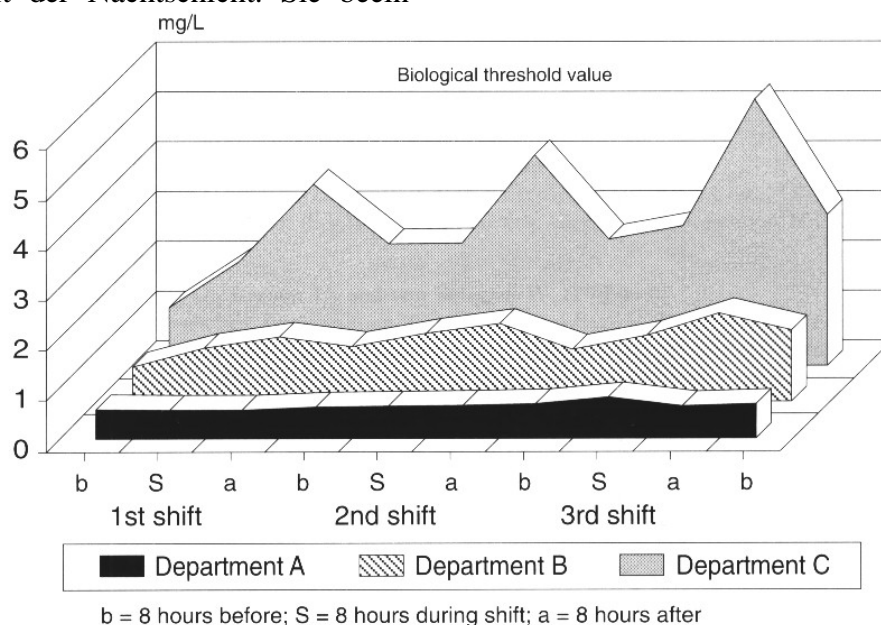


Abb. 6: Fluorid-Urinausscheidung vor, während und nach der Schicht über 3 Arbeitsschichten in drei verschiedenen Abteilungen (Costa et al. 1979)

Moderne Ansätze des präventiven Gesundheitsschutzes der Arbeiter zielen auf die Gestaltung von Arbeit und die Elimination adverser Effekte unter Einbeziehung kombinierter Belastungen und reversibler biologischer Effekte ab. Dazu ist die Erfassung und Evaluation von Verhaltensmerkmalen, die die Veränderungen des Befindens und der funktionalen Kapazität anzeigen, notwendig.

In amerikanischen Grenzwertrichtlinien sind Sicherheitsfaktoren zur Expositionsminderung bei Verlängerung der Tagesarbeitszeit über 8 Stunden und der Wochenarbeitszeit über 40 Stunden enthalten. Es werden Sicherheitsfaktoren angewendet, die die Expositionsbelastung proportional zur Arbeitszeitverlängerung vermindern (OSHA 1979). Ähnliche Ansätze sind bisher in MAK-Grenzwertfestsetzungen und EU-Richtlinien nicht enthalten.

7 Literatur

Arbeitszeitgesetz (1994). Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung.

Arbeitszeitrichtlinie 93/104/EU des Rates der Europäischen Union (1996). *Bull Europ Stud Time (BEST)* 9: 69-77.

Åkerstedt T (1985). Adjustment of physiological circadian rhythms and the sleep-wake cycle to shiftwork. In: Folkard S, Monk TH (Eds.): *Hours of work: temporal factors in work scheduling* (pp 185-197). New York: Wiley.

Axelsson G, Ahlborg Jr G, Bodin L (1996). Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occup Environ Med* 53: 374-378.

Baker EL (1994). A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents. A critical review. *J Occup Med* 36: 1079-1092.

Barton J, Spelten E, Totterdell P, Smith L,

Folkard S, Costa G (1995). The Standard Shiftwork Index: a battery of questionnaires for assessing shift-related problems. *Work & Stress* 9: 4-30.

Belanger PM (1987). Chronobiological variation in the hepatic elimination of drugs and toxic chemical agents. *Annu Rev Chronopharmacol* 4: 1-46.

