

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin

der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. G. Triebig)

**Arbeitsmedizinische Feldstudie zum Einsatz des  
„Arbeitsmedizinisch-Neurotoxischen Evaluierungs-  
Systems (ANES)“ im Rahmen von betriebsärztlichen  
Vorsorgeuntersuchungen bei Lösungsmittel-  
exponierten Beschäftigten  
(Heidelberger ANES-Studie)**

M.C. Dietz, A. Ihrig, M. Bader, S. Enders, H. Ludwig und G. Triebig

**Abschlußbericht**

des Forschungsvorhabens

**Projekt-Nr. 617.0-FF-85**

des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG)

in St. Augustin

Heidelberg, im September 1998

## Gliederung

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1. STAND DER FORSCHUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.2. HYPOTHESEN</b>	<b>7</b>
<b>1.3. ZIELE</b>	<b>9</b>
<b>2. METHODE</b>	<b>11</b>
<b>2.1. STUDIENDESIGN</b>	<b>11</b>
<b>2.2. KOLLEKTIV</b>	<b>14</b>
2.2.1. ÜBERSICHT	14
2.2.2. AUSWAHL DER BETRIEBE	15
2.2.3. PROBANDENAKQUIRIERUNG	18
2.2.4. EIN- UND AUSSCHLUßKRITERIEN	19
<b>2.3. LÖSUNGSMITTELEXPOSITION</b>	<b>26</b>
2.3.1. LUFTMONITORING	26
2.3.2. BIOMONITORING	27
2.3.3. BILDUNG DER EXPOSITIONSGRUPPEN UND -INDIZES	28
<b>2.4. UNTERSUCHUNGSVERFAHREN</b>	<b>35</b>
2.4.1. ANAMNESE	35
2.4.2. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	39
2.4.3. PSYCHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN	41
<b>2.5. UNTERSUCHUNGSABLAUF</b>	<b>55</b>
2.5.1. PILOTPHASE	55
2.5.2. ABLAUF DER ERSTUNTERSUCHUNG	55
2.5.3. FAZIT DER ERSTUNTERSUCHUNG	60
2.5.4. ABLAUF DER NACHUNTERSUCHUNG	62
<b>2.6. STATISTIK</b>	<b>66</b>

<b>3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>69</b>
<b>3.1. LUFT- UND BIOMONITORING</b>	<b>69</b>
3.1.1. ERGEBNISSE DES LUFT- UND BIOMONITORING	71
<b>3.2. EXPOSITIONSGRUPPEN UND -INDIZES</b>	<b>94</b>
3.2.1. AKTUELLE LÖSUNGSMITTELBELASTUNG	94
3.2.2. SUBCHRONISCHER EXPOSITIONSINDEX (SEI)	95
3.2.3. BILDUNG DER SUBCHRONISCHEN EXPOSITIONSGRUPPEN (ESE)	95
3.2.4. DAUER DER CHRONISCHEN EXPOSITION	97
3.2.5. EINSCHÄTZUNG DER CHRONISCHEN EXPOSITION (ECE)	98
3.2.6. EINSCHÄTZUNG DER CHRONISCHEN EXPOSITION BEI DER ERSTUNTERSUCHUNG (CEE)	100
<b>3.3. ANAMNESE</b>	<b>101</b>
3.3.1. SOZIALANAMNESE UND BERUFVORGESCHICHTE	101
3.3.2. KRANKHEITSVORGESCHICHTE	106
<b>3.4. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG</b>	<b>123</b>
<b>3.5. PRÄMORBIDE KOGNITIVE LEISTUNGEN</b>	<b>143</b>
3.5.1. MEHRFACH-WAHL-WORTSCHATZTEST (MWT-B)	143
3.5.2. SCHULART UND SCHULNOTEN	144
<b>3.6. KOGNITIVE LEISTUNGSTESTS</b>	<b>146</b>
3.6.1. CEREBRALER INSUFFIZIENZ-TEST (C.I.-TEST)	146
3.6.2. KURZTEST FÜR ALLGEMEINE BASISGRÖßEN DER INFORMATIONSVERRARBEITUNG (KAI)	147
3.6.3. ARBEITSGEDÄCHTNISTEST (TAP-AG)	157
3.6.4. GETEILTE AUFMERKSAMKEIT (TAP-GA)	160
3.6.5. TRAIL-MAKING-TEST (TMT)	164
<b>3.7. BEFINDLICHKEITEN</b>	<b>169</b>
3.7.1. BESCHWERDEN-LISTE (B-L-FORM NACH V. ZERSSSEN)	169
3.7.2. PSYCHOLOGISCH-NEUROLOGISCHER FRAGEBOGEN (PNF)	172
3.7.3. MODIFIZIERTER FRAGEBOGEN Q16	177
<b>3.8. PSYCHOMOTORISCHE LEISTUNGSTESTS (REAKTIONSZEIT)</b>	<b>180</b>
<b>3.9. WEITERE ANALYSEN DER TESTERGEBNISSE</b>	<b>191</b>
3.9.1. ERWEITERTE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE DER ERSTUNTERSUCHUNG	191
3.9.2. EINFLUß DER KÖRPERLICHEN BELASTUNG AUF DIE PSYCHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	199
3.9.3. EINFLUß DER BERUFLICHEN LÄRMBELASTUNG AUF DIE PSYCHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	200

3.9.4. EINFLUß DER PERSÖNLICHEN MOTIVATION AUF DIE PSYCHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	202
3.9.5. EINFLUß DES ALKOHOLKONSUMS AUF DIE PSYCHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	202
3.9.6. EINFLUß DER TAGESZEIT AUF DIE PSYCHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	204
3.9.7. FAKTORENANALYSE DER PSYCHOMETRISCHEN VERFAHREN	205
3.9.8. STATISTISCHE ANALYSE MITTELS MULTIPLER REGRESSION	210
3.9.9. BEURTEILUNG DES STUDIENERFOLGES AUS SICHT DER ARBEITNEHMER	211
3.9.10. ENTWICKLUNG VON PROGNOSEKRITERIEN	212
<b>4. SCHLUßFOLGERUNGEN</b>	<b>215</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>223</b>
<b>6. DANKSAGUNG</b>	<b>228</b>
<b>7. LITERATUR</b>	<b>229</b>
<b>8. ANHANG</b>	<b>242</b>
8.1. GLOSSAR /ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	242
8.2. GRAFISCHE DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER SEI <sub>r</sub> UND SEI WERTE.	245
8.3. ZEITLICHE STRUKTUR DES UNTERSUCHUNGSABLAUFS	247
8.4. BERECHNUNG EINES PRÄMORBIDEN INTELLIGENZQUOTIENTEN AUFGRUND ANAMNESTISCHER ANGABEN DER PROBANDEN UND VERGLEICH MIT DEN ERGEBNISSEN IM MWT-B	250
8.5. ANES - UNTERSUCHUNGSBÖGEN UND TESTFORMULARE	252

# 1. Einleitung

## 1.1. Stand der Forschung

Zunehmendes Interesse fanden die organischen Lösungsmittel und deren Gemische sowie ihre Wirkung auf den Menschen in der Arbeitsmedizin seit der industriellen Verwendung dieser Arbeitsstoffe. Hieraus resultieren „historische“ Arbeiten zu den zumeist beschriebenen akuten Wirkungen bei exponierten Arbeitnehmern aus der Mitte des 20. Jahrhunderts (Übersicht siehe Schütz und Baader 1936, Lehmann und Flury 1938, Knaenhans 1941, Borbely 1946).

Sowohl die Lösungsmittel-Gewinnung als auch die Verarbeitung findet aktuell in der Bundesrepublik Deutschland in vielfältiger Weise statt. Lösungsmittel-Expositionen treten insbesondere beim Reinigen und Entfetten, bei der Anwendung von Farben, Lacken, Klebstoffen und Holzschutzmitteln auf. Gesundheitsrisiken infolge einer erhöhten Exposition bestehen insbesondere beim Abbeizen, Versiegeln und großflächigen Auftragen sowie schlechten arbeitshygienischen Bedingungen (HVBG (Hrsg.) 1995).

Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand zählen zu den neurotoxischen Lösungsmitteln insbesondere aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Ketone, Alkohole und chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe. Abgesehen von Chemischreinigern, die fast ausschließlich gegenüber dem Lösungsmittel Perchlorethylen exponiert sind und Druckern mit im Vordergrund stehender Toluolexposition, ist bei den verschiedenen weiteren Berufsgruppen in der Regel von einer Exposition gegenüber Lösungsmittelgemischen auszugehen (HVBG (Hrsg.) 1997).

Erst seit den 70er Jahren dieses Jahrhunderts wurden die gesundheitlichen Auswirkungen einer beruflichen chronischen Lösungsmittelinwirkung verstärkt arbeitsmedizinisch untersucht.

Ebenfalls in diesem Zeitraum wurde von den Berufsgenossenschaften in der Bundesrepublik Deutschland ein Regelungskonzept für die arbeitsmedizinische Vorsorge entwickelt (HVBG (Hrsg.) 1994).

Zu den Schwerpunkten dieser seither als bewährt zu bezeichnenden arbeitsmedizinischen Vorsorge gehört die Durchführung von arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen unter Berücksichtigung der gesetzlichen Regelungen. Insbesondere die Untersuchungen nach den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen (G-Untersuchungen) sind hierbei von Bedeutung. Seit den 70er Jahren hat sich sowohl die Anzahl der Grundsätze als auch die Zahl der durchgeführten Untersuchungen deutlich erhöht.

Heute werden ca. 4,5 Millionen berufsgenossenschaftliche Grundsatzuntersuchungen jährlich durchgeführt. Abgesehen von einzelnen Grundsätzen für bestimmte Lösungsmittel, beispielsweise für Benzol (G 8), Methanol (G 10) und Tetrachlorethylen (G 17), existiert für die Mehrzahl der Lösungsmittel und deren Gemische keine Empfehlung für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Diese Vorsorgeuntersuchungen haben zu einem nachweisbaren gesundheitlichen Erfolg in der Prävention beigetragen. Um diesen Erfolg auch in der Zukunft zu gewährleisten, sind sie - wie in der Vergangenheit geschehen - dem ständig neuen wissenschaftlichen Kenntnisstand anzupassen und weiterzuentwickeln.

Nach den vorliegenden Erfahrungen können Belastungen in speziellen Lösungsmittel-exponierenden Berufen chronische Gesundheitsstörungen verursachen. Diese sind im Rahmen eines Berufskrankheitenverfahrens seit 1.12.1997 möglicherweise als BK 1317 auch zu entschädigen. In den letzten Jahren traten in der Bundesrepublik Deutschland Einzelfälle einer Lösungsmittel-induzierten Enzephalopathie auf. Das Krankheitsbild „toxische Enzephalopathie“ kann mit Hilfe von speziellen arbeitsmedizinischen und anderen Untersuchungsmethoden diagnostiziert werden (Übersichten siehe Konietzko 1997, Triebig und Lehnert 1998).

Daß eine chronische und hohe Lösungsmittelexposition mit dem Krankheitsbild einer „Toxischen Enzephalopathie“ im Sinne eines hirnrorganischen Psychosyndroms assoziiert sein kann, findet in der wissenschaftlichen Fachwelt Bestätigung (Axelson et al. 1976, Arlien-Soborg et al. 1979, Mikkelsen 1980, Olsen und Sabroe 1980, Anshelm Olson 1982, Struwe et al. 1983, Gregersen et al. 1984, WHO (Hrsg.) 1985 und 1989, Cranmer und Golberg 1986, Mikkelsen et al. 1988, Dietz 1989, Triebig 1990, Hein et al. 1990, Arlien-Soborg et al. 1992, Rasmussen et al. 1993, Morrow et al. 1993, Baker 1994).

Besonders mit geeigneten neuropsychologischen Untersuchungsverfahren lassen sich aus präventivmedizinischer Sicht - in Analogie zu Erkenntnissen beim Krankheitsbild einer Enzephalopathie - in einem frühen Stadium zunächst Befindlichkeitsstörungen und kognitive Leistungsminderungen als Lösungsmittel-Effekte nachweisen (Triebig 1990).

Zu diesem Zeitpunkt - mit Auftreten erster Effekte - sind auffällige krankheitswertige klinische Befunde, wie sie sich aus einer körperlichen Untersuchung ergeben, in der Regel nicht detektierbar (White et al. 1995). In den berufsgenossenschaftlichen Empfehlungen sind bei den die Lösungsmittel betreffenden G-Untersuchungen zwar die speziellen körperlichen Untersuchungen enthalten, neuropsychologische Methoden zum Nachweis von kognitiven Störungen fehlen jedoch bislang.

Aufgrund der Resultate neuerer Studien sind infolge einer beruflichen Lösungsmittel-Exposition Leistungseinschränkungen insbesondere im Bereich psychomotorischer Funktionen, des Kurzzeitgedächtnis sowie der Aufmerksamkeit Lösungsmittel-induzierte Effekte zu erwarten (Maizlish et al. 1987, Ng et al. 1990, Bleeker et al. 1991, Hänninen et al. 1991, Baker 1994, Ellingsen et al. 1997).

Die standardisierte Erfassung von Befindlichkeitsstörungen wird als besonders sensitiv, die Erhebung neuropsychologischer bzw. psychometrischer Testergebnisse als spezifischer in der Erkennung von Frühsymptomen von Lösungsmittel-induzierten Effekten

eingeschätzt (Poeck 1989). Die Ergänzung beider Aspekte scheint daher die ultima ratio für die Erkennung Lösungsmittel-induzierter Effekte in der Frühdiagnostik darzustellen.

Typische Lösungsmittel-bedingte „adverse Effekte“ mittels einer rein körperlichen oder labor-chemischen arbeitsmedizinischen Untersuchung einschließlich der Durchführung eines Luft- und Biomonitorings ausreichend zu detektieren, ist trotz der umfangreichen Erfahrungen mit organischen Lösungsmitteln nicht möglich. Ein Grund hierfür ist die Entwicklung in der heutigen Arbeitswelt, nach der zumeist eine Lösungsmittel-Gemisch-Exposition bei Konzentrationen unterhalb der einzelnen arbeitsmedizinisch relevanten Grenzwerte anzunehmen ist.

Daher erfolgte in den bisherigen - zumeist im Querschnittsdesign durchgeführten - Studien zur Aufdeckung von Lösungsmittel-Effekten der Einsatz verschiedener Fragebögen und neuropsychologischer Methoden in sogenannten „Testbatterien“. Die hieraus resultierenden Ergebnisse und entwickelten Annahmen sind jedoch nur zum Teil konsistent (WHO 1985, Mergler 1998). Vorschläge zum verbesserten Einsatz solcher Untersuchungen bei Lösungsmittel-Exponierten wurden verschiedentlich gemacht (Morrow et al. 1994, Williams und Lees-Haley 1996).

Wesentliche Gründe für die vorliegende Inkonsistenz der Untersuchungsergebnisse sind vermutlich, daß neurotoxische Gefahrstoffe und deren akute, subchronische und chronische Wirkungen von weiteren Einflußfaktoren (z.B. dem Konsum von Genußmittel, Medikamente, Motivationsfaktoren bei der Testdurchführung, der Tageszeit zum Untersuchungszeitpunkt, Lärmeinwirkungen am Arbeitsplatz usw.) durch die eingesetzten neuropsychologischen Untersuchungsverfahren bislang schwer abgrenzbar sind. Die Erfassung sämtlicher Einflußfaktoren ist in betriebsärztlichen Routineuntersuchungen nicht möglich.

Expositionen gegenüber Stoffgemischen sind beim Umgang mit Lösungsmittel-haltigen Produkten die Regel, so daß derzeit nicht überschaubare Kombinationswirkungen der Einzelkomponenten eine Rolle spielen können. Ferner müssen individuelle Umstände wie eine erhöhte Empfindlichkeit, bestehende Erkrankungen, Voralterung usw. aus ärzt-



licher Sicht berücksichtigt werden, die zu abweichenden Bewertungen führen können. Des Weiteren sind in diesem Zusammenhang betriebstypische Vorgaben bei der Durchführung neuropsychologischer Untersuchungen zu berücksichtigen.

Weitere Einschränkungen ergeben sich aus dem Umstand, daß im internationalen Schrifttum verschiedene Untersuchungsmethoden eingesetzt wurden und eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse nur eingeschränkt möglich ist (White und Proctor 1992).

Daher wurde durch die Entwicklung eines einheitlichen europäischen Fragebogens „Euroquest“ und einer einheitlichen Testbatterie „Euronest“ versucht, dieses Defizit zu verbessern (Chouaniere et al. 1997). Bisher liegen hierzu im deutschsprachigen Raum kaum Ergebnisse vor (Seeber et al. 1995).

Bisher fehlen auch Verlaufsuntersuchungen mit Anwendung dieser einerseits sensitiven und andererseits spezifischen Methoden, die die vielfältigen und wechselnden Einflußfaktoren auf die Befindlichkeiten und die neuropsychologischen Befunde im Betrieb berücksichtigen. Die Einflüsse am Arbeitsplatz sind bereits von seiten der Exposition vielfältig, komplexer Natur und unterliegen einer Variabilität im zeitlichen Verlauf.

Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung Lösungsmittel-bedingter adverser Effekte stellt infolge der Komplexität und der verschiedenen Einflußfaktoren die Beurteilung von Befunden im zeitlichen Verlauf im Hinblick auf die berufliche Belastung dar. Diese Mehrfachuntersuchungen im Betrieb sind zeitlich und organisatorisch jedoch aufwendig.

Wegen des notwendigen Umfangs und Aufwandes solcher mehrfachen Untersuchungen liegen Anhaltspunkte zur Entwicklung und Verlaufsbeurteilung solcher Lösungsmittel-induzierter Effekte und Krankheitsbilder nur aus einzelnen Studien oder Kasuistiken vor. (Lindström et al. 1982, Edling et al. 1990, Morrow et al. 1991, Dietz und Triebig 1993, White et al. 1994, Bolle et al. 1996, Mergler et al. 1996).

Zusammenfassend lassen sich daher folgende Erkenntnisdefizite hinsichtlich der bisherigen wissenschaftlichen Erfahrungen zu den humantoxischen Effekten und Wirkungen organischer Lösungsmittel festhalten:

1. Es fehlen Längsschnittstudien zur Frage adverser Effekte bei aktuell Lösungsmittel-Exponierten. Hierin ist insbesondere der Aspekt der Reversibilität möglicher Effekte enthalten, der für die Beurteilung im Kontext der gesundheitlichen Relevanz von Bedeutung ist.
2. In den bisherigen Studien wurden zumeist nur einzelne Berufsgruppen mit einer jeweils für die Fragestellung geeigneten „Testbatterie“ aus dem Methodeninstrumentarium der Neuropsychologie untersucht. Der Einsatz einer geeigneten Zusammenstellung von Untersuchungsmethoden für die verschiedenartigsten Lösungsmittel-verarbeitenden Betriebe zur Untersuchung von hierin beschäftigten Arbeitnehmern im Betrieb erfolgte bislang nicht.
3. Die im und außerhalb des Betriebes vorherrschenden verschiedenartigen Einflußfaktoren sind zahlreich und sind im Hinblick auf ihren Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse bisher nicht ausreichend abgeklärt. Hierzu zählen besonders betriebstypische Vorgaben.
4. Spezifität und Sensitivität der Untersuchungsverfahren sind derzeit nicht ausreichend bekannt. Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse bei Lösungsmittel-exponierten Beschäftigten mit Arbeitnehmern, die gegenüber anderen neurotoxischen Arbeitsstoffen exponiert sind, wurde bislang nicht durchgeführt. Dieser Umstand erschwert die Beurteilung.

## 1.2. Hypothesen

Im Hinblick auf die neueren wissenschaftlichen Resultate galt es folgende a priori Hypothesen im Rahmen der „ANES-Studie“ zu überprüfen:

Lösungsmittel-exponierte Beschäftigte:

- weisen in Abhängigkeit von Qualität und Quantität der Exposition vermehrt Befindlichkeitsstörungen auf, wie sie als relativ „typisch“ für Lösungsmittel-Wirkungen angegeben werden,
- zeigen reduzierte Leistungen in den neuropsychologischen Testverfahren, die insbesondere psychomotorische Fähigkeiten prüfen,
- haben eine höhere Prävalenz von Funktionsstörungen der Gedächtnisleistungen, besonders des Kurzzeitgedächtnisses,
- besitzen überhäufig Einschränkungen im Bereich der Aufmerksamkeit im Sinne von Lösungsmittel-induzierten Effekten und
- sind bei der orientierenden körperlichen Untersuchung nicht vermehrt mit auffälligen Befunden behaftet.

Der Terminus „Effekt“ wird in diesem Zusammenhang verstanden als ein mit diagnostischen Mitteln feststellbarer, von einer „Norm“ abweichender Befund, der noch zu keiner als krankheitswertig empfundenen Beeinträchtigung des Wohlbefindens geführt und damit auch noch kein Vermeidungsverhalten gegenüber seiner Ursache induziert hat (Nasterlack et al. 1997).

Solche Effekte können auf eine beginnende Gesundheitsstörung mit Krankheitswert hinweisen, wenn sie für den Krankheitsverlauf des speziellen Krankheitsbildes typisch

oder zumindest möglich sind. Das Auftreten solcher Effekte ist somit eine notwendige Annahme für jede chronische Krankheitsentwicklung. Umgekehrt ist die Feststellung eines solchen Effekts nicht hinreichend für die Annahme, daß die Krankheit wirklich auftreten wird.

Effekte sind somit zunächst begrifflich neutral (Zielhuis 1974, Valentin und Schaller 1981). Sie können adaptativ, kompensatorisch oder advers sein (Dourson 1993).

Der Begriff „adverser Effekt“ wird angewendet, wenn aufgrund medizinischer Erkenntnis davon auszugehen ist, daß ein Befund tatsächlich eine gesundheitliche Relevanz hat und nicht nur eine physiologische Reaktion darstellt (Nasterlack und Triebig 1994).

Im Rahmen der betriebsärztlichen Betreuung ist der Arzt bei der Diagnostik der aus einer Lösungsmittelgemisch-Exposition entstehenden „adversen Effekten“ im Bereich des zentralen Nervensystems bislang auf die subjektiven Angaben des Patienten angewiesen. Da insbesondere - wie oben ausgeführt - neuropsychologische Störungen auf „adverse Effekte“ hinweisen können, wäre eine objektive und zuverlässige Frühdiagnostik in diesem Bereich für den arbeitsmedizinischen Routinebetrieb wünschenswert (WHO 1975, Triebig 1990, Araki (Hrsg.) 1994, Dietz und Triebig 1995, Konietzko 1997).

Zwar erfordert die Anwendung neuropsychologischer Untersuchungsverfahren in der arbeitsmedizinischen Praxis einen zusätzlichen Aufwand, jedoch kann durch die Anwendung neuropsychologischer und psychometrischer Verfahren eine Standardisierung und Objektivierung der ansonsten subjektiven Angaben stattfinden. Bei dem Einsatz von etablierten, standardisierten und validierten Untersuchungsinstrumenten zur Erfassung kognitiver und psychomotorischer Leistungen sowie von Befindlichkeiten wird außerdem ein individueller Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit Ergebnissen von nicht Lösungsmittel-Exponierten möglich. Dadurch wird der Wert für die Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsergebnisse erhöht.

### 1.3. Ziele

Aufgrund der dargestellten Erkenntnisdefizite und Hypothesen lassen sich die wesentlichen Ziele der „ANES“-Studie ableiten:

#### **1. Objektivierung der äußeren und inneren Lösungsmittel-Belastung an verschiedenen aktuellen Lösungsmittel-exponierenden Arbeitsplätzen.**

Zur Evaluierung statistisch nachweisbarer Zusammenhänge zwischen Dauer und Intensität („Dosis/Exposition“) der Lösungsmittelbelastungen einerseits und dem Ausmaß der Lösungsmittel-induzierten Effekte („Effekt/Wirkung“) andererseits, werden im Rahmen der Studie verschiedene Expositions- und Belastungs-Maße und Indizes auf der Basis von Expositions-dauer, Expositionsqualität und Expositions-quantität gebildet. Hierdurch sollen Betrachtungen von „Dosis/Exposition und Effekt/Wirkung“ - Zusammenhängen im Sinne von Belastungs-Effekt Beziehungen ermöglicht werden. Im Rahmen der Studie sollten hierzu Arbeitnehmer aus einem möglichst breiten Spektrum Lösungsmittel-verarbeitender Berufe rekrutiert und untersucht werden.

#### **2. Wiederholte Erfassung von möglichen akuten, subchronischen und chronischen neurotoxischen - insbesondere zentralnervösen - Effekten und Wirkungen bei Lösungsmittel-exponierten Arbeitnehmern.**

Diese Untersuchungen sollten mittels neuropsychologischer Untersuchungsmethoden unter der Betrachtung von Belastungs-Effekt Beziehungen erfolgen. Durch ausschließlichen intraindividuellen Vergleich sollte dabei nach solchen Beziehungen gesucht werden.

#### **3. Evaluierung sensitiver und spezifischer im Betrieb einsetzbarer neuropsychologischer Untersuchungsmethoden als „Screening-Verfahren“ im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung.**

Dabei sollte in der Darstellung dieser eventuell vorhandenen Beziehungen möglichst jede Assoziation zwischen Exposition und den Ergebnissen der neuropsychologi-

schen Untersuchungen im Beobachtungszeitraum zwischen der Erst- und Nachuntersuchung überprüft werden.

#### **4. Umsetzung der Resultate in Empfehlungen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.**

Es ist zu beurteilen, ob die Resultate der Studie in die Empfehlungen für Vorsorgeuntersuchungen nach den BG-Grundsätzen Eingang finden sollen. Dabei ist primär an Ergänzungen zu den bereits vorliegenden Grundsätzen mit Bezug zu organischen Lösungsmitteln und deren neurotoxische Potenz zu denken. Bislang stehen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen keine geeigneten Empfehlungen zum Einsatz sensitiver und spezifischer neuropsychologischer Untersuchungsverfahren als „Screening“ Verfahren - ähnlich dem Grundsatz G 25 Fahr-, Steuer- und Überwachungstätigkeiten - für Lösungsmittel-Exponierte zur Verfügung.

#### **5. Begründung für arbeitsmedizinische und arbeitsplatzhygienische Maßnahmen und deren Erfolgskontrolle.**

Der Nachweis von Lösungsmittel-Belastungen, die aus arbeitsmedizinischer Sicht nicht tolerierbar sind, müssen zu Änderungen der Arbeitsplatzbedingungen führen. Dadurch können negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand von gegenüber diesen Substanzen Exponierten vermieden werden.

## 2. Methode

### 2.1. Studiendesign

Als Untersuchungsdesign wurde das prospektive Kohortenmodell gewählt. Dieser methodische Ansatz wurde unter Berücksichtigung folgender epidemiologischer Gesichtspunkte gewählt (Fisher 1975):

Das Kohortenmodell ist gleichbedeutend mit dem Längsschnittmodell. Das Wort Längsschnitt bezieht sich hier auf die Länge der Zeitspanne, in der Gruppen mit verschiedenen Merkmalen hinsichtlich der Entwicklung der Bedingung beobachtet werden. Ein interessanter Aspekt dieses Längsschnittstudienansatzes ist, daß sie prospektiv durchgeführt werden kann und im allgemeinen die Wahrscheinlichkeit größer ist, daß sie zu Ergebnissen führt, die sich im Hinblick auf die Allgemeinbevölkerung verallgemeinern lassen.