Bolt HM, Rutenfranz J (1988). The impact of aspects of time and duration of exposure on toxicokinetics and toxicodynamics of workplace chemicals. In: Notten WRF, Herber RFM, Hunter WJ, Monster AC, Zielhuis RL (Eds.): *Health surveillance of individual workers exposed to chemical agents* (pp 113-120). Berlin: Springer-Verlag.

Costa G (1997): The problem: shiftwork. *Chronobiol Int* 14: 89-98.

Costa G, Coheo V, Gaffuri E (1979). Esposizione ambientale ad acido fuoriidrico ed escrezione urinaria in lavatori turnisti: esame critico di VLP ambientale e biologico. In: *Atti II Conv. Naz. su "Patologia indotta da tossici ambientale e occupazionali"* (pp 277-282). Torino.

Dawson D, Reid K (1997). Quantitative similarity between the cognitive psychomotor performance decrement associated with sustained wakefulness and alcohol intoxication. *Shiftwork International Newsletter* 14: 30.

Dick RB, Setzer JV, Taylor BJ, Shukla R (1989). Neurobehavioral effects of short duration exposures to acetone and methyl ketone. *Brit J Ind Med* 46: 111-121.

Eller N, Netterstrom B, Laursen P (1999). Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occup Med* 49: 389-395.

European Commission (1999). Methodology for the derivation of occupational exposure limits. Scientific Committee Group on Occupational Exposure Limits, SCGOEL, EU.

Foo SC, Ngim CH, Salleh I, Jeyaratnam J, Boey KW (1993). Neurobehavioral effects in occupational chemical exposure. *Environ Res* 60: 267-273.

Furukawa T, Manabe S, Watanabe T, Sethata S, Sharyo S, Okada T, Mori Y (1999). Daily fluctuation of hepatic P450 monooxygenase activities in male rats is controlled by the suprachiasmatic nucleus but remains unaffected by adrenal hormones. *Arch Toxicol* 73: 367-372.

Israeli R, Zoref Y, Tessler Z, Braver J (1977). Reaktionszeit als Mittel zur Aceton-TLV-(MAK)-Wert-Bestimmung. *Zbl Arbeitsmed* 8: 197-199.

Kiesswetter E (1988a). Das circadiane und adaptive Verhalten psychischer Funktionen bei experimenteller Schichtarbeit. Frankfurt/Main: Lang.

Kiesswetter E (1988b). Different shift systems and adaptation: systematic changes to diurnal courses of psychophysiological arousal. In: Leonard JP (Ed.): *Vigilance: methods, models, and regulation* (pp 191-198). Frankfurt/Main: Lang.

Kiesswetter E (1993). A polysomnographic study of morning and afternoon sleep quality during simulated night shift work. *Ergonomics* 36: 265-272.

Kiesswetter E, Seeber A (1995). Modification of shift effects by chemical workplace exposure. *Work & Stress* 9: 351-359.

Kiesswetter E, Seeber A, Vangala RR, Blaszkewicz M, Golka K (1991). Chrono-behavioral aspects of acute solvent exposure experiments. *Arbete och hälsa* 35: 62-66.

Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Vangala RR, Seeber E (1994). Acute exposure to acetone in a factory and ratings of well-being. *NeuroToxicology* 15: 597-602.

Kiesswetter E, Seeber A, Blaszkewicz M, Sietmann B, Vangala RR (1996). Neuro-behavioral effects of solvents and circadian rhythms. *NeuroToxicology* 17: 777-784.

Kiesswetter E, Seeber A, Golka K, Sietmann B (1997a). Solvent exposure, shift-work, and sleep. *Int J Occup Environ Health* 3 (Suppl): S61-S66.

Kiesswetter E, Sietmann B, Seeber A (1997b). Standardization of a questionnaire for neurotoxic symptoms. *Environ Res* 73: 73-80.

Kiesswetter E, Demes P, van Thriel C, Zupanic M, Meyer-Baron M, Schäper M, Seeber A (2000). Long term and short term health effects of organic solvent exposure in combination with shiftwork. (im Druck).

Klein DE, Brüner H, Holtman H (1970). Circadian rhythm of pilot's efficiency, and effects of multiple time zone travel. *Aerospace Med* 41: 125-132.

Knauth P, Rutenfranz J, Herrmann G, Poepl SJ (1978). Re-entrainment of body temperature in experimental shift-work studies. *Ergonomics* 21: 775-783.