Bei diesem Studientyp wird die gesamte Population auf das Vorhandensein des Merkmals (unabhängige Variable, hier Exposition) und der Bedingung (abhängige Variable, hier Effekt/Krankheit, auffällige neuropsychologische Befunde) hin untersucht. Bei einem Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der Bedingung kann man von einem Zusammenhang zwischen Merkmal und Bedingung ausgehen.

Kohorten-Studien sind so konzipiert, daß alle Personen vor Beginn der Studie ausgeschlossen werden, die die Bedingung unmittelbar vor Beginn der Studiendurchführung haben. Um dies gewährleisten zu können, wurden in der ANES-Studie umfangreiche Ein- und Ausschlußkriterien definiert. Am Ende des Beobachtungszeitraumes ist dann eindeutig, daß alle diejenigen die die Bedingung (Effekt) aufweisen, diese im Laufe der Studie entwickelt haben. Wenn sich am Ende der Studie zwischen den nach dem Merkmal unterteilten Gruppen (unterschiedlich hohe Lösungsmittel-Exposition) ein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der Bedingung (Effekt) ergibt, kann auf einen Zusammenhang zwischen der abhängigen und unabhängigen Variablen geschlossen werden.

Die Verwendung einer Kontrollgruppe erlaubt, Veränderungen in der abhängigen Variablen (Bedingung, Effekt) den Unterschieden in der unabhängigen Variablen (Merkmal, Exposition) zuzuschreiben. Im Idealfall sollten die Kontrollgruppe und die Studien- gruppe hinsichtlich aller Merkmale, mit Ausnahme der für die Studie als unabhängig ausgewählten Variablen, so ähnlich wie möglich sein. Je größer die Ähnlichkeit der beiden Gruppen ist, desto wahrscheinlicher ist es, daß das untersuchte Merkmal für einen beobachteten Unterschied innerhalb der Gruppen verantwortlich ist.

Im Rahmen der ANES-Studie stand keine solche definierbare adäquate Kontrollgruppe zur Verfügung. Unterschiedliche demographische Parameter wie das Bildungsniveau, Beruf und familiäre Lebensereignisse und Belastungen sind mögliche Moderatorvariablen, die eine Wirkung auf den Zusammenhang zwischen den Variablen haben. Aufgrund des heterogenen Untersuchungskollektives und der z.T. kleinen Mitarbeiterzahl von 1-2 Mitarbeitern im jeweiligen an der Studie teilnehmenden Betrieb, konnte die Untersuchung eines adäquaten Kontrollkollektives nicht erfolgen.

Üblich ist die Untersuchung eines nicht exponierten Kollektives aus dem gleichen Betrieb, um vergleichbare sozioökonomische Faktoren zu erhalten. Da häufig alle Arbeitnehmer des Betriebes exponiert waren, konnte ein solcher Ansatz nicht umgesetzt werden. Auch eine zu fordernde randomisierte Zuordnung konnte nicht erfolgen. Hierzu wäre ein zu hoher zusätzlicher organisatorischer Aufwand notwendig geworden. Dieser Umstand wurde bereits bei dem Studienantrag und der Vergabe des Studienprojektes berücksichtigt.

Daher müssen - wegen fehlender Kontrollgruppe - auch solche o.g. Moderatorvariablen in der Analyse der neuropsychologischen Befunde im intraindividuellen Vergleich berücksichtigt werden.

Ein Nachteil der Kohortenstudie ist, daß sie mehr Zeit in Anspruch nimmt und organisatorisch aufwendig ist. Für Kohortenstudien werden von der WHO Beobachtungszeiträume von über 10 bis 20 Jahren vom Expositionbeginn an empfohlen. Diese Voraus-



setzungen sind in der Praxis im Betrieb realistischerweise nicht erfüllbar. Hierfür sprechen die Erfahrungen aus arbeitsmedizinischen Feldstudien mit prospektivem Kohortenstudiendesign, bei denen bereits nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren Wiederfindungsraten der Probanden von unter 50% gefunden werden (Williamson und Winder 1993).

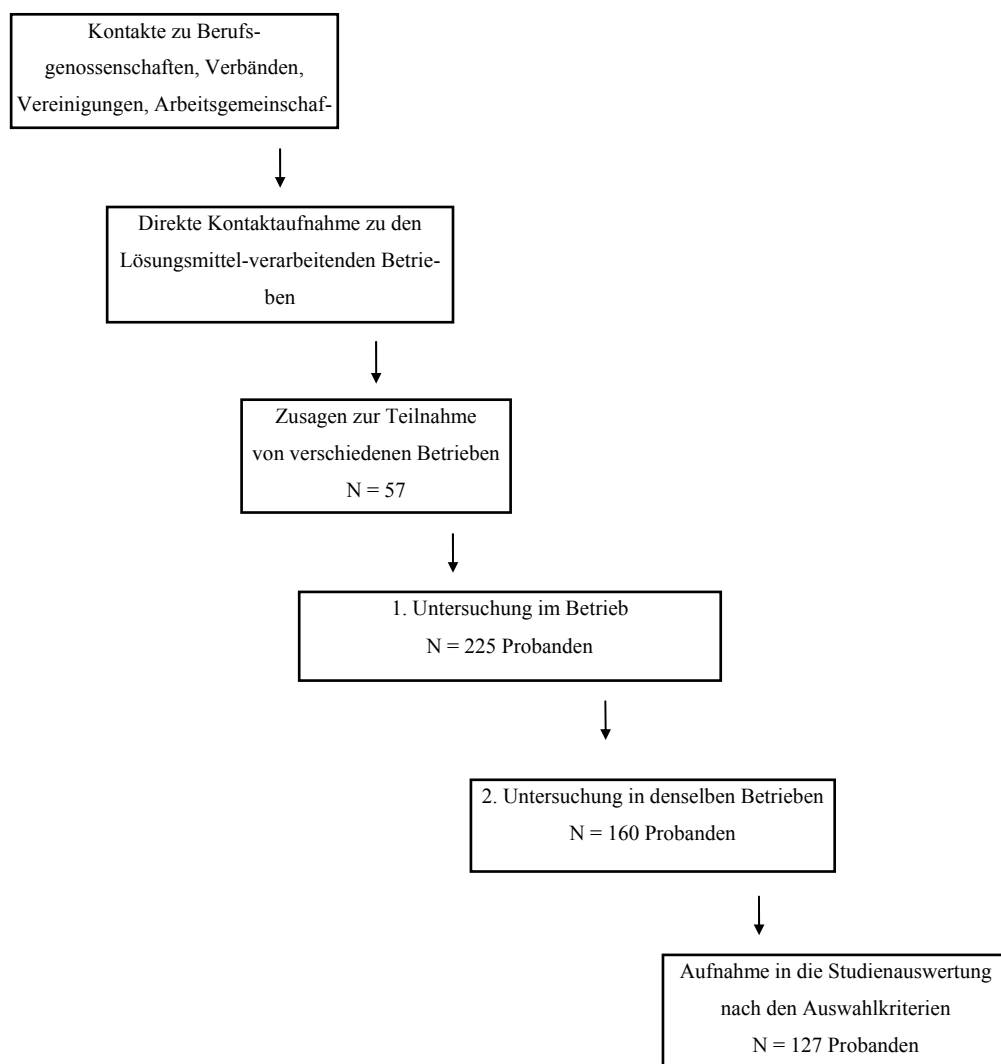
Wegen dieser Schwierigkeiten ist der ausgewählte Beobachtungszeitraum von 2 Jahren ein Kompromiß zur Gewährleistung der Durchführung und Finanzierbarkeit der Studie. Auch bei den wenigen vergleichbaren Studien im internationalen Schrifttum wird ein solcher zeitlicher Untersuchungsansatz gewählt (Williamson und Winder 1993, White et al. 1995). Auch der Ansatz, möglichst zu Beginn der Lösungsmittel-Exposition die Probanden in die Studie einzubinden, mußte aus Praktikabilitäts- und Wirtschaftsgründen weitgehend aufgegeben werden.

## 2.2. Kollektiv

### 2.2.1. Übersicht

Zur besseren Übersicht werden zunächst die durchgeführten Aktivitäten zur Probandenrekrutierung und Probandenauswahl in Abbildung 2.1 in einem Flußschema dargestellt.

Abbildung 2.1: Flußschema zur Rekrutierung und Auswahl der untersuchten Probanden



Insgesamt konnten die Daten von insgesamt  $N = 225$  Teilnehmern, die an der Erstuntersuchung und von  $N = 160$  Probanden, die an beiden Untersuchungen teilnahmen, gewonnen werden. In die Auswertung wurden  $N = 127$  Teilnehmer aufgenommen.

### **2.2.2. Auswahl der Betriebe**

In der ANES-Studie wurde in der Zielsetzung angestrebt, hinsichtlich der Lösungsmittel-Qualität und -Quantität möglichst heterogen exponierte Arbeitnehmer zu untersuchen. Unter Zugrundelegung der arbeitsmedizinischen Erfahrungen sollten im Untersuchungskollektiv auch gegenüber Lösungsmittelgemischen hoch Exponierte, wie beispielsweise Parkettleger und Spritzlackierer, enthalten sein.

In der Planungsphase wurde zur Information der Geschäfts- und Betriebsleitungen, die bezüglich der Teilnahme an der Studie angesprochen werden sollten, ein Konzept der "Heidelberger ANES-Studie" ausgearbeitet. In diesem sind Anlaß, Zielsetzung, Arbeitsgruppe, Ablauf und Zeitplan der Studie in knapper Form dargestellt worden. Für die voraussichtlich zu beteiligenden Betriebsärzte wurden hierin zudem die vorgesehenen arbeitsmedizinischen und neuropsychologischen Untersuchungen beschrieben.

Entsprechend der Berufsordnung für Ärzte der Landesärztekammer Baden-Württemberg konnte die Studie im Juli 1993 von der Ethik-Kommission genehmigt werden, da die Kriterien für eine Durchführung einer arbeitsmedizinischen Feldstudie erfüllt waren. Berufsrechtliche oder berufsethische Bedenken gegen die Studie wurden nicht erhoben.

Zum positiven Votum der Ethik-Kommission führte auch, daß für mögliche Probanden Informationsblätter zur Studie erstellt wurden. In allgemein verständlicher Form beinhalteten diese Informationen hinsichtlich Zielsetzung, Ablauf und Untersuchungsprogramm der Studie.

Des Weiteren wurde den Probanden eine Einverständniserklärung vorgelegt, die vor Beginn der Erstuntersuchung unterschrieben vorliegen mußte. Hierauf wurde auch vermerkt, ob beispielsweise vom Probanden nicht gewünscht wurde, daß der Betriebsarzt

über die Untersuchungsergebnisse bei möglichen Auffälligkeiten in Zusammenhang mit der Lösungsmittel-Exposition informiert werden konnte.

Kontakte zu Betrieben, in denen von einer Lösungsmittel-Exposition auszugehen war, wurden zumeist direkt oder über die zuständigen werksärztlichen Abteilungen aufgenommen. Hierzu erfolgten Gespräche und Besuche bei verschiedenen Leitenden Werksärzten aus mehreren Unternehmen der Lösungsmittel-verarbeitenden Industrie.

Im Rahmen einer Fortbildungsveranstaltung des Verbandes Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V. wurde im März 1993 das ANES-Konzept im Vortrag mit dem Thema: "Organische Lösungsmittel und arbeitsmedizinische/betriebsärztliche Vorsorgeuntersuchungen: Ein neues Konzept zur Prävention und Überwachung" vorgestellt (Dietz und Triebig 1993).

In den darauf erfolgten telefonischen Gesprächen mit den Betriebsleitern und Betriebsärzten wurden zunächst Expositionsbereiche herausgestellt und erst danach ein mögliches Untersuchungskollektiv bezeichnet. Es wurden die Untersuchungen, die mit mobilen Einheiten durchgeführt werden konnten, erläutert und der Untersuchungsumfang dargestellt.

Nach dem Vertragsabschluß im Jahr 1993 zeichnete sich bereits frühzeitig in der vom Institut aus organisierten Akquirierung ab, daß die in Betracht kommenden Betriebe und Probanden von unserem Institut direkt kontaktiert werden mußten. Die Rekrutierung potentieller Studien-Teilnehmer gestaltete sich von seiten der Faktoren Zeit und Personal aufwendig. Dies galt auch für die Organisation der Nachuntersuchung.

Insbesondere wegen der in diesem Zeitraum Anfang und Mitte der 90er Jahre stattgefundenen allgemeinen wirtschaftlichen Rezession war die Rekrutierung von Betrieben, die sich zur Teilnahme bereit erklärten, schwierig.

Im Rahmen der allgemeinen Betriebs- und Probandenakquirierung wurden zum einen mehrere überbetriebliche Organisationen wie Berufsgenossenschaften, Berufsverbände

und Betriebs- bzw. Werksärzte über die Studie informiert. Zum anderen erfolgte eine Kontaktaufnahme zu Firmen mit einer vermuteten Lösungsmittel-Verarbeitung.

Aus den meisten kontaktierten größeren Lösungsmittel herstellenden und verarbeitenden Betrieben im süddeutschen Raum konnten wegen fehlender relevanter Expositionen infolge des Einsatzes von geschlossenen Systemen keine Teilnehmer gewonnen werden. Geplant war primär die dauerhafte Installierung einer stationären ANES-Untersuchungseinheit in einem solchen Betrieb.

Im Ergebnis konnten dennoch einzelne größere Betriebe für eine Studienteilnahme gewonnen werden. Eine dauerhafte Etablierung der ANES-Untersuchungsmethoden in der jeweiligen werksärztlichen Abteilung erfolgte aber nicht.

Eine Übersicht zu Betrieben, die angeschrieben wurden und die an der Untersuchung teilgenommen haben, ist in Tabelle 2.2.1 aufgelistet.

Tabelle 2.2.1: Übersicht zu Betrieben, die angeschrieben wurden und die an der Untersuchung teilgenommen haben.

Code-Nr.	Art der Betriebe	Anzahl der angeschriebenen Betriebe	Anzahl der teilnehmenden Betriebe
1	Lackiererei	106	25
2	Malerbetrieb	3	2
3	Druckerei	64	8
4	Chemische Reinigung	20	4
5	Lackproduktion	46	3
6	Laminierbetrieb	2	1
7	Fußbodenleger	45	3
8	Schuhfabrik	18	2
9	Möbelindustrie	10	1
10	Berufsfachschule (Maler)	1	1
11	Institutionen und Verbände	20	0
99	Sonstige, z.B. Metallveredelung, Klebstoffindustrie, Folienbeschichtung, Chemiefabrik	49	7

Insgesamt wurden  $N = 384$  Betriebe bzw. Institutionen kontaktiert.  $N = 57$  Firmen aus verschiedenen Bereichen mit unterschiedlicher quantitativer und qualitativer Lösungsmittel-Exposition waren schließlich zur Studienteilnahme bereit. Hierzu waren i.d.R. mehrere Kontaktaufnahmen mit der Firmenleitung notwendig. Ein Großteil dieser Betriebe waren Lackierereien und Druckereien.

### **2.2.3. Probandenakquirierung**

Die vor einer Untersuchung notwendige Absprache mit den verschiedenen Gremien (z.B. Betriebsrat) geschah bei den Firmen durch die Betriebsleitung. Für die Planung der Untersuchungen waren auch umfangreiche organisatorische Vorarbeiten in Absprache mit den Betriebsärzten in größeren Betrieben notwendig.

Die einzelnen Arbeitnehmer wurden von den jeweiligen Betriebsleitungen über die Studie informiert. Anschließend wurden sie gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Schließlich wurden die Beschäftigten, die Interesse an einer Teilnahme hatten, vom jeweiligen Betrieb erfaßt.

Aufgrund der zahlenmäßigen Dominanz der Drucker und Lackierer ist die Zusammensetzung des Studienkollektives nicht repräsentativ für die Gesamtheit aller gegenüber Lösungsmitteln exponierten Arbeitnehmer. Ein solcher Ansatz erfolgte bei der geplanten Größe des Untersuchungskollektives von maximal einigen hundert Probanden bereits nicht in der Studienplanung.

## **2.2.4. Ein- und Ausschlußkriterien**

### **2.2.4.1. Berufliche Lösungsmittlexposition**

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, daß die Probanden an ihrem Arbeitsplatz gegenüber Lösungsmitteln exponiert waren.

Es sollten möglichst nur Personen untersucht werden, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung gerade mit ihrer Lösungsmittel-exponierenden Tätigkeit begonnen hatten. Dieses Ziel konnte nur in Einzelfällen bei Malerschülern erreicht werden. Gründe hierfür waren, daß eine Zusammenarbeit in der Probandenakquirierung, beispielsweise wie in einer anderen Studie mit der Berufsgenossenschaften, nicht erfolgen konnte. Zum Teil existierten keine Adressenlisten von Ausbildungsbetrieben, in denen Lösungsmittelhaltige Arbeitsstoffe verwendet wurden.

Da nur wenige potentielle Teilnehmer diese Vorgabe erfüllten, mußten sie den vorherrschenden Bedingungen in den Betrieben angepaßt werden.

Zur Reduzierung einer möglichen Einflußnahme einer aktuellen Lösungsmittlexposition wurden alle Arbeitnehmer nur an Montagen - d.h. nach einem arbeitsfreien Wochenende - möglichst zu Beginn und am Ende der Schicht in den Betrieben untersucht.

Eine geplante Untersuchung vor Beginn der Schicht konnte i.d.R. nicht durchgeführt werden, da sich die Probanden hiermit nicht einverstanden erklärten. Ein Probandengeld für den zusätzlichen Aufwand konnte - auch den beteiligten Betrieben - nicht gewährt werden. Außerdem konnte kein Untersuchungsraum für solche Fälle zur Verfügung gestellt werden, da die Betriebsräume vor dem Schichtbeginn noch verschlossen waren. Die benutzerfreundliche computergestützte Untersuchung trug aber zu einer schnellen und reibungslosen Untersuchung insbesondere zu Beginn der Schicht bei und wurde von den Probanden gut aufgenommen.

Durch eine rasche Untersuchung am Beginn und Ende der Schicht sollte möglichst gewährleistet werden, daß die Probanden einen für sie typischen Arbeitstag am Untersuchungstag absolvieren konnten.

#### **2.2.4.2. *Geschlecht***

In die Untersuchungen einbezogen wurden ausschließlich Männer. Gründe hierfür sind die zu erwartenden geschlechtsspezifischen Unterschiede auf die Zielvariablen. Insbesondere existieren bekannte geschlechtsspezifische Unterschiede in den „Normwerten“ der eingesetzten Testverfahren sowie die Tatsache, daß hinsichtlich der wissenschaftlichen arbeitsmedizinischen Erfahrungen zur Neurotoxizität von organischen Lösungsmitteln bislang nahezu ausschließlich Befunde bei Männern vorliegen.

Durch die methodische Vorgabe keine Frauen zu untersuchen, wurde die Möglichkeit, eine höhere Probandenanzahl für die Teilnahme an der Studie zu akquirieren, jedoch weiter eingeschränkt, was sich für die Durchführung der Studie eher negativ auswirkte.

An dieser Stelle sei auch darauf verwiesen, daß im Verlauf der Studiendurchführung häufiger von überbetrieblichen Organisationen und Betriebsleitungen angefragt wurde, warum keine Frauen im Rahmen der Studie untersucht werden können. Aufgrund der schriftlichen Anfrage der Textil- und Bekleidungs-Berufsgenossenschaft im Jahr 1994 wurde ausführlich erläutert, warum nur Männer in der Studie untersucht werden sollten.



#### **2.2.4.3. Muttersprache**

Untersucht werden sollten nur Arbeitnehmer, die mit deutscher Muttersprache aufgewachsen waren. Für die sinnvolle Durchführung und vergleichbare Auswertung der psychometrischen Testverfahren war dies notwendig.

Dennoch wurden gelegentlich Arbeitnehmer mit nicht deutscher Muttersprache untersucht, obwohl bereits dadurch der Ausschluß erfolgte. Die nicht erfolgte Untersuchung hätte jedoch zu kritischen Fragen bezüglich der Untersuchung von Ausländern im Betrieb geführt. Solche Fragen mußten verständlicherweise häufig bereits in der Planung der Studiendurchführung ausführlich und einfühlsam beantwortet und erklärt werden.

#### **2.2.4.4. Relevante medizinische Vorbefunde**

Ärztliche Vorbefunde lagen i. d. R. nicht vor, da der Großteil der Probanden nicht betriebsärztlich betreut wurde. Daher konnten arbeitsmedizinische Vorbefunde zumeist nicht in den Ausschlußkriterien sowie in der Auswertung berücksichtigt werden.

Lagen in Einzelfällen arbeitsmedizinische Vorbefunde vor, wurden diese Ergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt eingesehen und in der medizinischen Beurteilung berücksichtigt. Hierzu zählten beispielsweise auch auffällige labor-chemische Blut- und Urinparameter, die im Rahmen der Studie nicht routinemäßig erfaßt wurden.

#### **2.2.4.5. Cerebrale Insuffizienz**

Auch das Vorliegen einer cerebralen Insuffizienz gilt als Ausschlußkriterium. Diese wurde mit dem c.I.-Test bestimmt (Lehrl und Fischer 1992). Da jedoch auch bei gesunden Bevölkerungsgruppen ca. 20% auffällige Testergebnisse erzielt werden, wurden nur diejenigen Probanden aus der Auswertung der Studie ausgeschlossen, die sowohl zu Beginn als auch am Ende der Schicht deutlich auffällig waren (vier Wertepunkte, siehe Kapitel 2.4.3.4 Cerebraler Insuffizienz Test (c.I.-Test)).

Von den N = 225 Probanden der Erstuntersuchung erzielten N = 3 (1 %) insgesamt vier sowie N = 5 Teilnehmer drei Wertepunkte. N = 2 der Probanden mit vier Wertepunkten nahmen nicht an der Nachuntersuchung teil. Der dritte Teilnehmer mit vier Wertepunk-

ten wurde zusätzlich aufgrund des Alkoholkonsums aus der Auswertung ausgeschlossen.

Somit wurde kein Teilnehmer alleine aufgrund seines Ergebnisses im c.I.-Test in der Auswertung nicht berücksichtigt.

#### **2.2.4.6. Alkohol**

Die Bestimmung Alkohol-typischer Marker in labor-chemischen Untersuchungen war für die ANES-Studie bereits im Studienkonzept nicht vorgesehen. Ein Grund für diese grundsätzliche Überlegung war, daß hierüber der Untersuchungsteilnehmer hätte informiert werden müssen. Diese Information hätte - wie sich in Gesprächen mit Studienteilnehmern zeigte - vermutlich in vielen Fällen zu einer Nicht-Teilnahme an der Studie geführt.

Auch von seiten der in jedem größeren Betrieb beteiligten Betriebsräte wurden im Vorfeld der Untersuchungen Bedenken gegen die Bestimmung von Alkohol-Markern geäußert. Daher erfolgten die Befragung nach dem Alkoholkonsum sowie die zweimalige körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung alkoholtypischer Veränderungen (Foetor, Hautzeichen, Tremor).

Des weiteren ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, daß Ethanol aufgrund der beruflichen Tätigkeit mit Kontakt gegenüber Lösungsmitteln ein Arbeitsstoff sein kann. Es wurden alle Probanden mit einem Nachweis einer mehr als 0,1 Promille betragenden Ethanolbelastung im Biomonitoring für die weiteren Analysen generell ausgeschlossen.

Zur weiteren Ausschlußdefinition wurden die mehrfach erhobenen Angaben zum Alkoholkonsum, die Untersuchungsbefunde sowie die Untersucher-Einschätzungen herangezogen. Als Orientierungswert führte ein angegebener wöchentlicher Alkoholkonsum von mehr als 600g Ethanol, ein hoher Konsum am Vortag sowie ein Konsum von mehr als 25 g am Untersuchungstag zum Ausschluß.

#### ***2.2.4.7. Vollständigkeit der Untersuchungen***

Von insgesamt N = 65 Teilnehmern liegt nur der erste Untersuchungsteil vor. N = 50 Probanden hatten zwischen der Erst- und Nachuntersuchung den Arbeitsplatz gewechselt. Ein Teil dieser Probanden war nicht mehr erreichbar. Ein anderer Teil wollte am neuen Arbeitsplatz nicht mehr an der Untersuchung teilnehmen. N = 5 Teilnehmer wollten nicht mehr an der Untersuchung teilnehmen, obwohl sie den Arbeitsplatz nicht gewechselt hatten. N = 10 Teilnehmer waren aufgrund von Erkrankungen, Schichtplänen oder Urlaub zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nicht anwesend.

N = 7 Arbeitnehmer, die nicht mehr an ihrem ursprünglichen Arbeitsplatz tätig waren, wurden im Institut der Universität mit reduziertem Untersuchungsprogramm untersucht. So erfolgte keine Untersuchung „am Schichtende“ und keine Arbeitsplatzbegehung. Die Untersuchungen in Heidelberg erfolgten ebenfalls an Montagen. Diesen Teilnehmern wurden die Reisekosten erstattet.

Der häufigste Grund weshalb eine Nachuntersuchung im Betrieb nicht erfolgte, war die Tatsache, daß der Proband bereits aus dem Betrieb ausgeschieden war. Soweit möglich wurde im Betrieb und bei den Kollegen nach den Gründen für das Ausscheiden gefragt. Für Selektionseffekte relevante Angaben konnten hieraus nicht ermittelt werden.

Die Probanden, die nur an der Erstuntersuchung teilnahmen, wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt. Hinsichtlich ihrer Lösungsmittel-Exposition bei der Erstuntersuchung unterschieden sie sich nicht von den Probanden mit einer Erst- und Nachuntersuchung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Ein Selektionseffekt ist auch aufgrund des Ausschlusses dieser Teilnehmer daher nicht zu vermuten.

#### ***2.2.4.8. Übersicht***

Folgende Ein- und Ausschlußkriterien wurden schließlich zu Beginn der Studie und für die weitere Datenanalyse angewandt.

Einschlußkriterien:

- männliche Probanden
- Deutsch als Muttersprache
- Alter von mindestens zwanzig Jahren
- Vorlage einer Einverständniserklärung.

Das ursprüngliche Einschlußkriterium einer höchstens 5jährigen Lösungsmittel-Exposition mußte aufgrund von Einschränkungen in der Probandenakquierung im Verlauf der Studie erweitert werden.

Ausschlußkriterien:

- Lösungsmittelvergiftung mit Folgeschäden
- Neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen
- Präorbiter Intelligenzquotient von unter 70 IQ-Punkten, da in solchen Fällen von einer Oligophrenie auszugehen war.

Da vor der Durchführung der Untersuchung nicht alle relevanten Ausschlußkriterien kontrolliert werden konnten, mußten in einem ersten Auswertungsschritt weitere Ausschlußkriterien anhand der Untersuchungsbefunde berücksichtigt werden.

In Tabelle 2.2.2 sind die Ausschlußkriterien und die Anzahl der jeweils aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossenen Probanden aufgeführt. Mehrfachnennungen werden nicht vorgenommen. Bei Ausschluß aufgrund mehrerer Kriterien - in relativ vielen Fällen notwendig - erfolgt die Eingruppierung zum Hauptkriterium.

Tabelle 2.2.2: Ausschlußkriterien und Anzahl der jeweils ausgeschlossenen Probanden.

Ausschlußkriterium	N
Alkoholkonsum	27
Medikamenteneinnahme	1
Relevante Vorerkrankungen	1
Sprachschwierigkeiten	3
Störungen des Untersuchungsablaufs	1
Abstand zwischen U1 und U2 weniger als 21 oder mehr als 31 Monate	9
Keine Nachuntersuchung	56
Insgesamt	98

Schließlich konnten die Daten von N = 127 Probanden in die Studiauswertung einbezogen werden. Sämtliche im weiteren dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf dieses Kollektiv.

## 2.3. Lösungsmittlexposition

### 2.3.1. Luftmonitoring

Für die Bestimmung der Konzentration von Toluol, den isomeren Xylolen, Ethylbenzol, Butylacetat sowie Kohlenwasserstoffgemischen (KWG) erfolgten personenbezogene Probenahmen mit Aktivkohle-Diffusionssammlern (ORSA 5-Monitore, Dräger). Bei diesem Verfahren können flüchtige organische Verbindungen auf einer Aktivkohleschicht im Monitor angereichert und nach Desorption mittels gaschromatographischer Analyse bestimmt werden (Pannwitz 1981).

Zur Probenahme wurde jeweils ein Monitor an der Kleidung eines Probanden (Brusttasche oder Kragen) befestigt und während einer Arbeitsschicht bzw. zwischen den Untersuchungen am Schichtanfang und Schichtende getragen. Die Monitore wurden anschließend gasdicht verpackt und in das Biomonitoring-Labor des Instituts transportiert. Vor der Analyse wurden die Monitore bei  $-27^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Zur Bestimmung der Lösungsmittel wurde die Aktivkohleschicht der Monitore in gasdicht verschließbare Rollrandampullen überführt und mit  $\text{CS}_2$  desorbiert. Die organische Phase wurde jeweils in eine gasdichte Rollrandampulle pipettiert. Anschließend erfolgte die qualitative und quantitative Bestimmung der Lösungsmittel mittels gaschromatographischer Dampfphaseanalyse und Flammenionisationsdetektion (Headspace-GC/FID). Dazu wurden die Rollrandampullen für mehrere Stunden bis zur Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes bei  $45^{\circ}\text{C}$  thermostatisiert. Anschließend wurde ein Aliquot des Dampfraumes entnommen und analysiert. Die Berechnung der Analyseergebnisse erfolgte nach externer Kalibrierung mit Vergleichsstandards in  $\text{CS}_2$  auf der Basis eines stoffspezifischen, von der Herstellerfirma angegebenen Algorithmus (Pannwitz 1981).

Mit dieser Methode wird für alle Analyten eine Nachweisgrenze von 0,01 ppm erreicht.

### 2.3.2. Biomonitoring

Als Parameter der inneren Belastung wurden die Konzentrationen der Lösungsmittel Toluol, Xylol (alle Isomere), Ethylbenzol, Butylacetat sowie Kohlenwasserstoffgemische (KWG) im Blut mittels gaschromatographischer Dampfdruckanalyse bestimmt.

Zum Nachweis der genannten Verbindungen wurden zu Schichtbeginn und am Schichtende entnommene Vollblutproben in stickstoffgefüllte und gasdicht verschlossene Rollrandampullen überführt. Die Proben wurden in das chemisch-analytische Labor des Instituts und der Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Heidelberg transportiert und bis zur Analyse bei  $-27^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Vor der Analyse wurden die Rollrandampullen aufgetaut und mehrere Stunden bei  $45^{\circ}\text{C}$  temperiert. Die analytische Bestimmung der Lösungsmittel erfolgte direkt aus den Rollrandampullen analog den in Kap. Luftmonitoring beschriebenen Luftanalysen.

Mit der gaschromatographischen Dampfdruckanalyse lassen sich die Nachweisgrenzen erzielen. Für Kohlenwasserstoffgemische wurden keine Nachweisgrenzen ermittelt, da es sich um komplexe Gemische undefinierter Zusammensetzung handelt, die nur als Summe bestimmt werden. Für Einzelkomponenten dieser Gemische, z.B. n-Hexan, betragen die Nachweisgrenzen im Blut in der Regel zwischen  $3\ \mu\text{g/l}$  und  $10\ \mu\text{g/l}$ .

Tabelle 2.3.1: Nachweisgrenzen der Headspace-Analyse verschiedener Lösungsmittel.

<b>Lösungsmittel</b>	<b>Nachweisgrenze</b>
Toluol	$2\ \mu\text{g/l}$
$\Sigma$ Xylole	$3\ \mu\text{g/l}$
Ethylbenzol	$2\ \mu\text{g/l}$
Butylacetat	$20\ \mu\text{g/l}$

Sämtliche Analysen erfolgten unter Berücksichtigung der Vorgaben zur statistischen Qualitätssicherung nach TRGS 410 (GefStoffV).

### 2.3.3. Bildung der Expositionsgruppen und -indizes

#### 2.3.3.1. Aktuelle Lösungsmittelbelastung

Die Summe der Kohlenwasserstoffe stellt den überwiegenden Anteil der Lösungsmittel im Biomonitoring dar. Bei einer Summenbildung fällt allen anderen Lösungsmittel-Leitkomponenten daher ein geringes Gewicht zu. Bei einer Summenbildung der KW mit den Leitkomponenten Toluol und Xylole korreliert deren Summe mit den KW mit  $r=0,98$  bis  $0,99$ .

Um den Einfluß der aktuellen Lösungsmittelbelastung auf die Untersuchungsergebnisse festzustellen, wurde ein Biomonitoring durchgeführt (siehe Kapitel Luft- und Biomonitoring). Da die Leitkomponenten Butylacetat und Ethylbenzol nur in Einzelfällen gefunden werden und für sie keine BAT-Werte verfügbar sind, werden sie nicht in die Bildung der aktuellen Belastungsmaße einbezogen.

Aus diesen Gründen wird die aktuelle LM-Belastung für jeden Untersuchungszeitpunkt mit zwei Maßzahlen beschrieben. Zum einen wird die Summe der KW ( $SKW_r$ ) am Ende der Schicht als Maß der aktuellen Belastung definiert.

Zum anderen wird nach der Formel 1 ein Summenwert ( $STX_r$ ) aus den Leitkomponenten Toluol und Xylole gebildet und in Beziehung zu den arbeitsmedizinisch begründeten Grenzwerten gesetzt. Verwendet wurden die aktuell gültigen BAT-Werte (DFG 1998). Um eine bessere Handhabbarkeit der Werte zu erreichen, wird der Summenwert mit 1000 multipliziert.

$$\text{Formel 1: } STX_r = \left( \sum_{i=1}^2 \frac{C_i}{BAT_i} \right) * 1000 = \left( \frac{C_{Toluol}}{1,0 \text{ mg/l}} + \frac{C_{Xylole}}{1,5 \text{ mg/l}} \right) * 1000$$

Zur Berechnung der Summenwerte werden die Konzentrationen der Lösungsmittel im Blut am Ende der Schicht ( $C_{Leitkomponente}$ ) verwendet.



Die je  $N = 2$  STX<sub>r</sub>- und SKW<sub>r</sub>-Werte stellen somit die Maße der aktuellen LM-  
Belastung dar.

### 2.3.3.2. *Subchronischer Expositionsindex (SEI)*

Für die Bewertung der arbeitsmedizinischen und psychometrischen Resultate sind die  
Lösungsmittelexpositionen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten von Bedeu-  
tung. Daher wird im folgenden ein subchronischer Expositionsindex (SEI) gebildet, der  
eine Abschätzung der Exposition ermöglichen soll.

Grundlage des SEI sind die Ergebnisse des Luftmonitoring. Bei jeder Messung wurden  
die Leitkomponenten Toluol, Butylacetat, Ethylbenzol, Xylole und Kohlenwasserstoffe  
(KW) als Schichtmittelwerte bestimmt. In Anlehnung an die TRGS 403 wird für jeden  
Untersuchungstag ein Rohwert des Expositionsindex (EI<sub>r</sub>) mit der folgenden Formel  
(F2) berechnet.

$$F2: \quad EI_r = \sum_{i=1}^5 \frac{C_i}{MAK_i} = \frac{C_{Toluol}}{50 ppm} + \frac{C_{Butylacetat}}{200 ppm} + \frac{C_{Ethylbenzol}}{100 ppm} + \frac{C_{Xylol}}{100 ppm} + \frac{C_{Kohlenwasserstoffe}}{50 ppm}$$

Da über die Zusammensetzung der als Arbeitsstoffe eingesetzten Lösungsmittel keine  
Angaben verfügbar waren, wurde für die Kohlenwasserstoffgemische der niedrigste  
nach der TRGS 404 geltende Grenzwert von 50 ppm eingesetzt. In diesem Fall ist von  
der ungünstigsten Situation (Aromatengehalt < 25%, n-Hexan-Gehalt < 5%) ausgegan-  
gen worden.

Der EI<sub>r</sub>-Wert stellt ein quantitatives Maß für die Lösungsmittelbelastung am Untersu-  
chungstag dar. Für jeden Probanden liegen somit zwei EI Werte vor (EI<sub>r1</sub> und EI<sub>r2</sub>).

In die Berechnung des SEI<sub>r</sub> wird weiterhin der zeitliche Abstand zwischen der Erst- und  
Nachuntersuchung sowie Veränderungen des Arbeitsplatzes einbezogen (siehe F3). Die  
Dauer der Beschäftigung am Arbeitsplatz der Erstuntersuchung wird mit D<sub>1</sub>, die Dauer  
der Beschäftigung am Arbeitsplatz der Nachuntersuchung mit D<sub>2</sub> abgekürzt.

$$F3: \quad SEI_r = (D_1 * EI_{r1}) + (D_2 * EI_{r2})$$

Bei den meisten Teilnehmern hatte keine Veränderung am Arbeitsplatz stattgefunden. In diesen Fällen wird der zeitliche Abstand zwischen der Erst- und Nachuntersuchung gleichmäßig auf  $D_1$  und  $D_2$  aufgeteilt. Als Einheit für die Zeiträume verwenden wir Jahre.

Zum besseren Verständnis der Berechnung des  $SEI_r$  werden im folgenden zwei Beispiele angegeben.

Proband A wird im Januar 1995 und im März 1997 (Abstand 26 Monate) untersucht. Im April 1997 (15 Monate nach der Erstuntersuchung, 11 Monate vor der Nachuntersuchung) werden an seinem Arbeitsplatz Absauganlagen installiert. Das Ergebnis der Luftmessung bei der Erstuntersuchung ( $EI_{r1}$ ) wird daher mit  $^{15}/_{12}$ , der  $EI_{r2}$  mit  $^{11}/_{12}$  multipliziert.

Proband B wird im September 1994 und im Oktober 1996 (Abstand 27 Monate) untersucht. An seinem Arbeitsplatz kommt es zu keinen Veränderungen. Sowohl sein  $EI_{r1}$  als auch sein  $EI_{r2}$  werden mit  $^{13,5}/_{12}$  multipliziert.

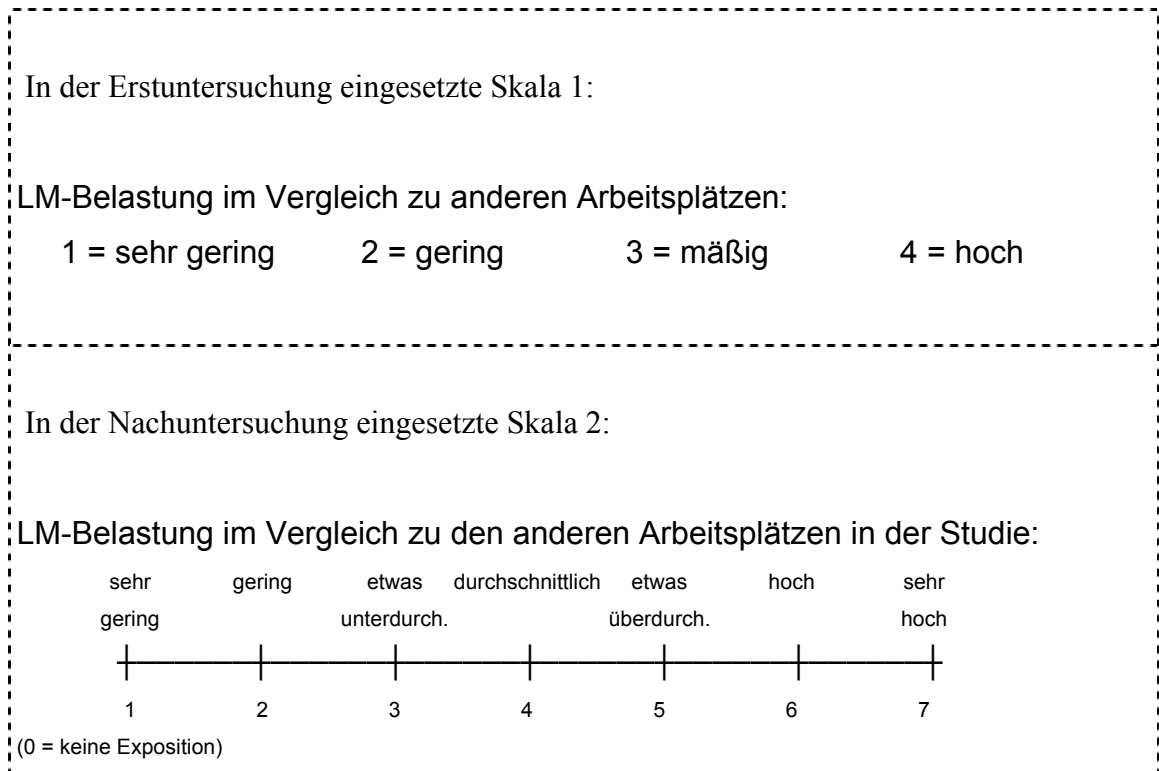
### **2.3.3.3. Bildung der subchronischen Expositionsgruppen (ESE)**

Zusätzlich zum subchronischen Expositions-Index (SEI) werden Probanden bezüglich der Expositionshöhe innerhalb des Intervalls zwischen den Untersuchungen in  $N = 5$  Gruppen eingeteilt. Basis dieser Einteilung sind die Einschätzungen der arbeitsmedizinischen Untersucher. Diese Einschätzung berücksichtigt die langfristige LM-Exposition und ist nicht abhängig von Tagesschwankungen.

Jeder Arbeitsplatz wurde in der Erstuntersuchung und in der Nachuntersuchung bezüglich der chronischen Lösungsmittelbelastung für den Arbeitnehmer auf einer Skala bewertet. Bei der Erstuntersuchung fand eine Einteilung in die Skala 1 der [Abbildung 2.2](#) statt. In der Nachuntersuchung waren den Untersuchern alle in die Studie einbezogenen

Arbeitsplätze bereits bekannt. Daher erfolgte eine differenziertere Einteilung in  $N = 7$  Stufen (s. Abbildung 2.2, Skala 2).

Abbildung 2.2: Skalen der chronischen Expositionseinschätzung durch die Untersucher



Die Anzahl der Teilnehmer in den einzelnen Einschätzungs-Gruppen der Erst- und Nachuntersuchung sind in Tabelle 2.3.2 dargestellt.

Tabelle 2.3.2: Anzahl der Teilnehmer in den einzelnen Einschätzungs-Gruppen (N = 127)

Einschätzung	0	1	2	3	4	5	6	7
Erstuntersuchung	-	20	35	64	8	-	-	-
Nachuntersuchung	6	8	17	28	41	12	14	1

Da bei der Nachuntersuchung lediglich die Expositionshöhe am aktuellen Arbeitsplatz eingeschätzt wurde und sich bei einigen Probanden Veränderungen ergeben hatten, muß

für die Einschätzung der subchronischen Exposition eine neue Gruppeneinteilung vorgenommen werden.

Insgesamt werden N = 5 „ESE-Gruppen“ (Einschätzung der subchronischen Exposition) gebildet. Hierfür wurde die Einschätzung des Arbeitsplatzes aus der Nachuntersuchung als Ausgangsbasis gewählt. Die erste Gruppe (ESE-1) wird aus den Einschätzungen „keine Exposition“, „sehr gering“ und „gering“, ESE-2 aus „etwas unterdurchschnittlich“, ESE-3 aus „durchschnittlich“, ESE-4 aus „etwas überdurchschnittlich“ und ESE-5 aus „hoch“ und „sehr hoch“ gebildet.

#### ***2.3.3.4. Dauer der chronischen Exposition***

Ein wichtiger Faktor zur Beurteilung der chronischen LM-Exposition ist die Dauer des Umgangs mit Lösungsmitteln. Hierfür wurden die Teilnehmer nach der Anzahl von Jahren befragt, in der sie beruflichen Umgang mit Lösungsmitteln hatten.

Bei der erwarteten aktuellen LM-Expositionshöhe im Untersuchungskollektiv handelt es sich um Konzentrationen aus dem Niedrig-Dosis-Bereich. In den vorangegangenen Kapiteln werden Expositionsmaße vorgestellt, die Grundlage für Dosis-Effekt-Berechnungen sind. Die Berechnungen, die auf der Expositionsdauer basieren, gehen dahingegen von relativ gleichen LM-Konzentrationshöhen aus.

Die Dauer der beruflichen LM-Konzentration wird in Monaten erfaßt. Diese Angabe kann mit Untersuchungsergebnissen korreliert werden. Da im Regelfall eine längere LM-Exposition mit einem höheren Alter der Probanden einhergeht, ist eine Altersstandardisierung der einzelnen Testergebnisse erforderlich.

In weiteren Berechnungen werden Teilnehmer, die weniger als 10 Jahre vor der Erstuntersuchung mit Lösungsmitteln Umgang hatten, mit Teilnehmern verglichen, die länger als 20 Jahre mit Lösungsmitteln zu tun hatten.

### ***2.3.3.5. Einschätzung der chronischen Exposition (ECE)***

Es kann davon ausgegangen werden, daß die Lösungsmittelexposition an den Arbeitsplätzen in der Vergangenheit nicht konstant war.

Für frühere Expositionszeiträume muß von LM-Belastungen ausgegangen werden, die deutlich über den aktuellen Konzentrationen lagen. Eine exakte Quantifizierung der früheren LM-Expositionen ist jedoch aufgrund fehlender Meßergebnisse nicht möglich. Daher wird die chronische Exposition aufgrund der Untersuchereinschätzung vorgenommen.

Eine differenzierte Einteilung der chronischen Expositionshöhe in N = 5 Gruppen wie beim ESE erscheint wegen fehlender Meßwerte nicht realistisch. Die Einschätzung der chronischen Expositionshöhe (ECE) wird in lediglich N = 3 Gruppen vorgenommen.

In den meisten Fällen ist von einer Konstanz der relativen Lösungsmittelexpositionshöhe beim Vergleich zwischen den Untersuchungsteilnehmern auszugehen. Die Exposition innerhalb der 2 Jahre macht im Vergleich zur gesamten Exposition von durchschnittlich 15 Jahren nur einen geringen Teil aus. Daher werden die ECE-Gruppen sowohl für Berechnungen in der Erst- als auch in der Nachuntersuchung verwendet.

In die Gruppe ECE 3 (überdurchschnittliche chronische Exposition) werden Probanden aufgenommen, deren Arbeitsplatz eine der folgenden drei Bedingungen erfüllt:

- Einschätzung der LM-Exposition in der Erstuntersuchung mit „hoch“
- Einschätzung der LM-Exposition in der Nachuntersuchung mit mindestens „überdurchschnittlich“
- Veränderungen am Arbeitsplatz, die zu einer Reduktion der LM-Exposition führen und mindestens eine Untersuchereinschätzung mit „mäßig“.

In die Gruppe ECE 2 (durchschnittliche chronische Exposition) werden Probanden aufgenommen, deren Arbeitsplatzexposition:

- in der Nachuntersuchung mit durchschnittlich oder

- in der Nachuntersuchung mit unterdurchschnittlich und in der Erstuntersuchung mit mäßig eingeschätzt werden.

Der Gruppe ECE 1 (unterdurchschnittliche chronische Exposition) sind schließlich die weiteren Teilnehmer zugeordnet.

Die LM-Exposition wird an diesen Arbeitsplätzen:

- in der Nachuntersuchung höchstens gering oder
- in der Nachuntersuchung unterdurchschnittlich und in der Erstuntersuchung gering oder sehr gering bewertet.

Die Einschätzung der chronischen Exposition (ECE) basiert - wie ausgeführt - hauptsächlich auf den Expositionseinschätzungen der Nachuntersuchung und damit nach Kenntnis sämtlicher Arbeitsplätze.

#### ***2.3.3.6. Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung (CEE)***

Die Ergebnisse der Erstuntersuchung von solchen Probanden, die nicht an der Nachuntersuchung teilnahmen, werden bezüglich möglicher chronischer Lösungsmittel-assoziierten Effekte in einer gesonderten Analyse bewertet. Durch den größeren Stichprobenumfang wird die statistische Aussagefähigkeit erhöht.

Bei der Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung (CEE) erfolgt eine Aufteilung in folgende zwei Gruppen:

CEE-1: „niedrige“ Lösungsmittel-Exposition (entspricht den Skalenwerten 1 und 2 der Skala 1 aus der Abbildung 2.2)

CEE-2: „hohe“ Lösungsmittel-Exposition (entspricht den Skalenwerten 3 und 4 der Skala 1 aus der Abbildung 2.2)

## **2.4. Untersuchungsverfahren**

### **2.4.1. Anamnese**

Zur Erhebung der umfangreichen anamnestischen Daten wurden sowohl bei der Erst- als auch Nachuntersuchung standardisierte Fragebögen eingesetzt (siehe Anlage). Erfahrungen aus Feldstudienuntersuchungen wurden insbesondere bei der Erweiterung des Untersuchungsprogrammes bei der Nachuntersuchung berücksichtigt (Dietz et al. 1995 1997a).

#### ***2.4.1.1. Allgemeinanamnese***

Zu Beginn der Befragung wurde nach der Muttersprache des Probanden gefragt. Zwar wurde bereits im Vorfeld der Untersuchung darauf hingewiesen, daß Deutsch als Muttersprache ein Einschußkriterium zur Teilnahme darstellt. Dennoch kamen einzelne Personen zur Untersuchung, die angaben, nur deutschstämmig aufgewachsen zu sein. Diese Probanden wurden zwar aus oben genannten Gründen untersucht, jedoch in der späteren Auswertung ausgeschlossen.

In der weiteren Eigenanamnese wurden zunächst Fragen zu früheren beruflichen und privaten Tätigkeiten mit möglicherweise relevanten Expositionsbedingungen gestellt. Hierin enthalten waren Angaben zur Person, zur Schul- und Berufsausbildung wie auch zu spezifischen Tätigkeitsmerkmalen, die für die Berechnung eines Index der chronischen bzw. kumulativen Lösungsmittlexposition herangezogen werden konnten. Arbeitsplatzbezogene Beschwerden im Sinne „prä-narkotischer Beschwerden“ wurden ebenfalls zur Expositionsbeurteilung erfaßt.

Gefragt wurde außerdem nach allgemeinen Vorerkrankungen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen insbesondere mit Beteiligung der Hirnnerven, derzeitigen Beschwerden, Trink- und Rauchverhalten sowie Medikamenteneinnahme und Drogenkonsum. An dieser Stelle wurde nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die im Rahmen der Studie erhobenen Angaben und Befunde der ärztlichen Schweigepflicht

unterliegen und die Betriebsleitung hierüber nicht informiert wird. Insbesondere in den Kleinbetrieben gestaltete sich gelegentlich eine diesbezügliche Abgrenzung schwierig.

Vermerkt wurde ebenfalls, ob der Proband zum Untersuchungszeitpunkt eine Brille trug oder diese nicht benötigte, um eine Beeinflussung in der Erkennung optischer Reize beurteilen zu können. Des weiteren erfolgten verschiedene Untersucher-Einschätzungen zur Relevanz dieser Angaben für die Beurteilung der Studienergebnisse.

#### ***2.4.1.2. Umgang mit anderen Chemikalien***

Beim Umgang mit anderen Chemikalien sind insbesondere neurotoxische Chemikalien von Bedeutung, da nicht jede denkbare Exposition insbesondere aus ökonomischen Gründen erfaßt werden konnte. Bei der Befragung erfolgte gleichzeitig eine Bewertung der möglichen privaten Expositionen, die durch die Angabe zu den Hobbies speziell erfragt wurde.

Mit Hilfe eines standardisierten Anamnese-Schemas wurde nach Expositionen gegenüber neurotoxischen Arbeitsstoffen wie Quecksilber, Blei und Biozide etc. gefragt. Der Studienteilnehmer sollte neben Expositionen im Rahmen der beruflichen Tätigkeit auch den Gefahrstoffkontakt im privaten Bereich berücksichtigen. Relevante Belastungen können sich auch durchaus in Haus, Garten oder beim Ausüben anderer Tätigkeiten - welche ebenfalls erfragt wurden - ergeben. Insbesondere wegen des erwarteten „Niedrig-Dosis-Bereiches“ der Lösungsmittelexpositionen ist eine solche Bewertung notwendig.

Zum besseren Verständnis wurden Beispiele des Vorkommens im alltäglichen Gebrauch bei der Anamnese vom Untersucher angeführt. Diese Befragung war wegen des Umfanges relativ zeitintensiv.

#### ***2.4.1.3. Arbeitsplatzbezogene Beschwerden***

Aufgrund der Tatsache, daß organische Lösungsmittel in Abhängigkeit zur Dosis zu relativ typischen Beschwerden führen können, erfolgte zur Expositionsabschätzung eine Erhebung arbeitsplatzbezogener Beschwerden. Diese Beschwerden sollten in engem



zeitlichen Zusammenhang mit der Exposition aufgetreten sein. Ein solches Vorgehen wurde auch in vergleichbaren Studien zur Expositions kategorisierung durchgeführt (Triebig (Hrsg.) 1989, Nasterlack et al. 1997).

#### **2.4.1.4. Krankheitsvorgeschichte**

Die Erhebung der allgemeinen Krankheitsvorgeschichte dient insbesondere der Beschreibung der allgemeinen Morbidität in beiden Kollektiven. Im Hinblick auf die vorwiegend interessierenden Zielvariablen in der Studie ist davon auszugehen, daß Wechselwirkungen mit einer Reihe von durchgemachten oder aktuell bestehenden Gesundheitsstörungen und den neuropsychologischen Befunden auftreten können. Diese Möglichkeit des Confoundings ist vor allem bei chronischen Erkrankungen des Nervensystems in Betracht zu ziehen. Solche Erkrankung wurden daher bereits beim Ausschluß einzelner Probanden berücksichtigt.