Knauth P, Emde E, Rutenfranz J, Kiesswetter E, Smith P (1981). Re-entrainment of body temperature in field studies of shiftwork. *Int Arch Occup Environ Health* 49: 137-149.

McNamee R, Binks K, Jones S, Faulkner D, Slovak A, Cherry NM (1996). Shift-work and mortality from ischaemic heart disease. *Occup Environ Med* 53: 367-373.

Mayersbach H von (1976). Time - a key in experimental and practical medicine. *Arch Toxicol* 36: 185-216.

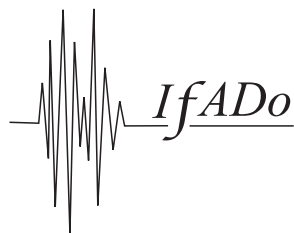
- Moore RY (1988). The suprachiasmatic nucleus and the mammalian circadian system. *Adv Biosci* 73: 97-105.
- Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA (1982). The clocks that time us. Cambridge: Harvard University Press.
- Moretto A, Lotti M (1990). Exposure to toluene increases the urinary excretion of D-glucaric acid. *Brit J Ind Med* 47: 58-61.
- Nise G (1992). Urinary excretion of o-cresol and hippuric acid after toluene exposure in rotogravure printing. *Int Arch Occup Environ Health* 63: 377-381.
- Nise G, Attewell R, Skerfving S, Orbaek P (1989). Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. *Brit J Ind Med* 46: 407-411.
- OSHA (1979). Modification of PELs for prolonged exposure periods. Washington, DC: Occupational Safety and Health Administration.
- Pierce CH, Lewandowski TA, Dills RL, Morgan MS, Wessels MA, Shen DD, Kalman DA (1999). A comparison of 1H8- and 2H8-toluene toxicokinetics in men. *Xenobiotica* 29: 93-108.
- Proctor SP, White RF, Robins TG, Echeverria D, Rocskay AZ (1996). Effect of overtime work on cognitive function in automotive workers. *Scand J Work Environ Health* 22: 124-132.
- Redfern PH, Moser PC (1987). Factors affecting circadian variation in responses to psychotropic drugs. *Annu Rev Chronopharmacol* 4: 107-136.
- Reinberg A (1967). The hours of changing responsiveness or susceptibility. *Perspect Biol Med* 11: 111-128.
- Rutenfranz J, Knauth P, Angersbach D (1981). Shift work research issues. In: Johnson LC, Tepas DI, Colquhoun WP, Colligan MJ (Eds): Biological rhythms: sleep and shift work (pp 165-196). New York: Spectrum Publ.
- Seeber A, Kiesswetter E, Vangala RR, Blaszkewicz M, Golka K (1992). Combined exposure to organic solvents: an experimental approach using acetone and ethyl acetate. *Appl Psychol: Int Rev* 41: 281-292.
- Seeber A, Kiesswetter E, Blaszkewicz M (1993). Exposure to mixtures of solvents and shift work: interactions concerning neurobehavioral effects? *Arch Complex Environ Stud* 5: 55-62.
- Smith L, Folkard S, Tucker P, Macdonald I (1998). Work shift duration: a review comparing eight hour and 12 hour shift systems. *Occup Environ Med* 55: 217-229.
- van Thriel C (1999). Akute und chronische Wirkungen des Lösungsmittels Toluol. Bad Iburg: Der Andere Verlag.
- Vangala RR, Blaszkewicz M, Golka K, Kiesswetter E, Seeber A, Bolt HM (1992). Biomonitoring of human experimental exposures to acetone and ethyl acetate. In: Swamy NVC, Singh M (Eds.): Physiological fluid dynamics III (pp 354-359). New Delhi: Narosa Publ. House.
- Wang G, Maranelli G, Perbellini L, Raineri E, Brugnone F (1994). Blood acetone concentration in "normal people" and in exposed workers 16 h after the end of the workshift. *Int Arch Occup Environ Health* 65: 285-289.
- Wever RA (1979). The circadian system of men. New York: Springer-Verlag.
- White RF, Proctor SP, Echeverria D, Schweikert J, Feldman RG (1995). Neurobehavioral effects of acute and chronic mixed-solvent exposure in the screen printing industry. *Am J Ind Med* 28: 221-231.

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*)