In der Krankheitsanamnese wurde zunächst gefragt, ob früher oder derzeit Erkrankungen an den verschiedenen Organsystemen bestehen oder größere Operationen in Vollnarkose durchgeführt worden waren. Der ausführliche Fragebogen befindet sich im Anhang.

#### **2.4.1.5. Fragen nach aktuell bestehenden spezifischen Beschwerden**

Es wurde insbesondere nach derzeit bestehenden Symptomen möglicher neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen anhand eines standardisierten Schemas gefragt (siehe Anlage).

Da die einzelnen aktuell vorliegenden Beschwerden in den eingesetzten Fragebögen ebenfalls erfaßt und ausgewertet werden, erfolgte in der freien Befragung eine Beschränkung in Umfang und zeitlicher Dauer. Dadurch sollten auch redundante Beschwerdeangaben und die Motivation des Probanden beeinflussende Wiederholungen vermieden werden.

#### ***2.4.1.6. Alkoholkonsum***

Wesentliche generelle Confounder bei der Interpretation neuropsychologischer Befunde sind neben dem Alter, der Schulbildung insbesondere die Angaben zum Alkoholkonsum. In diesem Zusammenhang ist zwischen subjektiven Angaben und objektiven Befunden bei der Beurteilung der Ethanolaufnahme zu unterscheiden. Bekanntermaßen besteht bei der Einschätzung des Alkoholkonsums allein aufgrund subjektiver Angaben die Gefahr, daß diese Angaben nicht dem tatsächlichen Konsum entsprechen.

In diesem Zusammenhang ist im Rahmen der Studie von Bedeutung, daß die Untersuchungen freiwillig erfolgten. Daher ist es unwahrscheinlich, daß Probanden mit einem chronischen Alkoholproblem an der Verlaufsstudie teilgenommen haben. Unwahrscheinlich ist auch, daß dieses Problem in der ausführlichen Alkoholanamnese nicht angegeben wurde, da die Untersuchung von extern erfolgte und andere Betriebsangehörige nicht über die Ergebnisse unterrichtet wurden.

Aktuell alkoholranke Teilnehmer hätten nicht an den Untersuchungen teilgenommen. Durch die mehrfache Befragung, die Beobachtung des Probanden am Arbeitsplatz als auch die körperlichen Untersuchungs- und Biomonitoringbefunde konnten ausreichend Hinweise für einen erhöhten Alkoholkonsum erhalten werden, sofern ein solcher bestand.

Befragt wurden die Probanden nach dem letzten Alkoholkonsum. Erfast wurden Latenzzeit und Alkoholmenge.

Bei der chronischen Alkoholaufnahme kann von einem unterschiedlichen Konsumverhalten an Arbeitstagen und am Wochenende ausgegangen werden. Daher wurde nach dem durchschnittlichen wöchentlichen Alkoholkonsum gefragt.

#### ***2.4.1.7. Medikamentenanamnese***

Die Durchführung einer Medikamentenanamnese diene in erster Linie dazu, mögliche Einflüsse zentral wirksamer Medikamente auf die klinisch neurologischen sowie auf die

psychometrischen Untersuchungen zum Untersuchungszeitpunkt zu erkennen und einzuschätzen.

Wesentliche Medikamenten-Effekte auf die weiteren Untersuchungsergebnisse sind nicht zu erwarten, da ein Ausschluß von Probanden auch unter dem Aspekt einer Medikamentenbeeinflussung infolge von Vorerkrankungen erfolgte und das Kollektiv zuvor bereinigt wurde.

Die aktuelle Medikation kann jedoch zu einer Beeinträchtigung der Funktionen des zentralen Nervensystems am Untersuchungstag führen. Da zu einer Beeinträchtigung vielfältige Medikamente führen können, wurde deren Wirkung zusammenfassend ärztlich bewertet. Im Anschluß an die Medikamentenanamnese wurde daher vom jeweiligen Untersucher eine Einschätzung in eine von 3 Kategorien vorgenommen.

#### **2.4.2. Körperliche Untersuchung**

Es wurde eine arbeitsmedizinische sowie eine neurologisch-orientierende körperliche Untersuchung zu beiden Untersuchungszeitpunkten durchgeführt. Die Befunderhebung erfolgte dabei jeweils anhand eines standardisierten Vorgehens (s. Anlage). Zur Standardisierung der Untersuchung, der Befundung und der Bildung von Einschätzungskategorien durch verschiedene Untersucher erfolgten die ersten Untersuchungen in der Pilotphase gemeinsam.

Bei den "Befunden" in einer klinischen Untersuchung handelt es sich zumeist um Abweichungen von einer statistischen oder funktionellen Norm. Sie sind nicht a priori mit einer "Krankheit" gleichzusetzen. Erst die ärztliche Synopsis kann aus einem Befundmuster eine Verdachtsdiagnose oder die Feststellung eines Krankheitsbildes ableiten.

Daher erfolgt am Ende des Kapitels zum einen aufgrund der Untersuchungsbefunde eine ärztliche Einschätzung, ob eine Beeinflussung der Funktion des zentralen Nervensystems an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten zu erwarten ist, und zum anderen, ob sich Hinweise für eine relevante Erkrankung des Nervensystems, beispielsweise eine Polyneuropathie, ergeben.

Beide Feststellungen sind für die Beurteilung der körperlichen Befunde als auch der neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf die Ziele der Studie von Bedeutung. Aus präventivmedizinischer Sicht ist besonders zu prüfen, ob die verwendeten klinischen Instrumente ausreichend sind, Lösungsmittel-abhängige Effekte frühzeitig zu erkennen. Hieraus lassen sich Empfehlungen für den Einsatz bestimmter Untersuchungsverfahren im Rahmen von arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen ableiten.

Einschränkend ist darauf hinzuweisen, daß infolge der zur Verfügung gestandenen Zeitvorgaben, Räumlichkeiten und weiteren örtlichen Gegebenheiten die körperlichen Untersuchungen in der Regel nur orientierend erfolgen konnten. Neben den örtlichen Gegebenheiten spielten ebenfalls zeitliche Vorgaben für diese Einschränkungen bei der Nachuntersuchung eine Rolle.

Beispielsweise konnte sich zumeist der Proband im Untersuchungsraum nicht vollständig entkleiden, da andere Mitarbeiter den Untersuchungsraum ebenfalls während der Untersuchung betreten. Auch wäre der zeitliche Aufwand im Verhältnis zum Nutzen zu groß gewesen, da allein für das Entkleiden und insbesondere das Ausziehen des Arbeitsschuhwerkes zur Reflexuntersuchung und distalen Sensibilitätsprüfung häufig einige Minuten notwendig gewesen wären. Untersuchungsliegen zur Palpation des Abdomens standen nur in Einzelfällen in den großen Betrieben zur Verfügung. In den Klein- und Kleinstbetrieben bestanden solche Einrichtungen nicht.

Als eine ohne großen Aufwand anwendbare diagnostische Methode wurde in der körperlichen Untersuchung die Stimmgabelmethode zur Messung des Vibrationsempfindens eingesetzt (Pallästhesiometrie). Diese Untersuchung hat sich in der klinischen Diagnostik bewährt (Neundörfer und Claus 1992, Lehmacher und Jansing 1993).

Hierzu wurde eine Rydel-Seiffersche Stimmgabel mit einer Frequenz von C 128 mit auf den beiden Gabelschenkeln aufsitzenden Gewichten zur semiquantitativen Abschätzung der Schwingungsamplitude und damit der Untersuchung der Tiefensensibilität verwen-

det. Pallästhesiometrische Untersuchungen spielen in der Diagnostik anderer arbeitsmedizinisch relevanter Erkrankungen ebenfalls eine Rolle und werden hier gleichfalls eingesetzt (Ahrend und Dupuis 1995).

Mit Hilfe der Vibratiometrie kann die Funktion der dickkalibrigen, schnell leitenden Fasern (A- $\beta$ ) überprüft werden, die sich durch Angabe von Parästhesien äußern kann. Als Ort der Messung wurden beide medialen Maleolen gewählt. Weiter distal gelegene Meßpunkte konnten aus den oben genannten Praktikabilitätsgründen nicht ausgewählt werden.

### **2.4.3. Psychometrische Untersuchungen**

#### ***2.4.3.1. Übersicht***

Nach den bisherigen Erkenntnissen zur Neurotoxizität von organischen Lösungsmitteln sind - mit wenigen Ausnahmen - ausreichend spezifische Wirkqualitäten für das zentrale Nervensystem nicht bekannt. Zur Evaluierung möglicher neurotoxischer Effekte müssen deshalb verschiedene Zielvariablen berücksichtigt werden. Die Zahl der in der Literatur beschriebenen neuropsychologischen bzw. testpsychologischen Untersuchungsverfahren ist nahezu unüberschaubar und beträgt mehrere Hundert (Übersichten s. WHO 1985 und 1989, Cranmer und Goldberg 1986, Arlien-Søborg et al. 1992, Spencer und Schaumburg 1985, Anger 1990).

Bei der Auswahl der Verfahren wurden Bedingungen der Felduntersuchung und Erfahrungen aus früheren Studien berücksichtigt (Triebig (Ed.) 1986 und 1989). Zur internen Validierung der verwendeten Verfahren erfolgt eine Korrelation mit validitätsverwandten Tests.

Bei dieser Sachlage werden im Rahmen der ANES-Studie, entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 1989, mehrere Zielvariablen untersucht. In Tabelle 2.4.1 sind zur Übersicht die einzelnen Tests mit den jeweiligen Konstrukten, d.h. den nach Testdefinition erfaßten Merkmalsbereichen, aufgeführt.

Tabelle 2.4.1: In der Testbatterie verwendete psychologische Verfahren und ihre zugrunde liegenden Konstrukte.

TEST	KONSTRUKT
<b>Prämorbid Intelligenz:</b>	
Mehrfach-Wortschatz-Wahl-Test (MWT-B)	kristallisierte Intelligenzleistung
Schulart und Schulnoten	frühere, prämorbid Intelligenzleistung
<b>Kognitive Testverfahren:</b>	
Cerebraler Insuffizienz-Test (c.I.)	hirnorganische Auffälligkeit
Kurztest für Allgemeine Intelligenz (KAI)	fluide Intelligenzleistung
Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung:	
- Arbeitsgedächtnis	Konzentrationsleistungen
- Geteilte Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeitsleistungen
Trail-Making-Test (TMT)	hirnorganische Auffälligkeit
<b>Befindlichkeiten:</b>	
Beschwerden-Liste (B-L)	allgemeine subjektive Beschwerden
Psychologisch-Neurologischer Fragebogen, Version II (PNF)	expositionsbedingte subjektive Beschwerden
Q16	Neurotoxisches Screening
<b>Reaktionszeit:</b>	
Wiener Reaktionsgerät:	
- Parameterblock S10	Einfache Reaktionszeit
- Parameterblock S12	Wahlreaktionszeit

Für arbeitsmedizinische Fragestellungen existieren mehrere Testbatterien, von denen insbesondere die WHO-Testbatterie, die US-amerikanischen „NES-Testbatterie“ (Letz 1988) und die schwedische „SPES-Batterie“ weitere Verbreitung erfahren haben. Eine deutsche Version existiert nicht (Gamberale et al. 1990).

Bei der Auswahl der Untersuchungsverfahren müssen neben zu messenden Funktionen die spezifischen Umstände berücksichtigt werden. In das Arbeitsmedizinisch-

Neurotoxische Evaluierungs-System (ANES) ist ein breites Spektrum von standardisierten Testverfahren aufgenommen. Von den insgesamt neun Verfahren wurden in der Erstuntersuchung fünf und in der Nachuntersuchung sieben Einzelverfahren durchgeführt. Die Testbatterie ist aufgrund des Studiendesigns als ein Kompromiß zwischen inhaltlicher Breite und zeitlicher Ökonomie anzusehen.

#### **2.4.3.2. Mehrfach-Wahl-Wortschatztest (MWT-B)**

Der Mehrfach-Wahl-Wortschatztest (MWT-B) mißt die allgemeine kristallisierte prä-morbide Intelligenz (Lehrl 1989). Bestimmt werden die verbalen Intelligenzkomponenten, in denen handlungsbezogene und soziale Intelligenzleistung nicht enthalten sind. Dieser verbale IQ ist gegenüber "Schadstoffeffekten" relativ robust (Lehrl et al. 1995).

Dem Probanden wird eine Liste, bestehend aus N = 37 Zeilen mit je fünf Wörtern, vorgelegt. In jeder Zeile ist jedoch nur ein deutsches Wort enthalten, die restlichen vier „Wörter“ sind lediglich sinnlose Buchstabenfolgen. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, das deutsche Wort zu erkennen und zu markieren. Während diese Aufgabe in den ersten Zeilen sehr einfach zu lösen ist, da es sich um Wörter aus dem allgemeinen Sprachgebrauch handelt, sind die Wörter am Ende der Liste Fachausdrücke, die im allgemeinen nicht bekannt sind.

Eine Voraussetzung für eine sinnvolle Interpretation der Testergebnisse ist Deutsch als Muttersprache der Probanden. Der Testbogen ist im Anhang beigelegt.

Für die Auswertung des Verfahrens werden die richtig erkannten und markierten Wörter gezählt und mit einer im Manual enthaltenen Umrechnungstabelle in einen prä-morbiden Intelligenzquotienten (MWT-IQ) umgerechnet.

#### **2.4.3.3. Schulart und Schulnoten**

Im deutschen Sprachraum wird der MWT-B als Maß für den prä-morbiden IQ („hold“-Test) empfohlen (Lehrl et al. 1995). Andere Autoren bezweifeln jedoch die Aussagekraft verbaler Verfahren bezüglich zurückliegender Intelligenzeigenschaften, da eine

Beeinflussung durch LM-Expositionen in der neueren Literatur nachgewiesen wurde (Grosch et al. 1996, Michélsen und Lundberg 1996).

Zur Unterstützung der Validität des MWT-B werden anamnestiche Daten zur Bildung der Untersuchungsteilnehmer erhoben. Diese werden zunächst nach der besuchten Schulart und nach ihrem Abschluß befragt. Wechsler (1964) und Titze und Tewes (1984) belegen nicht nur den Zusammenhang der Schulart mit dem IQ, sondern verweisen auch auf Untersuchungen (u.a. Blanke 1983), in denen Zusammenhänge des IQ mit bestimmten Schulnoten gefunden werden.

Die multiplen Korrelationskoeffizienten des HAWIK-R mit den Schulnoten sind in den Pflichtfächern Deutsch  $r=0,66$  und Mathematik  $r=0,71$ . Daher wurden die Teilnehmer zusätzlich nach ihrem Notendurchschnitt in diesen Fächern befragt.

#### ***2.4.3.4. Cerebraler Insuffizienz Test (c.I.-Test)***

Der c.I.-Test dient der Objektivierung einer vorbestehenden allgemeinen kognitiven Leistungsminderung, einer cerebralen Insuffizienz (Lehrl und Fischer 1992). Er wird auch in anderen Studien zur Überprüfung toxischer Effekte bei Metallexponierten eingesetzt (Pfister et al. 1997).

Der c.I.-Test besteht aus dem Untertest „Symbole zählen“ und dem Untertest „Interferenz“.

Beim „Symbole zählen“ wird dem Probanden eine Tafel mit drei verschiedenen Symbolen vorgelegt. Die Aufgabe besteht darin, so schnell wie möglich zu zählen, wie oft eines dieser Symbole auf der Tafel vorhanden ist. Dabei wird die Zeit gemessen.

Im Untertest „Interferenz“ soll der Proband eine Buchstabenfolge, die aus „A“ und „B“ besteht, so schnell wie möglich vorlesen. Dabei muß er für jedes „A“ „B“ aussprechen und umgekehrt. Gemessen wird auch hier die Zeit. Der Testauswertungsbogen ist im Anhang beigelegt.



Für die Auswertung wird jeder Proband anhand seines Ergebnisses im MWT-B in eine Intelligenzstufe eingeteilt. Entsprechend seines Alters wird dann in den im Manual befindlichen Tabellen verglichen, ob eine Bearbeitungsdauer auffällig war oder nicht. Für eine auffällige Zeit wird ein Wertepunkt vergeben. Insgesamt können somit 2 Wertepunkte pro Testdurchführung vergeben werden. Der c.I.-Test wurde nur bei der Erstuntersuchung durchgeführt.

#### ***2.4.3.5. Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI)***

Der KAI entstand aus der medizinisch-psychologisch und psychiatrisch orientierten Tätigkeit (Lehrl et al. 1992). Nicht zuletzt aus diesem Grund werden in dem vorliegenden Manual medizinische Anwendungen in den Vordergrund gerückt. Dies macht dieses Testverfahren interessant für arbeitsmedizinische Fragestellungen. Mit 4-8 Minuten Dauer ist er für einen Leistungstest relativ schnell durchführbar. Der Testbogen ist im Anhang beigelegt.

Der KAI mißt die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Gegenwartsdauer als Maße der Kurzspeicherkapazität. Beide werden für die Berechnung des Kurzspeichers, bzw. eines „allgemeinen fluiden“ Intelligenzquotienten (IQ) verwendet.

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ( $C_K$ ) wird im Untertest „Buchstaben-Lesen“ durch die Lesedauer von einzelnen aneinander gereihten Buchstaben ermittelt. Diese wird anschließend in „Bit of Information (BIP) pro Sekunde (=BIP/s)“ als Maß der zentralen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit umgerechnet. Je größer der Wert für  $C_K$ , desto besser ist die Leistungsfähigkeit des Probanden.

Die Gegenwartsdauer ( $T_R$ ) wird im Untertest „Zeichen-Nachsprechen“ gemessen. Im ersten Teil (ZN) werden dem Probanden Zahlen vorgelesen. Seine Aufgabe besteht darin, diese zu wiederholen. Die Anzahl der Zahlen wird dabei kontinuierlich gesteigert. Kann ein Proband die Aufgabe nicht mehr lösen, wird der Untertest abgebrochen und die Anzahl der zuletzt korrekt replizierten Zahlen festgehalten. Im zweiten Teil (BN) wird das Vorgehen mit Buchstaben wiederholt.

Zur Berechnung der Gegenwartsdauer wird zunächst die Anzahl der korrekt replizierten Zahlen anhand einer im Manual enthaltenen Tabelle korrigiert ( $ZN_k$ ). Anschließend wird die Gegenwartsdauer mit der Formel  $T_R = \frac{BN + ZN_k}{2}$  berechnet.

Der Kurzspeicher wird aus  $BIP/s$  mal  $T_R$  errechnet und kann direkt einem „KAI-IQ“ zugeordnet werden (Lehrl et al. 1992).

Der KAI wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt durchgeführt.

#### **2.4.3.6. TAP: Arbeitsgedächtnis**

Der Einzeltest „Arbeitsgedächtnis“ aus der klinisch orientierten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (1993) wird zur Messung des Kurzzeitgedächtnisses eingesetzt. Dieses Verfahren prüft computergestützt die Fähigkeit zur aktiven Kontrolle des Kurzzeitgedächtnisses als Arbeitsspeicher (Atkinson und Schiffrin 1968).

Im Manual wird darauf hingewiesen, daß die Aufgabe auch von „normalgesunden Personen als recht schwer empfunden“ wird (Zimmermann und Fimm 1993). Der Test stellt relativ hohe Anforderungen an die Aufmerksamkeit und die intellektuelle Fähigkeit der Untersuchten.

Die Instruktionen des Verfahrens werden am Bildschirm dargeboten. Sie waren in den meisten Fällen nicht suffizient und mußten vom Untersucher durch verbale und auch graphische Erklärungen ergänzt werden. Trotzdem stellte sich in einigen Fällen bereits im Vortest heraus, daß die Aufgaben nicht verstanden wurden. Es kam dadurch zum Abbruch dieser Untersuchung durch den Probanden. Insgesamt konnte der Test in  $N = 113$  Fällen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse des Arbeitsgedächtnistests lassen sich in drei Gruppen gliedern:

- Der Median der Reaktionszeit wird als Maß für eine Verlangsamung verwendet. Der Median jedes Probanden wird zusätzlich in einen altersspezifischen Prozentrang umgerechnet.
- Die Standardabweichung der Reaktionszeit gilt als sicheres Maß für Variabilität und ist somit ein Indikator für die Schwankung der Aufmerksamkeit. Auch für diesen Wert wird ein altersspezifischer Prozentrang angegeben.
- Die Anzahl der richtigen Reaktionen bestimmt die Leistungsgüte.

Die Durchführungszeit mit Instruktion beträgt für diesen Test etwa 7 Minuten. Das Verfahren kam nur in U2 zum Beginn und Ende der Schicht zum Einsatz.

#### **2.4.3.7. TAP: Geteilte Aufmerksamkeit**

Der Einzeltest „Geteilte Aufmerksamkeit“ aus der TAP von Zimmermann und Fimm (1993) erfaßt durch zwei simultan zu bearbeitende optische und akustische Aufgaben die Aufmerksamkeitskapazität im Sinne von Kahneman (1973). Die benötigte Zeit beträgt ca. 6-8 Minuten.

Entsprechend des Untertests Arbeitsgedächtnis lassen sich die Ergebnisse in drei Gruppen aufteilen (siehe vorangegangenes Kapitel)

Der Einzeltest „Geteilte Aufmerksamkeit“ war durch die hohe Konzentrationsleistung, die vom Probanden gefordert wird, und die Darbietung von differenzierten akustischen Signalen anfällig für Störgeräusche. In Einzelfällen konnte das Verfahren aufgrund des relativ hohen Lärmpegels im Untersuchungsraum nicht durchgeführt werden. Insgesamt wurde das Verfahren bei N = 121 Teilnehmern angewandt.

#### **2.4.3.8. Trailmaking Test (TMT)**

Der TMT dient der Erfassung des kognitiven Tempos und der kognitiven Fähigkeit zur Umstellung (Reitan 1992).

Der Test ist in Teil A (TMT-A) und B (TMT-B) gegliedert. Die Zeit, die ein Proband für die Bearbeitung eines Teils benötigt, wird einer von vier Kategorien zugeteilt. Dem-

entsprechend wird die „Adäquatheit der neuropsychologischen Funktionen“ des Probanden in „völlig normal, normal, leichte Beeinträchtigung oder Beeinträchtigt“ eingeschätzt.

Bei der verwendeten Papier- und Bleistiftform handelt es sich um ein Verfahren, welches relativ ökonomisch ist und etwa für Teil A 1-2 und Teil B 2-3 Minuten dauert. Der TMT wurde nur in U2 zu Beginn und am Ende der Schicht eingesetzt.

#### **2.4.3.9. Beschwerden-Liste nach v. Zerssen**

Die Beschwerden-Liste (B-L) mißt die subjektiven Beschwerden der Probanden. Der Zeitraum, in dem die Beschwerden beurteilt werden sollen, umfaßt dabei die vergangenen Monate. Es wird ein Beschwerdesummenscore gebildet, der sich aus der Anzahl und dem Ausprägungsgrad allgemeiner körperlicher Beschwerden, die vom Probanden selbst in 4 Kategorien eingeschätzt werden, zusammensetzt. Je höher der Beschwerdesummenscore, desto stärker ausgeprägt sind die allgemeinen Beschwerden.

Wegen ihrer kurzen Bearbeitungszeit kann die Beschwerden-Liste für relativ dichte Verlaufsuntersuchungen eingesetzt werden. Die B-L-Form wird daher häufig in Verlaufsuntersuchungen eingesetzt (Zerssen 1976). Aufgrund der Itemzusammenstellung sind keine systematischen Wiederholungseffekte zu erwarten (Lehrl et al. 1986). Die noch als Papier- und Bleistifttest verwendete Form wäre auch computergestützt im Rahmen des Wiener Testsystems durchführbar. Aufgrund von Studienergebnissen sind bei der computergestützten Abnahme keine wesentlichen Unterschiede zu erwarten.

Die durchschnittliche Durchführungsdauer der B-L-Form beträgt zwischen 1-7 Minuten. Damit ist die v. Zerssen Beschwerdenliste ein zeitlich ökonomisches Verfahren.

Die v. Zerssen Beschwerdenliste wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt durchgeführt. Der Testbogen ist im Anhang beigelegt.

#### **2.4.3.10. PNF**

Der PNF erfaßt die subjektiven körperlichen Beschwerden der Probanden. Er war ursprünglich als Screening-Instrumentarium bei arbeitsmedizinischen Untersuchungen in der ehemaligen DDR im Einsatz (Seeber et al. 1978). Die von Kiesswetter und Seeber weiterentwickelte Form (PNF II), die hier zum Einsatz kam, wurde speziell zur Differenzierung von Allgemeinbeschwerden bei Exposition gegenüber unspezifischen Stoffgemischen eingesetzt.

Leider werden in der Testbeschreibung keine Trennwerte angegeben, die für eine Klassifizierung der Teilnehmer verwendet werden könnten. Auch die zur Standardisierung des Verfahrens untersuchten Kollektive sind nur eingeschränkt für die hier vorliegende Fragestellung zu verwenden (Kiesswetter et al. 1997).

Der PNF II besteht aus N = 42 Fragen zu Beschwerden, die vom Probanden, je nachdem wie häufig sie in den letzten 3-4 Monaten aufgetreten waren, mit „nie/selten (0), manchmal (1), oft (2) oder sehr oft (3)“ angegeben werden sollen.

Für die Auswertung werden N = 6 Subskalen und ein Gesamtwertescore berechnet. Die Subskalen sind:

- Psycho-, neurovegetative Labilität (PN)
- Neurologische Symptome (N)
- Antriebsminderung (A)
- Erregbarkeit (E)
- Konzentrations- und Gedächtnis-Beeinträchtigungen (K)
- Spezifische Symptome (SP)

Für den PNF wird etwa eine Zeit von 3-10 Minuten benötigt. Er wurde in U2 zu Beginn und am Ende der Schicht eingesetzt. Der Testbogen ist im Anhang beigelegt.

#### **2.4.3.11. Modifizierter Q 16**

Der von uns verwendete Fragebogen Q16 ist eine Modifikation des sogenannten „Örebro Questionnaire“ Q16 (Axelson 1976, Hogstedt et al. 1980, Cherry et al. 1985). Der

Q16 besteht im Original aus 16 Fragen, die vom Probanden mit Ja oder Nein beantwortet werden können. Die von Triebig (1989) modifizierte und ins Deutsche übersetzte Version wurde um zwei Fragen ergänzt und besteht aus  $N = 18$  Fragen (siehe Anhang).

Der Beschwerdenfragebogen wurde ursprünglich als Überwachungsinstrument für Störungen am zentralen Nervensystem entworfen. Inzwischen wird er insbesondere im Skandinavischen Raum erfolgreich als Screening Verfahren bei der Exposition gegenüber neurotoxischen Substanzen eingesetzt (Pauling und Ogden 1996).

Der Q16 klassifiziert ein Testergebnis als auffällig, wenn ein Schwellenwert von  $N = 6$  „Ja-Antworten“, überschritten wird. Für die modifizierte Version wird zunächst dieser Schwellenwert übernommen. Eine Normierung der deutschen Version ist in Bearbeitung.

Der Q16 zeichnet sich durch seine schnelle Durchführbarkeit aus (1-2 min.). Er wurde nur zu Beginn der Schicht in der U2 durchgeführt.

#### ***2.4.3.12. Reaktionszeitmessung***

Die Reaktionszeiten werden mit dem Wiener Reaktionsgerät gemessen. Es bietet die Möglichkeit, die einfache Reaktionszeit auf ein einzelnes Licht- bzw. Tonsignal und die Wahlreaktionszeit für ein selektives Reagieren auf eine bestimmte Signalkombination computergestützt zu messen. Dadurch wird „die Reaktionszeit im wesentlichen als Funktion der selektiven Aufmerksamkeit gemessen“ (Schuhfried 1993).

Es wurden die Parameterblöcke S10 (Reaktion auf einen optischen Einzelreiz) und S12 (Wahlreaktion auf einen optischen Reiz bei Darbietung von optischen und akustischen Reizkombinationen) erhoben. Diese Kombination erwies sich bereits bei Studien zur Lösungsmittelexposition als praktikabel (Dietz et al. 1997b).

Während der Versuchsdurchführung sitzt der Proband an einem Tisch und legt seinen Zeigefinger auf einen Sensor. Beim Aufleuchten eines kritischen Signals soll er „so

schnell wie möglich“ einen ca. 5 cm entfernten Druckknopf betätigen. Auf gleiche Untersuchungsbedingungen (z.B. Arm nicht aufgelegt) wurde geachtet.

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer mit Instruktion beläuft sich für den Parameterblock S10 auf 4-5, für S12 auf 5-6 Minuten.

Es werden verschiedene Meßgrößen (Mediane) erhoben. Die gesamte Reaktionszeit setzt sich zusammen aus der „Entscheidungszeit“ (Zeitspanne zwischen dem Aufleuchten des Signals und dem Loslassen des Sensors) und der „motorischen Zeit“ (Zeitspanne zwischen dem Loslassen des Sensors und dem Betätigen des Druckknopfes). Klinisch auffällige Gruppen zeigen ein deutliches Nachlassen aller Reaktionszeitanteile (Schuhfried 1993).

#### ***2.4.3.13. Allgemeine Anmerkungen zur Praktikabilität der neuropsychologischen Untersuchungsverfahren***

Die bei der Durchführung der Testung im Betrieb vereinzelt aufgetretenen Schwierigkeiten werden im folgenden kurz beschrieben. Diese Angaben sind hinsichtlich der Praktikabilitätsprüfung von Relevanz. Alle Verfahren, außer dem Q16, werden sowohl zu Beginn als auch am Ende der Schicht durchgeführt.

Wiener Reaktionsgerät mit Parameterblock S10 und S12 (Schuhfried 1993):

Bei der Durchführung dieses Verfahrens traten im allgemeinen keine Schwierigkeiten auf. In einzelnen Fällen mußten Fenster abgedunkelt werden, da die Darbietung der optischen Signale durch eine helle Sonneneinstrahlung beeinträchtigt wurde. Dies war nahezu immer möglich.

Beschwerden Liste B-L-Form:

Es ergaben sich keine Schwierigkeiten bei der Durchführung des Tests. Am Ende mußte der Fragebogen auf eine vollständige Beantwortung oder Fehler (Mehrfachnennungen) hin überprüft werden. Hierzu waren Nachfragen häufiger notwendig.

Modifizierter Q16:

Der Q16 wird in neueren Veröffentlichungen als „currently ... the most useful approach“ hinsichtlich der Screening-Verfahren bei neurotoxischen Störungen beschrieben (Spurgeon 1996). Auch bei diesem Verfahren kam es zu keinen nennenswerten Schwierigkeiten bei der Durchführung.

PNF/Psychologisch-Neurologischer Fragebogen:

Bei der Durchführung des Testverfahrens tauchten keine gravierenden Schwierigkeiten auf. Einige Probanden mußten jedoch auf die vertauschte „Polung“ der Fragen 26 und 39 hingewiesen werden, da sie offensichtlich entgegen ihren Absichten Antworten angekreuzt hatten. Dieses Problem muß eventuell durch eine spätere und zeitlich aufwendige Einzelauswertung der Items kontrolliert werden.

KAI/Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung:

Es ergaben sich keine Schwierigkeiten bei der Durchführung des Tests. Inwiefern mögliche Lärmstörungen im Betrieb einen Effekt zeigen, muß durch die Auswertung der Untersucherangaben und Einschätzungen zu den Testbedingungen geprüft werden.

TAP/Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung mit den Untertests „Geteilte Aufmerksamkeit“ und „Arbeitsgedächtnis“:

Der Einzeltest „Arbeitsgedächtnis“ stellt relativ hohe Anforderungen an die Aufmerksamkeit und die intellektuelle Fähigkeit der Untersuchten. Hinzuweisen ist darauf, daß sich das Untersuchungskollektiv gegenüber der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich des IQ nicht normal verteilt (siehe Kapitel 2.1, 6.3.). Die Instruktionen des Verfahrens werden am Bildschirm dargeboten. Sie waren in den meisten Fällen nicht suffizient und mußten vom Untersucher durch verbale und auch graphische Erklärungen ergänzt werden. Trotzdem stellte sich in einigen Fällen bereits im Vortest heraus, daß die Aufgaben nicht verstanden wurden. Es kam dadurch zum Abbruch dieser Untersuchung durch den Probanden. Daher konnte der Test in mehreren Fällen (12,5 %) nicht durchgeführt werden.

Der Einzeltest „Geteilte Aufmerksamkeit“ war durch die hohe Konzentrationsleistung, die vom Probanden gefordert wurde und der Darbietung von differenzierten akustischen



Signalen anfällig für Störgeräusche. In Einzelfällen konnte das Verfahren aufgrund des relativ hohen Lärmpegels im Untersuchungsraum nicht durchgeführt werden.

TMT/Trail-Making-Test:

Es ergaben sich keine Schwierigkeiten bei der Durchführung des Tests zu Beginn der Schicht. Am Ende der Schicht mußte jedoch derselbe Test in identischer Form noch einmal vorgelegt werden, da keine Parallelförmigkeit existiert. Relevante Lerneffekte sind daher wahrscheinlich und sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

#### **2.4.3.14. Einflußfaktoren**

Bei der Durchführung psychometrischer Tests ist besonders die Motivation des Untersuchten von Bedeutung. Eine grundsätzliche Voraussetzung für jede sinnvolle Anwendung und Auswertung von psychometrischen Tests ist, daß der Proband die Aufgabe ernst nimmt, daß er sein „Bestes“ gibt. Daß eine unterschiedliche Leistungsmotivation zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann, ist bereits seit langem nachgewiesen (Sader 1961).

Ausfälle in allen mentalen Leistungsbereichen sind selbst bei schweren Hirnschädigungen selten und können nur durch schwere Depressionen oder mangelnde Motivation erklärt werden (Steinmeyer 1994). Solche globalen Ausfälle lagen bei den Probanden nicht vor. Dies war auch nicht zu erwarten, weil die Teilnahme freiwillig war und schwer depressive Personen nicht arbeitsfähig sind.

Auch geringfügige Änderungen (z.B. „schlechte Laune“, Müdigkeit usw.) der äußeren Bedingungen können Testergebnisse verändern. Diese vielfältigen Einflüsse wirken sich auf die Exaktheit in der psychometrischen Diagnostik aus. Es ist auffällig, daß generell relativ wenige Angaben hierüber bei der Interpretation psychometrischer Testergebnisse berücksichtigt werden. Im Vergleich zu der in der Arbeitsmedizin üblichen Bestimmung von labor-chemischen Parametern ist die Auswertung psychometrischer Testergebnisse stärker von subjektiven Einflüssen des jeweiligen Untersuchers abhängig.

Daher wurden im Rahmen der ANES-Studie die Probanden gebeten, ihre subjektive Leistungsfähigkeit und Motivation zu beurteilen. Zusätzlich wurde die Motivation auch vom Untersucher eingeschätzt.

Weitere Faktoren, die einen Einfluß auf die Testergebnisse nehmen könnten, sind die Tageszeit, die körperliche Anstrengung und die Lärmbelastung am Arbeitsplatz. Auch diese Faktoren wurden erfaßt bzw. erfragt und gesondert ausgewertet.

## **2.5. Untersuchungsablauf**

### **2.5.1. Pilotphase**

Vor Beginn der eigentlichen Studie erfolgte im Rahmen einer Pilotphase die Untersuchung von Studenten und Mitarbeitern im Institut. Damit konnte die Durchführbarkeit des geplanten Studienablaufes überprüft werden. Sämtliche letztendlich in der Studie angewandten Untersuchungsmethoden waren innerhalb eines festgesetzten Zeitraumes einsetzbar und wurden von den studentischen Teilnehmern toleriert.

Das Untersuchungsteam bestand aus einem Arzt und einer Begleitperson. Diese konnten bis zu N = 3 Probanden zu Beginn und am Ende der Schicht am jeweiligen Untersuchungstag vollständig untersuchen. Die geplante langfristige Etablierung eines zweiten Untersuchungsteams konnte aufgrund der oben dargestellten Schwierigkeiten in der Probandenakquirierung nicht erfolgen.

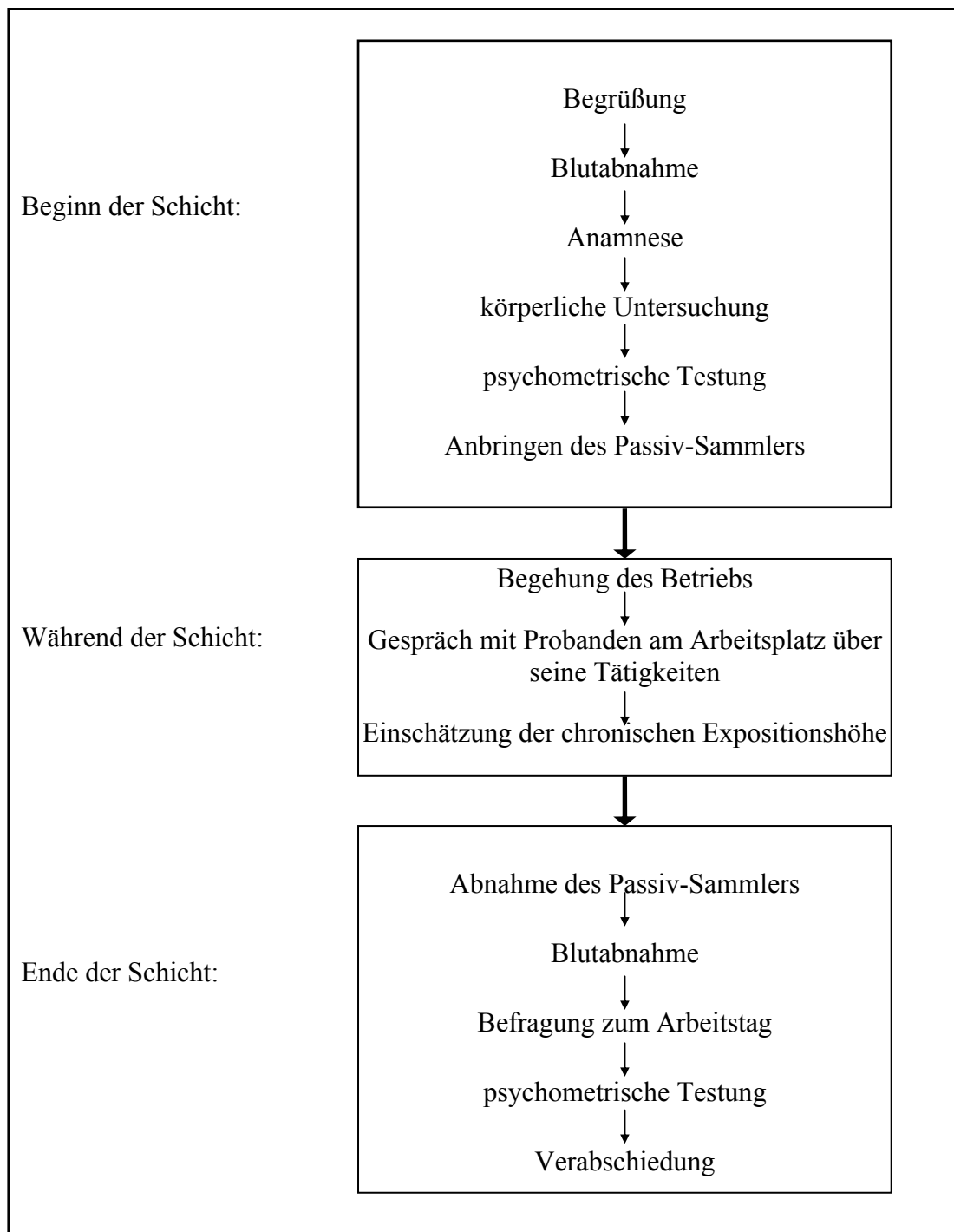
### **2.5.2. Ablauf der Erstuntersuchung**

Der Beginn der Erstuntersuchungen war im Juni 1993. Der Untersuchungsablauf während der Startphase als auch bei der weiteren Durchführung gestaltete sich weitestgehend reibungslos.

Die Untersuchungen im Betrieb wurden in den Räumlichkeiten des jeweiligen Betriebes, gelegentlich auch in dazugehörigen Verwaltungsgebäuden oder in Räumen des werksärztlichen Dienstes durchgeführt.

Der Untersuchungsablauf ist zunächst in Form eines Flußdiagramms in Abbildung 2.3 dargestellt.

Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs



Im einzelnen erfolgte zunächst folgendes Vorgehen zu Beginn der Schicht:

1. Erhebung der Eigen- und Arbeitsanamnese mittels standardisierten Fragebögen.
2. Eine arbeitsmedizinische Untersuchung wurde unter Verwendung standardisierter Bögen zur Befunddokumentation durchgeführt.
3. Blutdruckmessung und Venenblutentnahme für ein Biomonitoring unter Beachtung möglicher Störeinflüsse (Schaller et al. 1996).
4. Orientierende neurologische Untersuchung (z.B. Messung des Vibrationsempfindens).
5. In festgelegter Reihenfolge erfolgte daraufhin die Durchführung der psychometrischen Untersuchungen.
6. Am Ende der neuropsychologischen Untersuchungen wurden verschiedene Fragen und Einschätzungsvorgaben von den Probanden und den Untersuchern beantwortet.  
Hierzu zählten beispielsweise gesundheitliche und motivationale Aspekte von seiten des Untersuchten sowie eine Probandeneinschätzung des Schwierigkeitsgrades der „Testbatterie“. Aspekte zu den generellen Untersuchungsbedingungen wurden wie die abschließende Gütebeurteilung der gesamten Evaluierung des codierten Untersuchers erfaßt.
7. Mit dem Anbringen eines Passivsammlers (Orsa 5 Fa. Draeger) an der Arbeitskleidung - möglichst in Kopfhöhe - und einer Einweisung im Umgang hiermit, wurde die Untersuchung zu Beginn der Schicht bei der Erstuntersuchung beendet.

Nach Abschluß der Untersuchungen zu Beginn der Schicht wurden die Eintragungen und Codierungen in den Unterlagen überprüft. Auffällige Befunde wurden diskutiert.

Anschließend erfolgte von den Untersuchern eine individuelle arbeitsmedizinische Arbeitsbereichsanalyse des jeweiligen typischen Arbeitsplatzes des Studienteilnehmers.

Die während der Schicht durchgeführte Arbeitsbereichsanalyse umfaßte folgendes Vorgehen:

1. Nach Absprache und eventuell in Begleitung der Betriebsleitung (z.B. Meister) wurde eine Besichtigung möglichst aller Arbeitsbereiche des jeweiligen Betriebes durchgeführt. Hierbei erfolgte die allgemeine Erfassung sämtlicher Expositionen in den verschiedenen Betriebsbereichen nach Augenschein.

Nach Besichtigung des Arbeitsplatzes des Probanden erfolgte als Teilaspektbetrachtung eine Expositionskategorisierung im Vergleich zu der gesamten Fertigung im Betrieb. Durch eine langfristige Beobachtung der Probanden bei ihrer arbeitsplatztypischen Tätigkeit, insbesondere im Hinblick auf den Wechsel der Tätigkeiten, wurden individuelle Expositionskategorien evaluiert. Durch Gespräche mit dem Probanden am Arbeitsplatz über die seiner Ansicht nach relevanten Expositionsquellen wurden subjektive Angaben möglichst objektiv in Verbindung mit den Untersuchereinschätzungen erfaßt. Eine solche Arbeitsplatzbegehung und -beurteilung konnte in allen teilnehmenden Betrieben erfolgen.

2. Am Arbeitsplatz wurden - durch mindestens zwei Untersucher - Einstufungen zu den räumlichen Verhältnissen gemacht. Der Gebrauch von technischen und personenbezogenen Schutzmaßnahmen wurde persönlich inspiziert. Hierdurch sollte eine differenziertere Beurteilung der individuellen inneren Lösungsmittelbelastung erzielt werden.

Arbeitsplatzhygienische Aspekte wie das Essen, Trinken und Rauchen am Arbeitsplatz wurden beobachtet, erfragt und eingestuft. In diesem Zusammenhang wurde erfragt, ob ein Sicherheitsbeauftragter oder ein Betriebsarzt im Betrieb existierte. Sofern diese Fragen positiv beantwortet wurden, konnten Informationen dieser Personen in der Expositionsbeurteilung herangezogen werden.

Auch erfolgte eine Beurteilung der Arbeitsplatzumgebung, wozu die Erfassung der Temperatur im und außerhalb des Betriebes, der Windverhältnisse sowie weiterer Arbeitsstoffexpositionen im Umfeld des Arbeitsplatzes gehörte. Synoptisch erfolgte am Ende der Arbeitsplatzbesichtigung bei der Erstuntersuchung eine Kategorisierung hinsichtlich der Lösungsmittel-Exposition in drei unterschiedlich hohe Expositionsclassen. Sofern fast keine Lösungsmittel-Exposition als eigenständige Gruppe bestand, wurden diese Teilnehmer gesondert bewertet.

Anzumerken ist, daß nicht in allen Betrieben eine geplante Einsichtnahme in die Sicherheitsdatenblätter oder eine Probennahme einzelner häufig verarbeiteter Produkte erfolgen konnte. Eine labor-chemische Analyse der gesamten verarbeiteten Substanzen aller Betriebe wäre zu aufwendig gewesen. Aufgrund der gemachten Erfahrungen muß von mehreren tausend verschiedenen, sich ständig verändernden Rezepturen der Produkte ausgegangen werden.

Zum Ende der Schicht wurden bei der Erstuntersuchung folgende Untersuchungsschritte vorgenommen.

1. Abnahme des Passivsammlers und Befragung zu möglichen Fehlerquellen bei der Anwendung. Inspektion des Sammlers auf Beschädigungen, Verunreinigungen und Überführung in eine luftdichte Verpackung. Feststellung möglicher Verunreinigungen der Arbeitskleidung sowie stärkerer Lösungsmittelgerüche aus derselben.
2. Beantwortung von Fragen zur Repräsentativität des Lösungsmittelkontaktes am Untersuchungstag, der Zeitdauer eines möglicherweise verwendeten Atemschutzes sowie eine Einschätzung der häufig gleichzeitig vorkommenden Lärmeinwirkung als auch der Maßnahmen zum Gehörschutz. Subjektive Beurteilung der mentalen und körperlichen Belastung am Untersuchungstag sowie die Erfassung der Genuß- und Medikamenteneinnahme erfolgten gleichfalls.

3. Inspektion des Körperzustandes, gegebenenfalls Wiederholung der Blutdruckmessung. Blutentnahme für das Biomonitoring.
4. Standardisierte Erfassung von Symptomen, Beschwerden und kognitiver Leistungen sowie gesundheitlicher und motivationaler Aspekte wie zu Beginn der Schicht.

Der Vollständigkeit halber ist darauf hinzuweisen, daß die Probanden in der Regel direkt von ihrem Arbeitsplatz zur Untersuchung am Ende der Schicht erschienen. Erst nach den Untersuchungen wurden häufiger kleinere Pausen eingelegt.

Aufgrund des Studiendesigns mußten die Untersuchungen vor und am Ende der Schicht eines bestimmten Probanden gelegentlich an mehreren verschiedenen Orten durchgeführt werden. Betriebliche Vorgaben, Urlaubszeiten und Zeiten einer Arbeitsunfähigkeit mußten z.T. kurzfristig berücksichtigt werden.

### **2.5.3. Fazit der Erstuntersuchung**

Die im Untersuchungsprogramm vorgesehenen Untersuchungen konnten bei der Erstuntersuchung im Betrieb vollständig durchgeführt werden. Sie erwiesen sich als praktikabel und ökonomisch. Die häufigsten Einschränkungen ergaben sich aus den zur Verfügung gestellten Räumlichkeiten, bei denen es sich i.d. Regel gleichzeitig um Pausenräume für die gesamten Betriebsmitarbeiter handelte.

Zur Klärung der im Laufe der Studie herangetragenen Fragestellungen, die auch kritische methodische Stellungnahmen beinhalteten, fanden drei forschungsbegleitende Sitzungen statt.

Im Anschluß an die Sitzung vom Dezember 1994 wurden für die Nachuntersuchungen in der ANES-Studie wesentliche methodische Änderungen beschlossen. Auf die hieraus zu erwartenden Probleme in der abschließenden Ergebnisdarstellung wurde bereits zum damaligen Zeitpunkt hingewiesen.



Der c.I.- Test und der MWT-B wurden in der Nachuntersuchung nicht nochmals durchgeführt, da sie nicht für Verlaufsaussagen konzipiert sind.

Insgesamt wurden in das Nachuntersuchungsprogramm Teile der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), der Trail Making Test Teil A und B zur Erkennung einer cerebralen Insuffizienz sowie der Q16 und PNF-Fragebogen zur Erfassung von Befindlichkeitsstörungen neu aufgenommen. Diese wurden in die standardisierte Reihenfolge während der Untersuchungsdurchführung in der Weise integriert, daß eine Abwechslung hinsichtlich der zu erbringenden Hirnleistungen für den Probanden gewährleistet war. Dadurch sollte trotz des recht großen Umfanges der neuropsychologischen Testverfahren, der sogenannten „Testbatterie“, eine möglichst gute Motivation zur Durchführung erreicht werden. Der Q16 wurde nur zu Beginn der Schicht bei der Nachuntersuchung eingesetzt.

Auf die Möglichkeiten der Probandenakquirierung, insbesondere bei der Nachuntersuchung, hatten diese Änderungen keinen direkten Einfluß. Da es sich bei der TAP um ein - für das ANES-Studienkollektiv - relativ schwierig durchzuführendes Erhebungsinstrument handelte und mehrfach in der Anwendung wegen zu komplexer Vorgaben abgebrochen werden mußte, könnte dieses Verfahren jedoch bei einer fiktiven erneuten Untersuchung zu einer Einschränkung bei der Teilnahmebereitschaft führen. Die Vorgaben zur Erweiterung des Untersuchungsumfanges sind zusätzlich von Bedeutung für die Möglichkeiten der Probandenakquirierung im Hinblick auf den zeitlichen Umfang, der vor Durchführung der Untersuchungen der Betriebsleitung mitzuteilen war.

Zu dem Konzept der ANES-Studie als auch zu den einzelnen hierin enthaltenen Untersuchungsverfahren liegen weitere Stellungnahmen verschiedener Wissenschaftler, u.a. auch auf dem arbeitsmedizinischen Fachgebiet, vor. Hierin gemachte praktikable Vorschläge für einzelne Ergänzungen hinsichtlich der eingesetzten Untersuchungsmethoden wurden aufgenommen. Beispielsweise wurden ergänzend zum prämorbidem IQ Informationen zum allgemeinen Ausbildungsniveau in der Nachuntersuchung erhoben.

Dagegen konnten weitere Verfahren beispielsweise mit akustischer Reizdarbietung in Ergänzung zu der praktizierten visuellen Reizdarbietung in der Reaktionszeitmessung wegen regelmäßig vorkommender Lärmeinwirkungen am Arbeitsplatz nicht oder nur mit Einschränkungen aufgenommen werden. Diese Einschränkung ergab sich zumeist aus praktischen Überlegungen.

Während der Untersuchungen in den Betrieben als auch nach schriftlicher Anfrage mußte mehrfach darauf hingewiesen werden, daß es sich bei den ANES-Untersuchungen nicht um einen allgemeinen „Intelligenztest“ oder gar „Idiotentest“ handelt. Es wurde in solchen Fällen in verständlichen Worten ausführlich erläutert, daß neuropsychologische Verfahren zur Messung eines „prämorbid“ und „fluiden“ Intelligenzquotienten herangezogen werden, um die Frage nach relevanten neurotoxischen Effekten auf die individuellen Hirnleistungen differenziert beurteilen zu können. Es wurde in solchen Fällen explizit darauf hingewiesen, daß Fähigkeiten im Hinblick auf die Berufsausübung durch diese Untersuchungen in keiner Weise tangiert oder beurteilt würden.

#### **2.5.4. Ablauf der Nachuntersuchung**

Nach Ablauf von 2 Jahren konnten mehr als 70% der Probanden nachuntersucht werden. Dieser Prozentsatz ist im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch und belegt die Akzeptanz von seiten der Betriebsleitung und der Probanden (Williamson und Winder 1993).

Bei der Nachuntersuchung zu Beginn der Schicht wurden folgende zusätzlichen anamnestischen Angaben ergänzend erhoben:

1. Dokumentation des Beginns der Arbeitsschicht. Einschätzung des Probanden und des Untersuchers zur „Vorarbeitsdauer“ vor Beginn der Anamnese und Untersuchung. Ein Unterschied in der unabhängigen Einschätzung ergab sich beispielsweise dadurch, daß der Proband zwar schon am Arbeitsplatz war, aber nach eigener Einschätzung noch keine Arbeiten mit Lösungsmittelkontakt verrichtete. Durch diese Angabe allein konnte eine hieraus resultierende innere Lö-

sungsmittelbelastung aus Untersuchersicht nicht ausgeschlossen werden, die dem Probanden nur nicht bewußt war.

2. Erfragung der mittleren Schulnoten in Deutsch und Mathematik zur Ermittlung eines valideren „prämorbid“ IQ's.
3. Fragen nach grundlegenden Veränderungen am Arbeitsplatz oder von seiten der verrichteten Tätigkeiten während des Untersuchungs- bzw. Beobachtungszeitraumes. Erfragt wurden unerhebliche Änderungen, innerbetriebliche Versetzungen, Arbeitsplatzwechsel, Gebrauch anderer Produkte usw.

Es wurden die Zeiten am Arbeitsplatz der Erstuntersuchung, am Arbeitsplatz zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sowie Zeiten ohne Lösungsmittel-Kontakt und die Wochenarbeitsstunden bestimmt. Vom Probanden sollten sämtliche Veränderungen nach Möglichkeit erinnert und bewertet werden und in Beziehung zur Exposition bei der Erstuntersuchung gebracht werden.

Ausführlicher als bei der Erstuntersuchung wurden private und berufliche Expositionen u.a. durch Erfragung von stoffbezogenen Beschwerden, Hobbys und Kontakten zu neurotoxischen Chemikalien auch im Umweltbereich für den Beobachtungszeitraum erfaßt. Schließlich wurden diese Angaben umweltmedizinisch bewertet.

Ansonsten wurden die standardisierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung einschließlich der Blutentnahme in Form der Erstuntersuchung beibehalten. Es wurden jedoch weitere „Lebensereignisse“ für den Teilnehmer, wie z.B. eine Scheidung oder ein Todesfall in der Familie im Untersuchungszeitraum, festgehalten.

4. Durchführung der veränderten psychometrischen Testbatterie.

Ansonsten waren die weiteren Einschätzungen, Untersuchungen als auch die Arbeitsplatzbegehung im Vergleich zur Erstuntersuchung unverändert.

Während der Schicht wurden die Teilnehmer im Laufe des Tages am Arbeitsplatz erneut aufgesucht und zu ihren Tätigkeiten im Hinblick auf die Repräsentativität für den Beobachtungszeitraum befragt.

Die Höhe der aktuellen Exposition wurde bei der Erstuntersuchung vom Untersucher im wesentlichen in drei Kategorien eingeteilt. Die Einteilung erfolgte anhand der allgemeinen arbeitsmedizinischen und toxikologischen Erfahrungen der Untersucher. Dadurch, daß den arbeitsmedizinischen Untersuchern bei der Nachuntersuchung alle an der Studie teilnehmenden Arbeitsplätze bekannt waren, erfolgte eine weitere, spezifischere Einschätzung der akuten und über zwei Jahre andauernden Exposition am jeweiligen Arbeitsplatz bei der Nachuntersuchung. Dabei wurde eine 7-stufige Skala der Exposition im Vergleich zu den anderen Arbeitsplätzen der Studie von „sehr gering“ bis „sehr hoch“ vorgenommen. Bei beiden Einschätzungen wurde der Arbeitsplatz jeweils unabhängig voneinander von zwei Untersuchern bewertet, die sich danach auf eine Einschätzung festlegten.

Am Ende der Nachuntersuchung wurden die Teilnehmer zusätzlich befragt, wie ihre Teilnahme an der Studie innerhalb des Kollegenkreises bewertet wurde. Des Weiteren wurden sie zur Abschätzung von Nutzeffekten der Studie auf persönliche Veränderungen im Umgang mit Lösungsmitteln angesprochen.

In einem Abschlußgespräch wurden dem Probanden die Ergebnisse der Erst- und Nachuntersuchung mitgeteilt. Auf besondere Unterschiede wurde hingewiesen. In besonderen Fällen haben wir eine hausärztliche Vorstellung empfohlen.

Den Betriebsleitungen wurden die Resultate des Luftmonitoring für die untersuchten Betriebsbereiche mitgeteilt. Außerdem wurde den beteiligten Firmen zugesagt, bei Abschluß der Auswertung über die Ergebnisse der Studie schriftlich informiert zu werden. Hierfür bestand in vielen Fällen von seiten der Firmenleitung ein besonderes Interesse.

Es wurden bei drei Firmen die Teilnehmer aus der Frühschicht und aus der Spätschicht einbezogen. Tageszeitliche Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse wurden in der statistischen Auswertung geprüft. Der Großteil des Untersuchungskollektives arbeitete in üblichen Tagesschichten und wurde zu vergleichbaren Zeitpunkten untersucht.

Gelegentlich wurde durch den vermehrten zeitlichen Umfang der Nachuntersuchung von der Betriebsleitung, i.d.R. von dem Betriebsmeister, eine zeitliche Begrenzung der Untersuchung angemahnt. Bei der Beschreibung der einzelnen Testverfahren ist zur Beurteilung der Ökonomie der einzelnen Untersuchungsinstrumentarien die Zeitdauer der Untersuchungsverfahren angegeben. Die zeitliche Struktur des gesamten Untersuchungsablaufs mit der Dauer der jeweiligen Untersuchungsschritte ist im Anhang beigelegt.

## 2.6. Statistik

Die Daten werden im Untersuchungsbogen für die spätere statistische Auswertung codiert. Die Eingabe der Daten in den Computer erfolgt über das Datenbanksystem dBASE. Die Dateneingabe wird durch eine Zufallsauswahl auf Richtigkeit überprüft. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS.

Bei Vorliegen einer Normalverteilung sind in der Regel Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) angegeben. Asymmetrische rechts- oder linksschiefe Verteilungen werden zusätzlich durch Meßwertbereiche bzw. durch den Median charakterisiert. Zur besseren Übersicht bei Gruppenvergleichen werden Mittelwerte zum Teil auch graphisch in Form von Säulendiagrammen oder Box-und-Whisker-Plots dargestellt.

Im Falle von normalverteilten Variablen wird zur Prüfung von Extremwerten der Test nach Grubbs durchgeführt (Küster 1993). Da Ausreißer insbesondere die Korrelations- und Mittelwertberechnungen stark beeinflussen können, werden Meßwerte, die hochsignifikant als Ausreißer identifiziert werden können, bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt (Bortz 1977).

Einige Testergebnisse sind altersabhängig. In diesen Fällen wird für die Korrelationsberechnungen und Mittelwertsvergleiche eine Altersstandardisierung durchgeführt. Diese basiert auf linearen Regressionsberechnungen. Die altersstandardisierten Werte werden mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$X_{\text{altersstandardisiert}} = X_{\text{roh wert}} - (38 - \text{Alter}) * \text{Regressionskoeffizient.}$$

Die auf das Durchschnittsalter von 38 Jahren standardisierten Werte dienen in diesen Fällen als Ausgangsbasis für die weiteren Berechnungen.

Die Prüfung von Unterschiedshypothesen erfolgt bei Vorliegen von Normalverteilungen durch den parametrischen t-Test bzw. durch die einfaktorielle Varianzanalyse.

Im allgemeinen kann davon ausgegangen werden, daß der t-Test gegenüber Verletzungen der Varianzhomogenitätsvoraussetzung und der Normalitätsvoraussetzung relativ robust ist (Bortz 1977). In den Fällen, in denen mehrere Gruppen durch verschiedene t-Tests verglichen werden, werden der Wahrscheinlichkeitsangabe (p) zwei Indizes zugeordnet. Diese kennzeichnen die Gruppen, die der t-Test vergleicht (z.B.  $p_{1/3}$  für einen Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 3).

Liegen die Voraussetzungen für die parametrischen Modelle nicht vor, wird der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Vergleiche von Prävalenzen werden durch Berechnung des  $\chi^2$  aus einer Vier- oder Mehrfeldertafel vorgenommen. Die Ergebnisse der nonparametrischen Verfahren werden *kursiv* gesetzt.

Vergleiche von Gruppenmittelwerten werden meist in tabellarischer Form dargestellt. Die Ergebnisse der statistischen Methoden werden gegebenenfalls in der letzten Spalte der Tabellen aufgeführt.

Zur Prüfung der Zusammenhangshypothesen führen wir Korrelations- und Regressionsberechnungen durch. In einfachen Fällen werden Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman bzw. Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson errechnet. Auch die Rangkorrelationskoeffizienten werden durch *kursive* Schreibweise gekennzeichnet. In den Fällen, in denen eine weitere Variable einen Einfluß auf den zu untersuchenden Zusammenhang haben könnte, werden partielle Korrelationen berechnet.

In der partiellen Korrelation wird der lineare Einfluß der Drittvariablen auf die korrelative Beziehung zwischen den zu untersuchenden Variablen konstant gehalten, d. h. der Anteil der Drittvariablen wird eliminiert bzw. „auspartialisiert“ (Sachs 1972). Partielle Korrelationen erster Ordnung werden mit einer Drittvariablen, zweiter Ordnung mit zwei Drittvariablen gerechnet. Im Text sind die Drittvariablen in eckigen Klammern aufgeführt.

Entsprechend der Vorgehensweise bei den Korrelationsberechnungen werden einfache bzw. multiple Regressionen durchgeführt. Bei der multiplen Regression kann der

Einfluß von mehreren unabhängigen Variablen kontrolliert werden. Aufgeführt sind jeweils die Beta-Gewichte ( $\beta$ ), Irrtumswahrscheinlichkeiten ( $p$ ) sowie die gesamte Varianzaufklärung ( $R^2$ ).  $R^2$  stellt den Anteil der gemeinsamen Varianz zwischen der abhängigen und den unabhängigen Variablen dar.

Da im neuropsychologischen Bereich eine Vielzahl von Meßwerten erhoben werden, wenden wir auch datenreduzierende Verfahren an. Zum Einsatz kommt die faktorenanalytische Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation (Bortz 1977). Mit ihrer Hilfe werden gemeinsame Varianzanteile der einzelnen Meßwerte in Faktoren gebündelt. Diese werden zunächst inhaltlich interpretiert und anschließend in die Gruppenvergleiche und Korrelationsberechnungen einbezogen.

Für alle statistischen Prüfungen wird, wenn kein  $p$ -Wert explizit angegeben ist, eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  mit  $p \leq 0.05$  vorgegeben. Im 4-Felder  $\chi^2$ -Test wird diese Grenze ab einem Wert von 3,9 erreicht. Die Berechnungen erfolgen, wenn nicht anders angegeben, zweiseitig. Im Text und in Tabellen sind signifikante Ergebnisse mit einem \* gekennzeichnet.

Die angegebenen  $p$ -Werte sollen nicht als Argumentationshilfe für oder gegen Zusammenhänge verstanden werden, sondern lediglich die Wertigkeit der angegebenen Resultate in gebräuchlicher Weise illustrieren. Aus diesem Grunde werden in den tabellarischen Darstellungen auch  $p$ -Werte größer 0,05 angegeben.

Dennoch sind wir uns der statistischen Problematik insbesondere bei der Interpretation der eingesetzten Fragebögen zu Befindlichkeitsstörungen und der psychometrischen Resultate mit deren hohen Anzahl von Items bzw. Testergebnissen bewußt.

In mehreren Fällen werden verschiedene voneinander abhängige Variablen ermittelt. Dennoch wird zunächst die Prüfung auf Unterschiedlichkeit für jede Variable getrennt durchgeführt. Im Falle von signifikanten Ergebnissen besteht jedoch gegebenenfalls Anlaß, eine  $\alpha$ -Adjustierung durch die sog. Bonferoni-Korrektur vorzunehmen (Bortz et al. 1990). Die adjustierte Signifikanzgrenze wird in eckigen Klammern dargestellt.



### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1. Luft- und Biomonitoring

Im Rahmen des Belastungsmonitorings in U1 wurden N = 127 Luftproben, N = 127 Blutproben (Schichtbeginn) und N = 126 Blutproben (Schichtende) ausgewertet. In einem Fall wurde keine Blutprobe nach der Arbeitsschicht abgegeben (Tabelle 3.1.1).

Aus U2 wurden N = 119 Luftproben, N = 125 Blutproben (Schichtbeginn) und N = 117 Blutproben (Schichtende) in die Auswertung genommen. Die unterschiedliche Gesamtanzahl der Proben aus U1 und U2 erklärt sich durch Probanden, die zwischen U1 und U2 berentet wurden oder solche, die nicht am Belastungsmonitoring, jedoch an den arbeitsmedizinischen und psychometrischen Untersuchungen teilnahmen.

Tabelle 3.1.1: Anzahl der untersuchten Luft- und Blutproben in U1 und U2

	<b>U1</b>	<b>U2</b>
Luftproben (N)	127	119
Blutproben Schichtbeginn (N)	127	125
Blutproben Schichtende (N)	126	117

Die wichtigsten anamnestischen Angaben aus den beiden Untersuchungszeiträumen für die Bewertung der Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring sind in Tabelle 3.1.2 zusammengefaßt.

Tabelle 3.1.2: Anamnestisch erhobene Daten des Untersuchungskollektivs

Parameter	U1	U2
mittleres Alter (Jahre)	36 ± 11	38 ± 11
Atemschutz getragen (N)		
nein	94	107
ja	17	20
keine Angabe	16	-
Tätigkeitsbereich (N)		
Autolackiererei	48	48
Druckerei	42	39
Lackherstellung	13	13
Parkettverlegung	5	5
Malerbetrieb	1	1
Chemische Reinigung	2	2
Laminierbetrieb	2	1
Schuhherstellung	2	2
Möbelfertigung	1	1
Berufs-/Meisterschule	2	2
chemischer Betrieb	3	3
Chemielabor	2	2
Reifenherstellung	2	2
Schreinerei	1	1
Sonstiges (z.B. Berentung)	1	7

Die mit Abstand am häufigsten vertretenen Gruppen sind Autolackierer und Drucker. Beide Arbeitsbereiche sind, ebenso wie die Lackherstellung als dritthäufigste Tätigkeit, durch den Einsatz größerer Lösungsmittelmengen als Arbeitsstoff oder als deren Hauptbestandteil gekennzeichnet. In den übrigen Fällen ist, mit Ausnahme der Laminierer, mit eher geringeren bzw. selteneren Expositionen zu rechnen.

Das mittlere Alter hat sich von U1 nach U2 um zwei Jahre erhöht. Dieser Abstand entspricht auch dem mittleren Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungen.

Im Mittel tragen sowohl in der Erst- als auch in der Nachuntersuchung etwa 15% der Probanden während ihrer Tätigkeit mit Lösungsmitteln eine Atemschutzmaske. Der Anteil ist bei den Autolackieren mit 34% am höchsten.

### 3.1.1. Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring

In Tabelle 3.1.3 sind die Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring aus der Erstuntersuchung U1 zusammengefaßt. Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen ( $\bar{x} \pm s$ ), Mediane (m), 95. Perzentilen (95%), Meßwertbereiche (Bereich) sowie die Anzahl der Proben (N) mit einer Analytenkonzentration unterhalb der jeweiligen Nachweisgrenze (NG) und die Gesamtanzahl der untersuchten Proben ( $N_{\text{ges}}$ ).

Für die Bewertung der äußeren Exposition sind die aktuellen MAK-Werte heranzuziehen (DFG 1998). Sie betragen:

100 ppm	für Xylole (alle Isomeren)
100 ppm	für Ethylbenzol
100 ppm	für Butylacetat
50 ppm	für Toluol.

Im Fall der Kohlenwasserstoffgemische (KWG) gilt nach der TRGS 404 in den ungünstigsten Fällen (Aromatengehalt > 25% oder n-Hexan-Gehalt > 5%) ein Luftgrenzwert von 50 ppm (BArbBl 1997).

Die mittleren Luftkonzentrationen liegen für alle Lösungsmittel, von Einzelfällen abgesehen, deutlich unterhalb der derzeit gültigen Luftgrenzwerte. So wird z.B. für das Toluol eine mittlere Konzentration von 3 ppm (= 6% des MAK) gefunden. Der Median beträgt mit 0,5 ppm nur 1% des MAK. Der Grenzwert wird nur in einem Fall überschritten (80 ppm); in vier Fällen ist keine Toluolbelastung in der Luft nachweisbar.

Tabelle 3.1.3: Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring aus der Erstuntersuchung (U1)  
(Abkürzungserklärungen im Text)

	<b>Luft</b>	<b>Blut</b>	<b>Blut</b>	<b>U-Test</b>
	<b>Schichtmittel</b>	<b>Schichtanfang</b>	<b>Schichtende</b>	
	[ppm]	[µg/l]	[µg/l]	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
	m	m	m	
	95%	95%	95%	
	Bereich	Bereich	Bereich	
	N < NG (N <sub>ges</sub> )	N < NG (N <sub>ges</sub> )	N < NG (N <sub>ges</sub> )	
Toluol	3,0 ± 8,7	17 ± 30	37 ± 70	< 0,1
	0,5	9	10	
	12,0	66	200	
	0,01 - 80	1 - 204	1 - 421	
	4 (127)	40 (127)	33 (126)	
Xylol (alle Isomeren)	2,6 ± 9,5	8 ± 17	20 ± 56	< 0,1
	0,4	1,5	1,5	
	13,9	34	96	
	0,01 - 92	1,5 - 118	1,5 - 511	
	36 (127)	92 (127)	82 (126)	
Ethylbenzol	0,6 ± 2,1	3 ± 7	7 ± 20	< 0,1
	0,1	1	1	
	3,2	19	39	
	0,01 - 20	1 - 55	1 - 151	
	46 (127)	114 (127)	98 (126)	
Butylacetat	1,6 ± 4,6	10 ± 5	13 ± 21	> 0,1
	0,4	10	10	
	4,9	10	10	
	0,01 - 48	10 - 66	10 - 205	
	39 (127)	126 (127)	122 (126)	
Kohlen- wasserstoff- gemische	8,3 ± 13,3	961 ± 967	1052 ± 521	< 0,05*
	4,2	710	940	
	25	1922	2234	
	0,2 - 97	263 - 9075	300 - 2666	
	0 (127)	0 (127)	0 (126)	

Die Biomonitoring-Ergebnisse sind in [Abbildung 3.1](#) und [Abbildung 3.2](#) als Boxplots graphisch dargestellt.

Aus der hohen Anzahl von Extremwerten (Kreise und Sterne) ist erkennbar, daß bei den aromatischen Kohlenwasserstoffen und dem Butylacetat keine lineare Normalverteilung vorliegt. Unterschiede zwischen Schichtanfang und Schichtende lassen sich aufgrund der großen Spannweite der Meßwerte graphisch nicht feststellen. Im Fall der Kohlenwasserstoffgemische werden nur wenige Extremwerte beobachtet. Zwischen dem Beginn und dem Ende der Schicht zeigt sich bereits in der graphischen Darstellung ein Anstieg der KWG-Konzentrationen im Blut.

Abbildung 3.1: Ergebnisse des Biomonitoring von aromatischen Kohlenwasserstoffen und Butylacetat am Schichtbeginn und am Schichtende in der Erstuntersuchung (Toluol (TOL), Xylol (XYL), Ethylbenzol (ETB), Butylacetat (BAC), Schichtbeginn (1), Schichtende (2)).

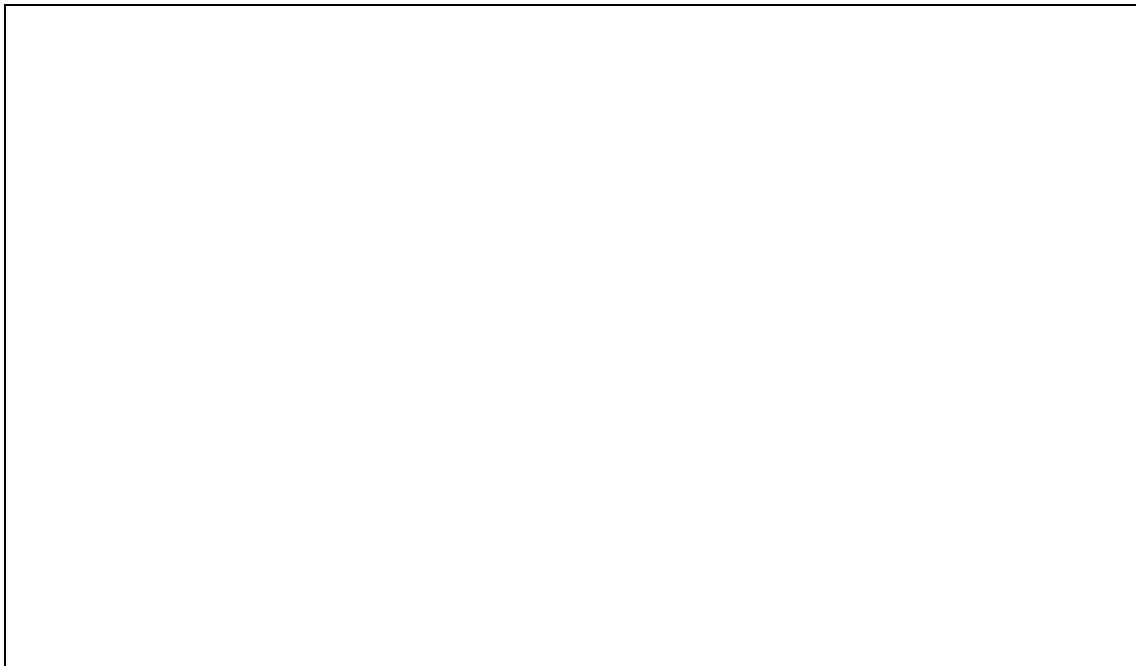


Abbildung 3.2: Ergebnisse des Biomonitoring von Kohlenwasserstoffgemischen (KWG) am Schichtbeginn und am Schichtende in der Erstuntersuchung (Schichtbeginn (1), Schichtende (2))



Insgesamt belegen die Ergebnisse der Luftmessungen aus U1, daß die Belastungen durch Lösungsmittel an den von uns untersuchten Arbeitsplätzen als Niedrig-Expositionen deutlich unterhalb aktueller Grenzwerte bezeichnet werden können.

Für die Bewertung der Ergebnisse des Biomonitoring sind zunächst die Lösungsmittel Toluol, die isomeren Xylole sowie das Ethylbenzol zu diskutieren. In diesen Fällen liegen mit den BAT-Werten von 1000 µg/l Blut (Toluol, Ethylbenzol) bzw. 1500 µg/l Blut (Xylole) Grenzwerte in biologischem Material vor, die zur Bewertung der inneren Belastung für die gegen Schichtende gewonnenen Proben herangezogen werden können.

Die mittlere Konzentration von Toluol im Blut liegt mit 37 µg/l (Median: 10 µg/l) etwa um den Faktor 30 unterhalb des BAT-Wertes. Der höchste Meßwert beträgt 421 µg/l und somit etwa 40% des BAT.

Ähnliche Verhältnisse werden für die isomeren Xylole gefunden: Der mittlere Gehalt im Blut liegt bei 20 µg/l (1,3% des BAT) (Median: 1,5 µg/l = unterhalb der Nachweis-

grenze), während der höchste Wert (511 µg/l) nur etwa 30% des BAT erreicht. Xylole sind überdies nur in 35% aller Proben nachweisbar (Toluol: 74%).

Ethylbenzol wird in einer mittleren Konzentration von 7 µg/l gefunden (Median: 1 µg/l = unterhalb der Nachweisgrenze), die nur etwa 1% des BAT entspricht (Maximum: 151 µg/l = 15% des BAT). Die Verbindung ist nur in 22% aller Fälle nachweisbar.

Als Beispiel für polare Lösungsmittel wurde Butylacetat im Blut untersucht. Die Ergebnisse zeigen jedoch, daß Butylacetat nur in vier Fällen überhaupt nachgewiesen werden konnte und sowohl Mittelwert als auch Median daher unterhalb der Nachweisgrenze für diese Verbindung liegen. Bei den Probanden handelt es sich um vier Beschäftigte aus der Herstellung von Lacken. Eine vergleichende Bewertung der inneren Belastung kann aufgrund fehlender Referenzwerte nicht vorgenommen werden.

Die mit Abstand höchsten Konzentrationen werden für die Kohlenwasserstoffgemische gefunden. Mit einem Mittelwert am Ende der Schicht von über 1000 µg/l (Median: 940 µg/l) und Maximalwerten bis zu 2666 µg/l wird die innere Belastung durch Lösungsmittel von dieser Stoffgruppe dominiert: Kohlenwasserstoffgemische tragen nahezu zu 95% zur Lösungsmittelkonzentration im Blut bei und sind in allen Fällen nachweisbar. Bei dieser Betrachtung ist allerdings zu berücksichtigen, daß es sich bei den KWG um Gemische nicht genau definierter Zusammensetzung handelt und in der Auswertung der Gaschromatogramme leicht bis zu 50 verschiedene Komponenten integriert und aufsummiert werden. Grenzwerte in biologischem Material sind daher bislang für KWG nicht aufgestellt worden, so daß eine Bewertung der Belastungshöhe letztlich nicht möglich ist.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Vergleich zwischen den Lösungsmittelkonzentrationen im Blut zu Schichtbeginn und am Schichtende.

Für die aromatischen Kohlenwasserstoffe Toluol, Xylol (alle Isomere) und Ethylbenzol wird ein tendenzieller Anstieg der Konzentration von Schichtbeginn zu Schichtende gefunden (U-Test,  $p < 0,1$ ). Dieses Ergebnis weist somit auf eine berufsbedingte Auf-

nahme der Lösungsmittel hin. Kein Unterschied ergibt sich im Fall des Butylacetats, allerdings muß hier die geringe Anzahl an Meßwerten über der Nachweisgrenze (Schichtbeginn: N = 1) und der daraus resultierende identische Medianwert der beiden Konzentrationen berücksichtigt werden.

Ein statistisch signifikanter Anstieg zwischen Schichtbeginn und Schichtende wird für die Kohlenwasserstoffgemische gefunden (U-Test,  $p < 0,05$ ).

Zur Bewertung der absoluten Höhe der Belastung durch Aromaten im Blut am Schichtbeginn können die Werte zur Hintergrundbelastung von Lewalter und Neumann (1996) herangezogen werden. Sie betragen für Toluol 2 µg/l (95%: 5 µg/l), für die Xylole < 2 µg/l (95%: 5 µg/l) und für Ethylbenzol < 1 µg/l (95%: 2 µg/l). Zur allgemeinen Belastung durch Butylacetat und Kohlenwasserstoffgemische werden von den Autoren keine Angaben gemacht.

In U1 werden zu Schichtbeginn im Mittel erhöhte Werte gegenüber den genannten Hintergrundbelastungen gefunden (Toluol: 17 µg/l, Xylole: 8 µg/l, Ethylbenzol: 3 µg/l).

Dieses Ergebnis kann in erster Linie durch eine bereits vor der Probenahme stattgehabte Lösungsmittlexposition erklärt werden. Die Probenahme erfolgte häufig erst, nachdem der jeweilige Proband bereits für kurze Zeit an seinem Arbeitsplatz bzw. in der lösungsmittelbelasteten Arbeitsumgebung gewesen war. Flüchtige organische Lösungsmittel werden jedoch rasch inhalativ aufgenommen, so daß bereits eine kurze Exposition zu einer gegenüber der Hintergrundbelastung erhöhten Konzentration führt.

In Tabelle 3.1.4 sind die Ergebnisse einer Pearson-Korrelationsanalyse zwischen der Lösungsmittelbelastung in der Luft und im Blut für diejenigen Probanden aufgeführt, die während ihres Umgangs mit Lösungsmitteln keinen Atemschutz getragen haben.

Mit Ausnahme des Butylacetats weisen alle Parameter eine gute Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung auf.



Tabelle 3.1.4: Pearson-Korrelationsanalyse zwischen der äußeren Belastung durch Lösungsmittel und den Lösungsmittelkonzentrationen im Blut am Schichtende (Toluol (TOL), Xylol (XYL), Ethylbenzol (ETB), Butylacetat (BAC), Kohlenwasserstoffgemische (KWG), Luft (L), Blut (B)).

	<b>TOL-B</b>	<b>XYL-B</b>	<b>ETB-B</b>	<b>BAC-B</b>	<b>KWG-B</b>
<b>TOL-L</b>	0,217 (0,037)				
<b>XYL-L</b>		0,325 (0,002)			
<b>ETB-L</b>			0,378 (0,000)		
<b>BAC-L</b>				0,079 (0,453)	
<b>KWG-L</b>					0,377 (0,000)

Die Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring aus der Untersuchung U2 sind in Tabelle 3.1.5 dargestellt.

Die Luftkonzentrationen der isomeren Xylol, des Ethylbenzols sowie des Butylacetats aus U1 und U2 unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Allerdings läßt sich mit  $p < 0,1$  im U-Test eine tendenzielle Abnahme feststellen. Die Anzahl an Meßwerten über den jeweiligen Nachweisgrenzen ist praktisch konstant. Der Umgang mit den genannten Lösungsmitteln hat sich daher im Mittel weder insgesamt noch in Höhe nachweisbar verändert. Eine Abnahme der Belastung ist jedoch zumindest als Tendenz erkennbar: Alle Mittelwerte und Mediane aus U2 liegen niedriger als die entsprechenden Konzentrationen, die in U1 ermittelt wurden.

Demgegenüber wird für Toluol und die Kohlenwasserstoffgemische eine signifikante Abnahme der äußeren Belastung von durchschnittlich 3 ppm (U1) auf 1,8 ppm (U2) (Toluol) bzw. von 8,3 ppm (U1) auf 4,2 ppm (U2) (KWG) festgestellt. Die Belastung am Arbeitsplatz hat sich demnach in diesen Fällen praktisch halbiert.

Die Konzentrationen von Toluol, der isomeren Xylol, Ethylbenzol sowie der Kohlenwasserstoffgemische unterscheiden sich zwischen Schichtbeginn und Schichtende statistisch signifikant (U-Test,  $p < 0,05$ ).

Tabelle 3.1.5: Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring aus der Nachuntersuchung (U2)  
(Abkürzungserklärungen im Text)

	<b>Luft</b>	<b>Blut</b>	<b>Blut</b>	<b>U-Test</b>
	<b>Schichtmittel</b>	<b>Schichtanfang</b>	<b>Schichtende</b>	
	[ppm]	[µg/l]	[µg/l]	<i>p</i>
	$x \pm s$	$x \pm s$	$x \pm s$	
	m	m	m	
	95%	95%	95%	
	Bereich	Bereich	Bereich	
	N < NG (N <sub>ges</sub> )	N < NG (N <sub>ges</sub> )	N < NG (N <sub>ges</sub> )	
Toluol	1,8 ± 4,1	15 ± 25	22 ± 32	< 0,05*
	0,2	8	10	
	9,6	71	107	
	0,01 - 22	1 - 159	1 - 167	
	17 (119)	41 (125)	30 (117)	
Xylol (alle Isomere)	1,0 ± 2,3	8 ± 10	15 ± 23	< 0,05*
	0,2	1,5	4,3	
	4,3	30	70	
	0,01 - 21	1,5 - 53	1,5 - 143	
	25 (119)	77 (125)	58 (117)	
Ethylbenzol	0,2 ± 0,6	2 ± 5	3 ± 5	< 0,05*
	0,05	1	1	
	1,2	9	15	
	0,01 - 5,1	1 - 35	1 - 33	
	51 (119)	114 (125)	96 (117)	
Butylacetat	0,9 ± 1,7	23 ± 34	24 ± 38	> 0,1
	0,2	10	10	
	3,7	82	86	
	0,01 - 13	10 - 274	10 - 306	
	18 (119)	94 (125)	88 (117)	
Kohlen- wasserstoff- gemische	4,2 ± 12,5	508 ± 300	604 ± 338	< 0,05*
	1,3	449	570	
	14	1170	1388	
	0,1 - 127	62 - 1478	60 - 1733	
	0 (119)	0 (125)	0 (117)	

In der [Abbildung 3.3](#) und der [Abbildung 3.4](#) sind die Ergebnisse des Biomonitoring aus der Nachuntersuchung nochmals graphisch zusammengefasst.

Anders als bei der Betrachtung der Ergebnisse aus der Erstuntersuchung festgestellt wurde, lassen sich Unterschiede zwischen den Lösungsmittelkonzentrationen im Blut zu Beginn und am Ende einer Schicht im Fall des Toluols, der Xylole und der Kohlenwasserstoffgemische bereits im graphischen Vergleich erkennen.

Abbildung 3.3: Ergebnisse des Biomonitoring am Schichtbeginn und am Schichtende in der Nachuntersuchung (TOL Toluol, XYL Xylole, ETB Ethylbenzol, BAC Butylacetat, 1 Schichtbeginn, 2 Schichtende)



Abbildung 3.4: Ergebnisse des Biomonitoring von Kohlenwasserstoffgemischen (KWG) am Schichtbeginn und am Schichtende in der Erstuntersuchung (1 Schichtbeginn, 2 Schichtende)



Im Vergleich der inneren Belastung durch Butylacetat in U2 zu Schichtbeginn und am Schichtende zeigt sich eine Erhöhung gegenüber U1 (U-Test,  $p < 0,05$ ). Dies trifft für die anderen Lösungsmittel nicht zu.

In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, daß Butylacetat in der Erstuntersuchung U1 nur in  $N = 1$  (Schichtanfang) bzw.  $N = 4$  (Schichtende) Fällen nachweisbar war, während in der Nachuntersuchung U2 in  $N = 31$  (Vorschicht) bzw.  $N = 29$  (Schichtende) der Fälle Butylacetat gefunden wurde. In  $N = 24$  der Fälle handelt es sich um Autolackierer, die übrigen  $N = 5$  Fälle verteilen sich auf Schuhhersteller, Chemielaboranten, Reifenmonteure und Schreiner.

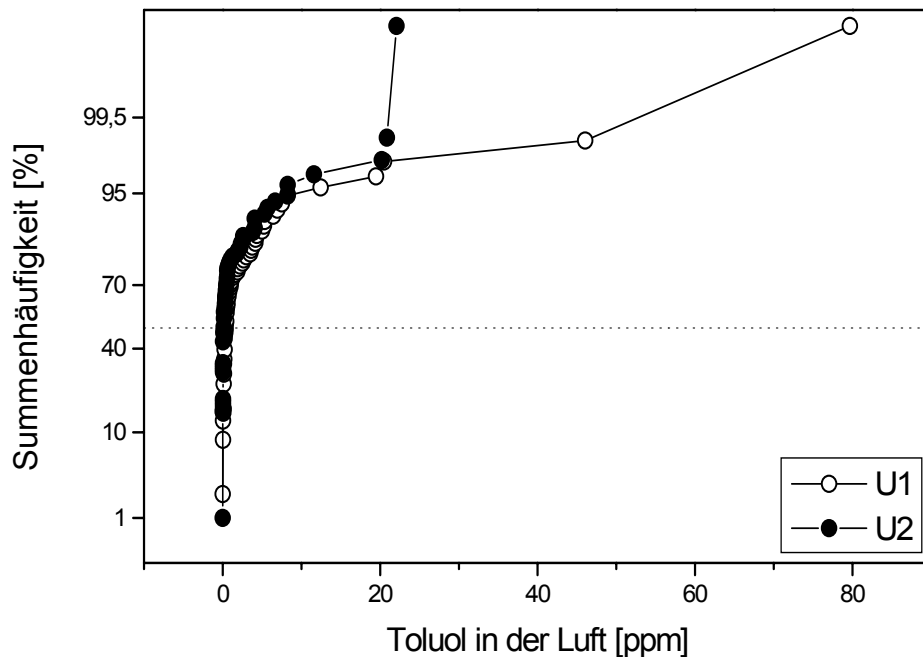
Der enge Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung läßt sich durch eine Pearson-Korrelationsanalyse zeigen (Tabelle 3.1.6).

Tabelle 3.1.6: Pearson-Korrelationsanalyse zwischen der äußeren Belastung durch Lösungsmittel und den Lösungsmittelkonzentrationen im Blut am Schichtende (Toluol (TOL), Xylole (XYL), Ethylbenzol (ETB), Butylacetat (BAC), Schichtbeginn (1), Schichtende (2)).

	<b>TOL-B</b>	<b>XYL-B</b>	<b>ETB-B</b>	<b>BAC-B</b>	<b>KWG-B</b>
<b>TOL-L</b>	0,799 (0,000)				
<b>XYL-L</b>		0,842 (0,000)			
<b>ETB-L</b>			0,089 (0,000)		
<b>BAC-L</b>				0,042 (0,681)	
<b>KWG-L</b>					0,224 (0,026)

Die Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring aus U1 und U2 sind zur Verdeutlichung und zum direkten Vergleich in Form ihrer relativen Summenhäufigkeiten in Abbildung 3.5 bis Abbildung 3.9 bzw. Abbildung 3.10 bis Abbildung 3.14 detaillierter dargestellt.

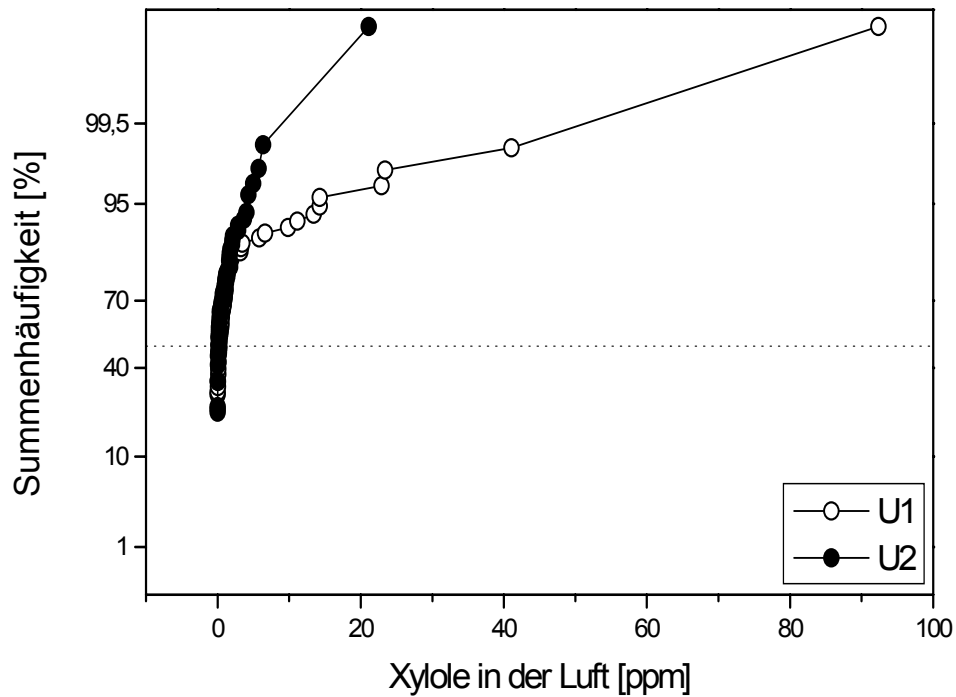
Abbildung 3.5: Relative Summenhäufigkeit der Toluolkonzentrationen in der Luft in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.



Die Luftbelastung durch Toluol ist in U1 und U2 nahezu identisch (Abbildung 3.5). Beide Meßwertkurven verlaufen bis zu einer Konzentration von etwa 20 ppm deckungsgleich. Insgesamt wurden in beiden Untersuchungen in 95% aller Fälle Toluolkonzentrationen in der Luft unterhalb von 10 ppm, d.h. von 20% des MAK-Wertes gefunden. Die beiden höheren Werte aus U1 (ca. 50 ppm und ca. 80 ppm) führen in der deskriptiven Statistik (Tabelle 3.1.3 und Tabelle 3.1.5) zur einer höheren mittleren Belastung im Vergleich zu U2, während sich die Mediane nur tendenziell unterscheiden (s.o.). Eine reale Abnahme der äußeren Toluolbelastung ist daher nicht festzustellen.

Diese Folgerung trifft auch auf die statistisch ermittelte Abnahme der Butylacetat-Belastung zu (Abbildung 3.8). Eine Verringerung der Konzentration dieses Lösungsmittels kann somit letztlich nicht bestätigt werden.

Abbildung 3.6: Relative Summenhäufigkeit der Xylolkonzentrationen in der Luft in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.



Die Summenhäufigkeitskurven für die Ergebnisse der Xylol- und Ethylbenzol-Bestimmungen in der Luft zeigen einen ähnlichen Verlauf wie für das Toluol (Abbildung 3.6, [Abbildung 3.7](#)). Allerdings entfernen sich die beiden Meßwertkurven in den oberen Konzentrationsbereichen deutlicher voneinander, während in den unteren Bereichen keine Veränderungen erkennbar sind. In beiden Fällen liegen etwa 90% der Meßwerte unterhalb von 10 ppm, d.h. unter 10% des jeweiligen MAK.



Abbildung 3.7: Relative Summenhäufigkeit der Ethylbenzolkonzentrationen in der Luft in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.

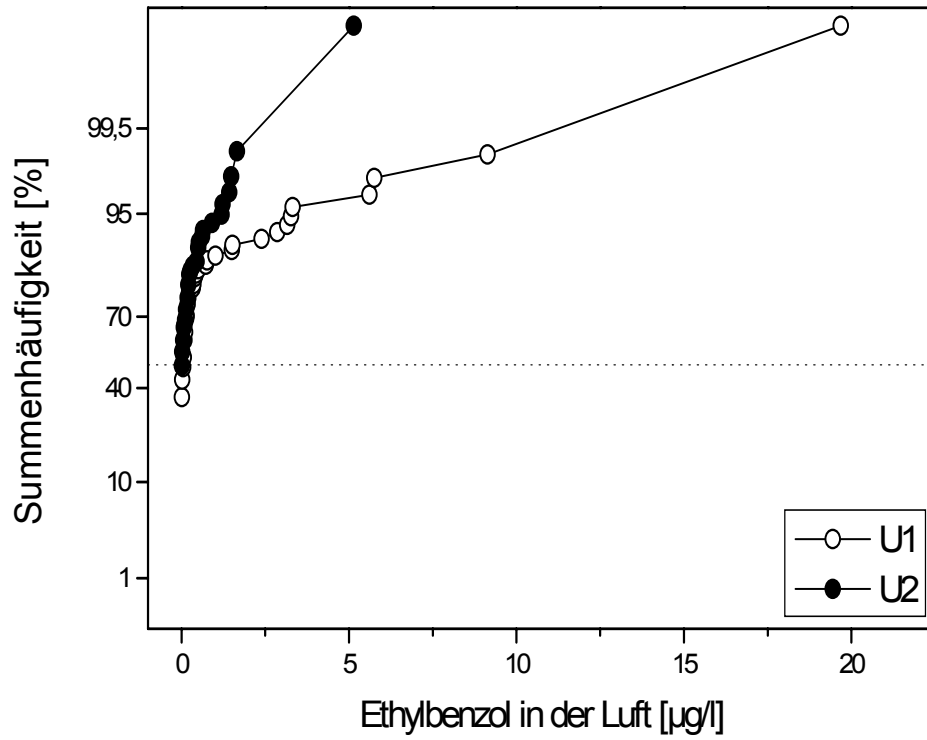
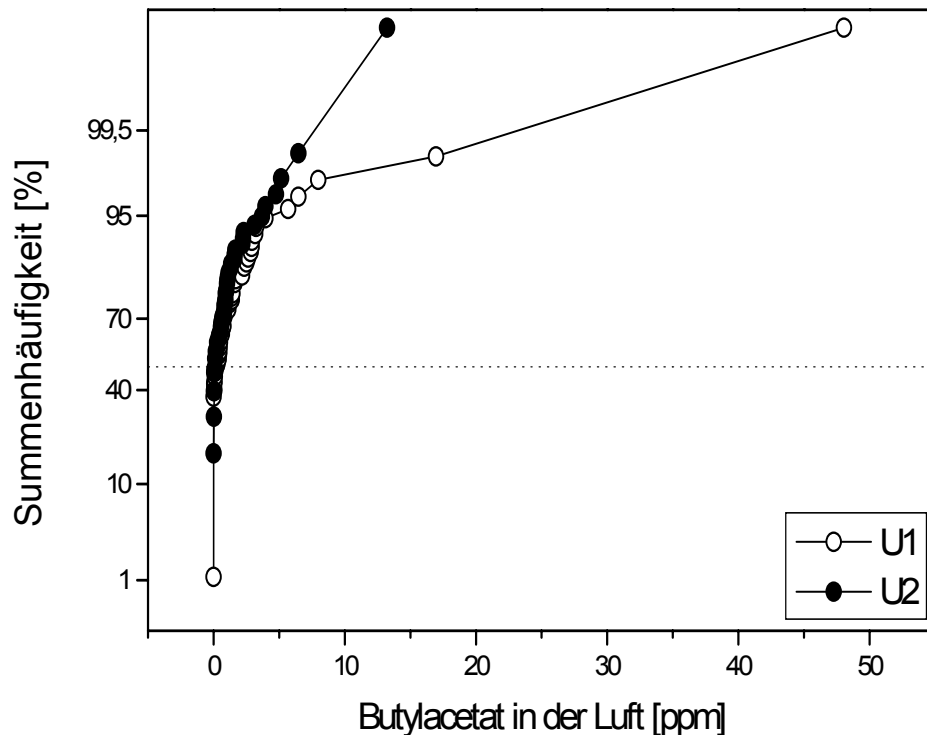


Abbildung 3.8: Relative Summenhäufigkeit der Butylacetatkonzentrationen in der Luft in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.

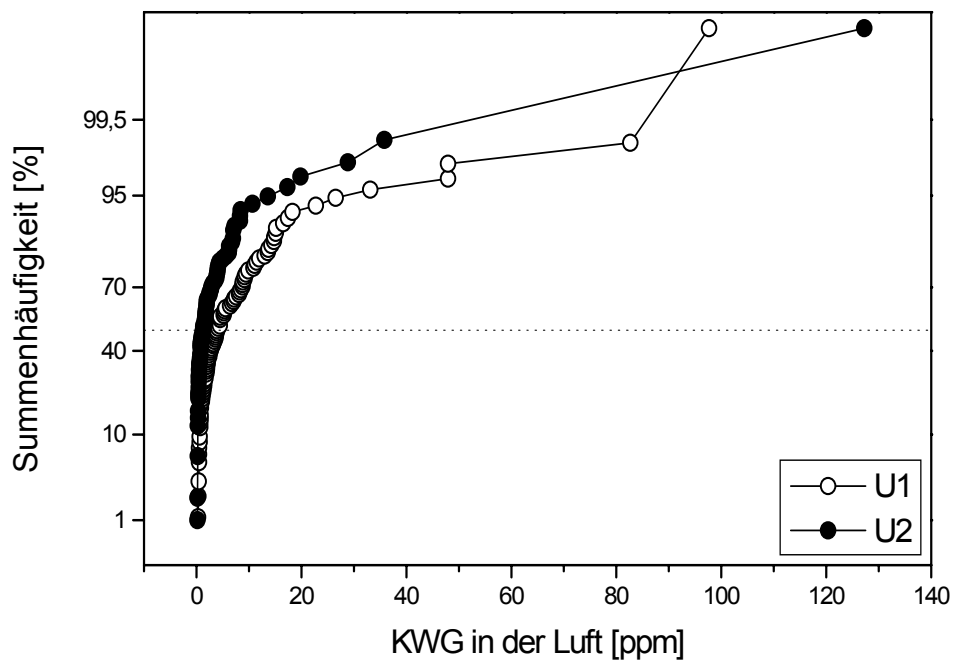


Die Belastungssituation hat sich in diesen Fällen verändert: Es wurden in U2 weniger Belastungen im höheren Bereich gefunden als in U1, so daß insgesamt auf eine tendenzielle Abnahme der Belastung geschlossen werden kann.

In diesen beiden Fällen wird die statistisch ermittelte Tendenz zur Belastungsabnahme auch durch die graphische Analyse der Meßwertverteilung gestützt.

In der graphischen Auftragung wird die Abnahme der äußeren Belastung zwischen U1 und U2 durch Kohlenwasserstoffgemische verdeutlicht ([Abbildung 3.9](#)). Oberhalb des Medians (50% Summenhäufigkeit) laufen beide Meßwertkurven annähernd parallel nebeneinander. Die personenbezogene Messung ergibt damit für über die Hälfte aller Probanden eine niedrigere Kohlenwasserstoffgemisch-Belastung in U2 gegenüber U1. Der Belastungsbereich hat sich demgegenüber nur unwesentlich verändert (bis 130 ppm in U1, bis 100 ppm in U2).

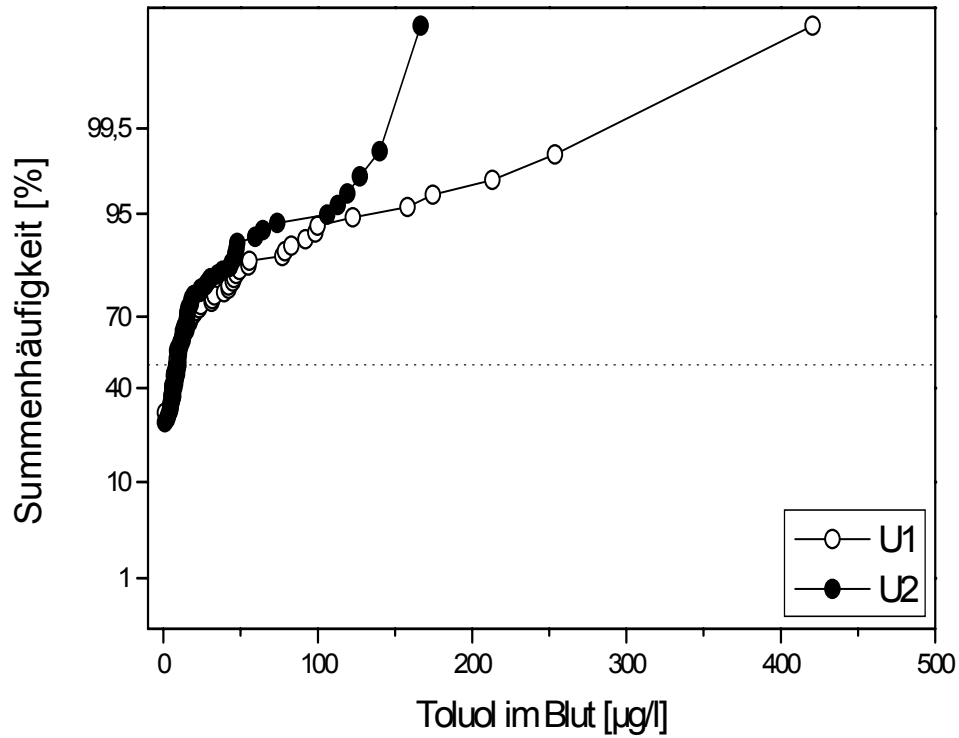
Abbildung 3.9: Relative Summenhäufigkeit der Kohlenwasserstoffgemisch (KWG)-Konzentrationen in der Luft in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.



Die zuvor genannten Ergebnisse bestätigen sich auch bei der Betrachtung der inneren Belastung durch Lösungsmittel (Abbildung 3.10 bis Abbildung 3.13).

Eine Abnahme der Toluolbelastung im Blut kann nicht festgestellt werden (Abbildung 3.10). Die Meßwertkurven überschneiden sich über nahezu den gesamten Wertebereich hinweg. Nur in N = 4 von N = 127 Proben aus U1 wurden höhere Toluol-Konzentrationen als in U2 gefunden.

Abbildung 3.10: Relative Summenhäufigkeit der Toluolkonzentrationen im Blut in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2) (jeweils Schichtende). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.



Die bereits in der statistischen und der graphischen Auswertung der Xylol- und Ethylbenzol-Konzentrationen gefundene tendenzielle Verringerung der Belastung spiegelt sich auch im Blut wider ([Abbildung 3.11](#), [Abbildung 3.12](#)).

Abbildung 3.11: Relative Summenhäufigkeit der Xylokonzentrationen im Blut in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2) (jeweils Schichtende). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.

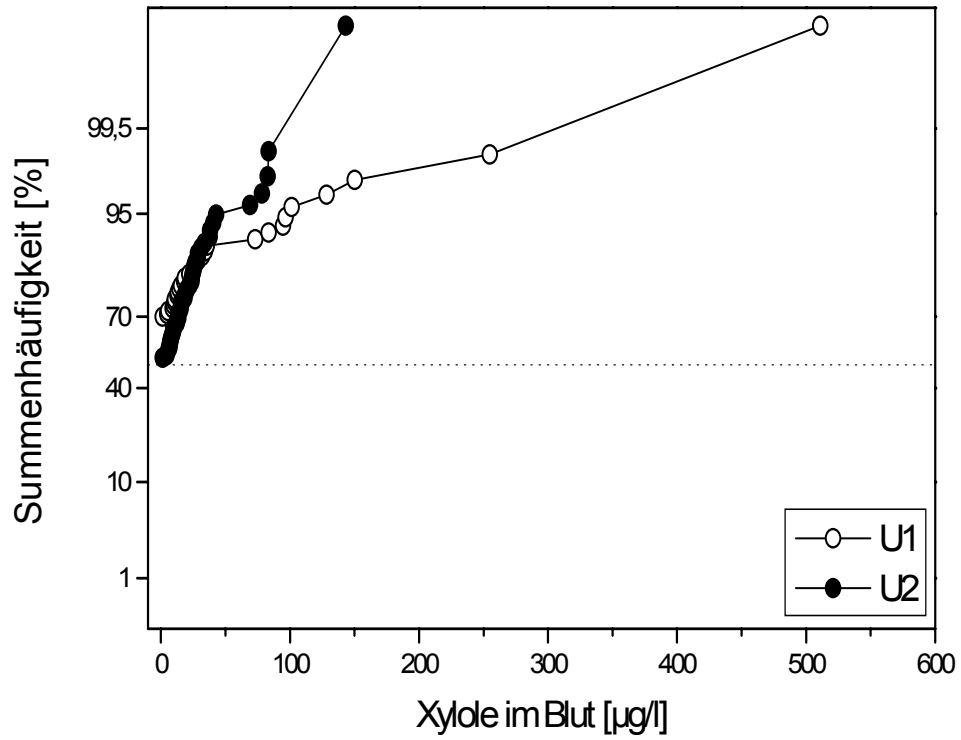
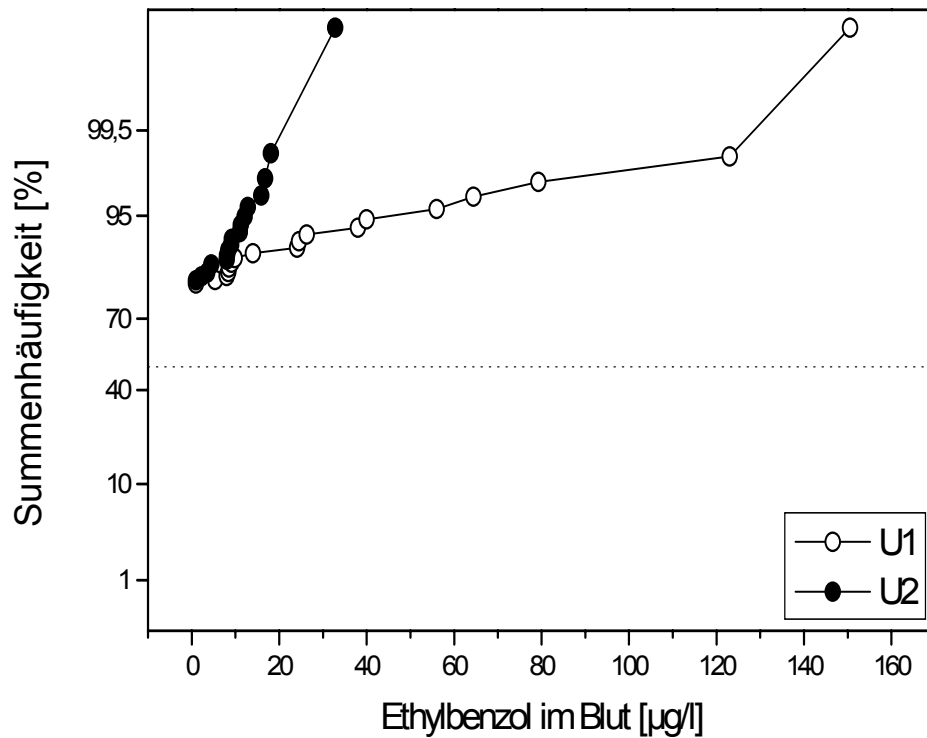


Abbildung 3.12: Relative Summenhäufigkeit der Ethylbenzolkonzentrationen im Blut in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2) (jeweils Schichtende). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.



Eine generelle Erhöhung der Butylacetat-Belastung ist mit den wenigen Meßwerte nicht eindeutig zu belegen. Unterstützt wird diese Einschätzung jedoch durch die Zunahme an Proben mit Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze in U2 ([Abbildung 3.13](#)).

Abbildung 3.13: Relative Summenhäufigkeit der Butylacetatkonzentrationen in der Luft in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2) (jeweils Schichtende). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.

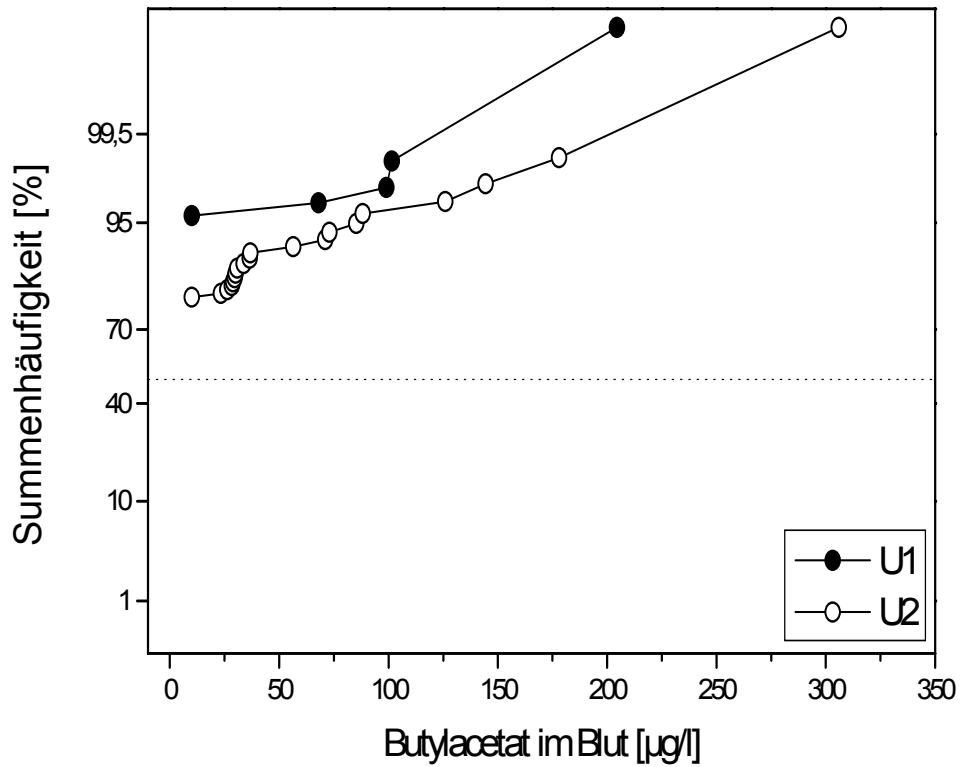
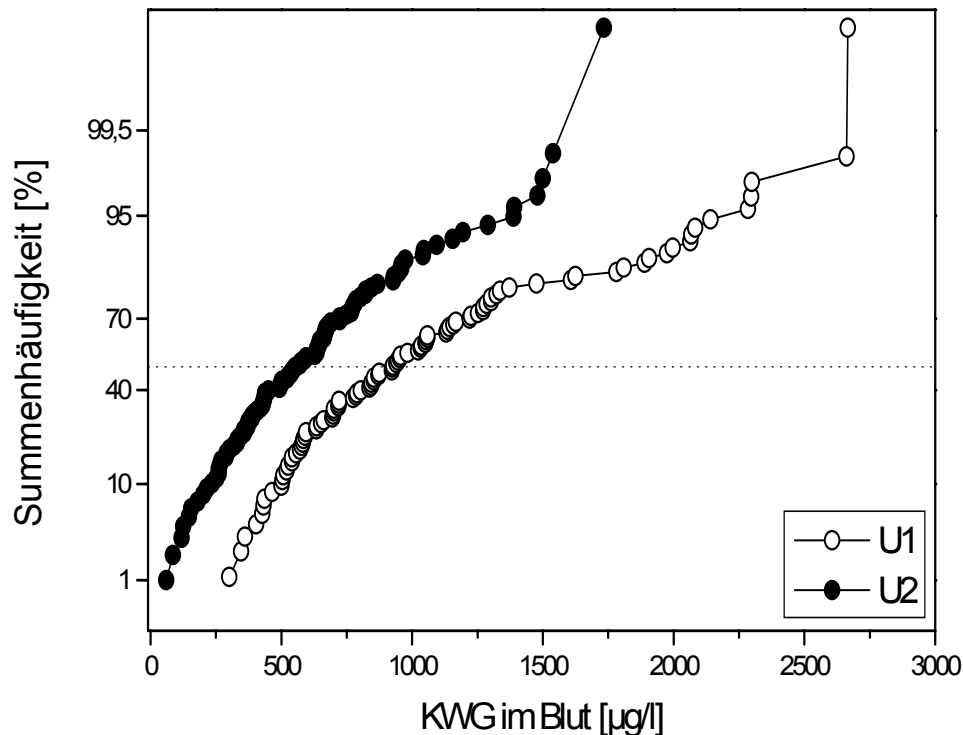


Abbildung 3.14: Relative Summenhäufigkeit der Kohlenwasserstoffgemisch (KWG)-Konzentrationen in der Luft in der Erst- (U1) und Nachuntersuchung (U2). Die gestrichelte Linie gibt das 50. Perzentil an.



Eine Abnahme der Belastung zeigt die graphische Auswertung der Ergebnisse für die Kohlenwasserstoffgemische (Abbildung 3.14). Deutlicher noch als bei der Untersuchung der äußeren Belastung verlaufen beide Meßwertkurven parallel mit einem mittleren Abstand von etwa  $400 \mu\text{g/l}$ . N = 15 der Meßwerte aus U1 (12%) liegen oberhalb des höchsten Meßwertes aus U2.

Die Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die äußere und innere Belastung mit Lösungsmitteln liegt in den beiden Untersuchungszeiträumen U1 und U2 deutlich unterhalb der jeweils verfügbaren aktuell gültigen MAK- und BAT-Werte.
2. Eine generelle Abnahme der Lösungsmittelbelastung zwischen den beiden Untersuchungen kann nur für die Kohlenwasserstoffgemische statistisch belegt werden. Demgegenüber läßt der häufigere Nachweis von Butylacetat in U2 gegenüber U1 auf



eine Zunahme der Verwendung, z.B. durch den Ersatz anderer Lösungsmittel durch Butylacetat, schließen.

## 3.2. Expositionsgruppen und -indizes

### 3.2.1. Aktuelle Lösungsmittelbelastung

Für die Durchführung von statistischen Verfahren wie Korrelation, Regression, t-Tests oder Varianzanalysen wird die Normalverteilung der Daten vorausgesetzt. Da sich die Belastungsmaße in der vorliegenden Studie als logarithmisch verteilt erwiesen haben, werden die Daten ( $SKW_r$  und  $STX_r$ ) transformiert. Die logarithmierten Werte (SKW und STX) werden mit Indizes versehen, der den Zeitpunkt ausdrücken, auf den sich der jeweilige Wert bezieht. Für die aktuelle Belastung durch Kohlenwasserstoffe am Ende der Schicht in der Erstuntersuchung steht somit z. B. der Wert  $SKW_{12}$ .

Die Verteilung der SKW und STX Werte ist in [Tabelle 3.2.1](#) dargestellt.

Tabelle 3.2.1: Verteilung der SKW und STX Werte bei N = 127 Probanden

	$SKW_{12}$	$SKW_{22}$	$STX_{12}$	$STX_{22}$
Mittelwert	6,8	6,2	2,8	2,8
SD	0,5	0,6	1,6	1,3
Median	6,8	6,3	2,9	2,8
Min.	5,7	4,1	0,7	0,7
Max.	7,9	7,5	6,2	5,4

Entsprechend den Ergebnissen im Kapitel Luft- und Biomonitoring nehmen die Kohlenwasserstoffkonzentrationen in der Summenbildung in der Nachuntersuchung signifikant ab (beide  $p < 0,01$ ). Dieser Effekt ist für STX nicht festzustellen. Die Summenwerte der Toluol- und Xylolkonzentrationen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Erst- und Nachuntersuchung ( $p_{\text{BeginN}} = 0,89$ ;  $p_{\text{Ende}} = 0,41$ ).

### 3.2.2. Subchronischer Expositionsindex (SEI)

Die Werte des subchronischen Expositionsindex (SEI) erweisen sich als nicht-normalverteilt. Daher werden die Daten transformiert. Die „logarithmierten“ Daten ( $EI_1$ ,  $EI_2$  und SEI) sind annähernd normalverteilt (siehe Abbildungen im Anhang).

Die Rohwerte und die transformierten Werte der Expositionsindizes werden in Tabelle 3.2.2 dargestellt. Durch die Transformation werden einzelne Werte negativ.

Tabelle 3.2.2: Rohwerte und transformierte Werte der Expositionsindizes (N = 127)

	$EI_{r1}$	$EI_{r2}$	$SEI_r$	$EI_1$	$EI_2$	SEI
Mittelwert	0,27	0,14	0,46	-2,10	-2,98	-1,51
SD	0,44	0,28	0,70	1,32	1,49	1,25
Median	0,14	0,05	0,23	-1,99	-3,11	-1,46
Minimum	0,01	0,01	0,02	-5,59	-5,38	-4,20
Maximum	3,37	2,55	4,5	1,22	0,94	1,51

Der in Kapitel Luft- und Biomonitoring beschriebene Rückgang der Expositionshöhe in der Nachuntersuchung ist auch im Expositionsindex festzustellen. Der Unterschied zwischen  $EI_1$  und  $EI_2$  ist signifikant ( $p < 0,01$ ).

### 3.2.3. Bildung der subchronischen Expositionsgruppen (ESE)

Die Anzahl der Teilnehmer in den einzelnen Einschätzungs-Gruppen der Erst- und Nachuntersuchung sind in Tabelle 3.2.3 dargestellt.

Tabelle 3.2.3: Anzahl der Teilnehmer in den einzelnen Einschätzungs-Gruppen (N = 127)

Einschätzung	0	1	2	3	4	5	6	7
Erstuntersuchung	-	20	35	64	8	-	-	-
Nachuntersuchung	6	8	17	28	41	12	14	1

Da bei der Nachuntersuchung lediglich die Expositionshöhe am aktuellen Arbeitsplatz eingeschätzt wurde und sich bei einigen Probanden Veränderungen ergeben hatten, muß für die Einschätzung der subchronischen Exposition eine neue Gruppeneinteilung vorgenommen werden.

Insgesamt werden N = 5 „ESE-Gruppen“ (Einschätzung der subchronischen Exposition) gebildet. Hierfür wurde die Einschätzung des Arbeitsplatzes aus der Nachuntersuchung als Ausgangsbasis gewählt. Die erste Gruppe (ESE-1) wird aus den Einschätzungen „keine Exposition“, „sehr gering“ und „gering“, ESE-2 aus „etwas unterdurchschnittlich“, ESE-3 aus „durchschnittlich“, ESE-4 aus „etwas überdurchschnittlich“ und ESE-5 aus „hoch“ und „sehr hoch“ gebildet.

Anschließend werden einzelne Probanden, bei denen sich Veränderungen am Arbeitsplatz ergeben hatten, aufgrund einer synoptischen Würdigung aller Angaben in eine der N = 5 ESE-Gruppen eingeteilt.

Die Anzahl und das durchschnittliche Alter der Probanden in den ESE-Gruppen sind aus Tabelle 3.2.4 zu entnehmen.

Tabelle 3.2.4: Anzahl und Alter (in Jahren) der Probanden in den Gruppen der subchronischen Expositionseinschätzung

ESE	1	2	3	4	5
N	26	29	28	23	21
Alter	37,5 ± 12,9	42,3 ± 9,8	35,7 ± 11,2	32,5 ± 11,5	40,0 ± 10,1

Die Zahl der Probanden in den einzelnen Gruppen bewegt sich zwischen N = 21 und N = 29. Damit sind die Gruppen gut vergleichbar.

Im Durchschnitt ist die ESE-2 Gruppe mit 42,3 Jahren älter als die ESE-3 Gruppe mit 35,7 Jahren. Die Varianzanalyse zeigt signifikante Unterschiede im Alter zwischen den Gruppen ( $p = 0,02$ ). Gerichtete Unterschiede lassen sich jedoch nicht feststellen. Die Gruppe mit der niedrigsten Exposition unterscheidet sich nicht signifikant von der Gruppe mit der höchsten Exposition ( $p = 0,41$ ).

Da in die Berechnungen mit dem ESE die Differenzen der Ergebnisse zwischen U2 und U1 eingehen, ist das unterschiedliche Alter nur von untergeordneter Bedeutung. Insbesondere da sich die Extremgruppen nicht unterscheiden, können bei Betrachtung der Untersuchungsergebnisse unter Berücksichtigung des ESE Alterseffekte vernachlässigt werden.

### **3.2.4. Dauer der chronischen Exposition**

Die durchschnittliche Dauer der beruflichen LM-Exposition wird von den Probanden mit durchschnittlich  $14,6 \pm 12,1$  Jahren angegeben. Dabei reicht die Zeitspanne von einem Monat bis zu 50 Jahren.

Insgesamt sind N = 56 Probanden weniger als 10 Jahre und N = 36 Probanden länger als 20 Jahre LM-exponiert. Das Durchschnittsalter ist mit  $31 \pm 9$  Jahren in der kurz exponierten Gruppe signifikant geringer als mit  $50 \pm 8$  Jahre in der lang exponierten Gruppe ( $p < 0,01$ ).

Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Alter und der Dauer der chronischen LM-Exposition beträgt  $r = 0,77$  ( $p < 0,01$ ).

Sowohl bei Korrelationsberechnungen als auch in t-Tests ist somit darauf zu achten, daß die zusammen mit der Dauer der LM-Exposition untersuchten Variablen altersunabhängig oder altersstandardisiert sind.

### **3.2.5. Einschätzung der chronischen Exposition (ECE)**

Für die Berechnungen zur Höhe der chronischen Exposition wurde das Kollektiv in drei ECE-Gruppen aufgeteilt. Die Probanden verteilen sich in ECE-1 und ECE-3 je  $N = 36$  und in ECE-2  $N = 55$ .

Im folgenden werden die Gruppen auf ihre Vergleichbarkeit hin überprüft. Von besonderer Bedeutung hierfür ist die Dauer der beruflichen Tätigkeit mit Lösungsmitteln.

In Tabelle 3.2.5 werden weiterhin das Alter, die Schulbildung und der Beruf betrachtet. Da insbesondere der Vergleich zwischen den niedrig (ECE 1) und hoch (ECE 3) Exponierten von Interesse ist, wird die t-Test bzw.  $\chi^2$ -Test Unterschiedswahrscheinlichkeit für diese beiden Gruppen mit angegeben.

Tabelle 3.2.5: Dauer der beruflichen Tätigkeit mit Lösungsmitteln, Alter, Schulbildung und Beruf der ECE-Gruppen (N = 127).

	ECE 1 N = 36	ECE 2 N = 55	ECE 3 N = 36	p <sub>1/3</sub>
Dauer der beruflichen LM-Exposition (in Jahren)	17 ± 15	14 ± 10	13 ± 12	0,18
Alter (in Jahren)	39 ± 13	33 ± 10	37 ± 11	0,55
Anzahl der Schuljahre	9,5 ± 1,7	9,2 ± 1,0	9,1 ± 1,0	0,25
Schulabschluß (Anzahl):				
Keiner	1	0	1	
Hauptschule	27	42	28	0,80
Realschule	4	12	5	
Abitur	4	1	2	
Beruf (Anzahl):				
Lackierer, Lackherstellung	14	28	19	0,01*
Drucker	4	22	14	
Sonstige	18	5	3	

Signifikante Unterschiede zwischen ECE 1 und ECE 3 finden sich lediglich bei den Berufsgruppen. Dieses Ergebnis war aufgrund der unterschiedlichen Lösungsmittel-expositionen in verschiedenen Berufen zu erwarten.

Da sich jedoch weder die Dauer der Exposition, noch das Alter und die Schulbildung in diesen Gruppen signifikant unterscheiden, ist eine relativ gute Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Bei Berechnungen mit altersabhängigen Variablen wird dennoch eine Altersstandardisierung vorgenommen, bevor die Gruppen miteinander verglichen werden.

Auch die Probanden der Gruppe ECE 2 scheinen vergleichbar mit den anderen beiden Gruppen zu sein. Sie unterscheiden sich nicht in der Dauer der beruflichen Exposition

und in der Schulbildung. Auch im Alter ( $p=0,07$ ) und den Berufsgruppen ( $p=0,65$ ) unterscheiden sie sich nicht signifikant von ECE 3.

Die Probanden von ECE 1 sind jedoch im Mittel älter ( $p=0,02$ ) und in anderen Berufen tätig ( $p=0,01$ ) als die Teilnehmer aus ECE 2. Daher ist insbesondere beim Einbezug der ECE-2 Gruppe auf eine Altersstandardisierung zu achten.

Für die Berechnungen bezüglich der chronischen Exposition gegenüber Lösungsmitteln wird vor allem ein Vergleich der beiden Extremgruppen ECE 1 und ECE 3 herangezogen.

### **3.2.6. Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung (CEE)**

Wie in Kapitel 2.2.4.8. beschrieben, werden  $N = 65$  Probanden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da sie nicht im vorgegebenen Zeitraum nachuntersucht wurden. Sie werden im folgenden als „Nicht-Nachuntersuchte“ bezeichnet.

In einer weiteren Daten-Analyse werden wichtige Parameter der  $N = 127$  und  $N = 65$  Probanden wie Alter, Expositionsmaße und neuropsychologische Untersuchungsergebnisse in einer methodisch vereinfachten Auswertung untersucht. In die Berechnungen basierend auf der Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung (CEE), werden daher die Ergebnisse von  $N = 192$  Probanden einbezogen.

Entsprechend der Einschätzung der chronischen Exposition (ECE) für die  $N = 127$  Probanden werden alle  $N = 192$  Teilnehmer gemäß der Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung (CEE) in folgende zwei Gruppen eingeteilt:

CEE-1:  $N = 93$  Teilnehmer

und

CEE-2:  $N = 99$  Teilnehmer.



### 3.3. Anamnese

#### 3.3.1. Sozialanamnese und Berufsvorgeschichte

Auf die Erfassung der gesamten Familienanamnese und des Familienstandes der Studienteilnehmer wird aus Zeitgründen verzichtet. Hinsichtlich des sozialen Status des untersuchten Kollektives in den Betrieben sind keine gravierenden Unterschiede zu erwarten.

Da aus der Berufsvorgeschichte wichtige Faktoren für die Beurteilung der Expositionszeiträume ableitbar sind, sind wesentliche anamnestiche Angaben bereits in der Expositionsbeurteilung aufgeführt.

Des Weiteren wurden standardisierte Fragen zur Berufsausbildung bei der Erstuntersuchung gestellt. Die hierzu gemachten Angaben sind Tabelle 3.3.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.3.1: Berufsausbildung des Kollektives zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Angaben in %)

Berufsausbildung	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
ohne Berufsausbildung	6%	11%	2%	6%
angefangene Lehre	6%	6%	7%	6%
Lehre	60%	39%	65%	72%
angefangene Meisterausbildung	4%	6%	5%	0%
Meisterausbildung	21%	31%	20%	14%
(Fach-) Hochschule	3%	8%	0%	3%

Das Kollektiv setzt sich in allen drei ECE-Expositionsgruppen überwiegend aus Probanden mit einer abgeschlossenen Lehre zusammen. Beim Vergleich der Gruppen fällt auf, daß in der ECE-1 Gruppe am häufigsten mit 11% keine Berufsausbildung besteht. Gleichfalls wird in dieser Gruppe mit 31% eine Meisterausbildung/(Fach-) Hochschul- ausbildung zumeist angegeben.

Die Unterschiede in den drei Gruppen erscheinen plausibel, wenn man berücksichtigt, daß höher qualifizierte Arbeitnehmer wie Meister aufgrund ihres Tätigkeitsprofils vermutlich einer geringeren Lösungsmittel-Exposition unterliegen.

Angaben zu den Berufsausbildungen bzw. erlernten Berufen sind vielfältig. Sie reichen von Kraftfahrzeugmechanikern, Lackierern zu nicht Lösungsmittel-exponierenden Berufen wie Metzger. Diese Heterogenität bezüglich der Berufsvorgeschichte gilt für alle Firmen, die an der Studie teilnahmen. Die Berufsvorgeschichte ist im Einzelfall charakterisiert durch zahlreiche unterschiedliche Tätigkeiten und erlaubt keine weitere Abschätzung einer spezifischen Exposition gegenüber einzelnen Arbeitsstoffen. Eine weitere statistische Analyse allein aufgrund der Berufsangabe erfolgt daher nicht.

Die vorangegangenen beruflichen Tätigkeiten unterscheiden sich wegen der Heterogenität sowohl hinsichtlich der Qualität als auch der Quantität in den hiermit verbundenen Gefahrstoffbelastungen. Prinzipiell können andere Expositionen gegenüber potentiell neurotoxischen Fremdstoffen bei den weiteren Auswertungen von Bedeutung sein.

Um dennoch bewerten zu können, ob konkurrierende Effekte durch einen früheren jemals stattgehabten Kontakt zu Gefahrstoffen am Arbeitsplatz oder im Umweltbereich zu erwarten sind, wurde bei der Nachuntersuchung die nachfolgend dargestellte ausführliche Befragung speziell zu diesem Themenkomplex durchgeführt.

#### ***3.3.1.1. Umgang mit anderen Chemikalien***

Das Ausmaß des Umganges mit jeder Chemikalie wurde mit einer Zahl von 1-6 nach folgender Einstufung semiquantitativ bewertet:

- 1 = nie
- 2 = selten
- 3 = über Monate regelmäßig
- 4 = jahrelang unregelmäßig
- 5 = jahrelang regelmäßig
- 6 = über 10 Jahre regelmäßig

Aus diesen Bewertungen läßt sich ein individueller Summen-Index bilden. Da dieser Index ein Maß besonders für die chronische Exposition gegenüber anderen potentiell neurotoxischen Substanzen darstellt, wird er nur für die Gruppeneinteilung nach dem chronischen Expositionsmaß ECE berechnet.

In Tabelle 3.3.2 erfolgt eine Darstellung der Gruppenunterschiede hinsichtlich dieses Expositionsmaßes für die verschiedenen Gefahrstoffe zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Dadurch können alle jemals vorhandenen Expositionen erfaßt werden. Obwohl es sich nur um semiquantitative Werte handelt, werden Mittelwerte berechnet. Sie sollen lediglich als Anhaltspunkt für das Ausmaß des Umgangs mit neurotoxischen Substanzen dienen.

Tabelle 3.3.2: Gruppenmittelwerte des allgemeinen Chemikalien-Expositionsindex in bezug auf verschiedene neurotoxische Chemikalien gemäß dem ECE (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung).

Chemikalie	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
Quecksilber	1,1 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,2
Thallium	1,1 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,0
Mangan	1,0 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
Methanol	1,3 $\pm$ 0,9	1,2 $\pm$ 0,8	1,2 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 1,4
Trichlorethylen	1,2 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 1,0
Schwefelwasserstoff	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
Schwefelkohlenstoff	1,0 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,2
Kohlenmonoxid	1,4 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,9	1,4 $\pm$ 0,8	1,2 $\pm$ 0,4
Pflanzenschutzmittel	1,3 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 1,0
Schwermetalle	1,1 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,6
Andere neurotoxische Substanzen	1,1 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,7

Im Gesamtkollektiv findet sich kein Mittelwert über 1,4. Nur in Einzelfällen wird von einem Kontakt zu weiteren neurotoxischen Substanzen berichtet.

Zur besseren Abschätzung der Relevanz dieser umfangreichen anamnestischen Angaben, insbesondere im Hinblick auf die während der Exploration gemachten vollständigen Ausführungen, wurde vom Untersucher eine Einschätzung nach der Befragung vorgenommen. Sämtliche in diesem Zusammenhang gemachten Angaben konnten nicht dokumentiert werden. Zu beurteilen war in erster Linie, ob zentralnervöse Effekte aufgrund der Belastung mit anderen Chemikalien zu erwarten sind.

Folgende Bewertung wurde hierbei zugrunde gelegt:

- 1=nein
- 2=wahrscheinlich nicht
- 3=vielleicht
- 4=wahrscheinlich
- 5=ja

Die Einschätzung des Untersuchers hinsichtlich der zentralnervösen Effekte ist in Tabelle 3.3.3 aufgeführt.

Tabelle 3.3.3: Einschätzung des Untersuchers hinsichtlich zentralnervöser Effekte durch verschiedene jemals stattgefundenene neurotoxische Chemikalienexpositionen (Angaben in %).

Einschätzungsergebnis	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
nein	65%	64%	71%	58%
wahrscheinlich nicht	28%	22%	25%	39%
vielleicht	5%	8%	4%	3%
wahrscheinlich	0%	0%	0%	0%
ja	2%	6%	0%	0%

Wesentliche Gruppenunterschiede in der niedrig und hoch exponierten Gruppe sind nicht gegeben. Zwar wird in der am niedrigsten exponierten Gruppe ECE-1 in 6% der Fälle ein Einfluß erwartet, dieses Ergebnis zeigt jedoch, daß Lösungsmittel-Effekte eher unterschätzt werden.

Somit ist ein Einfluß auf die wesentlichen zu untersuchenden Zielgrößen durch andere prinzipiell neurotoxische Expositionen nicht zu erwarten. Auch aufgrund der anamnestischen Angaben ist nicht von einer regelmäßigen konkurrierenden Exposition gegenüber anderen Chemikalien in der Berufsanamnese auszugehen.

### ***3.3.1.2. Arbeitsplatzbezogene Beschwerden***

Es erfolgte eine Befragung der Probanden bei der Erstuntersuchung, ob jemals vor der Untersuchung arbeitsplatzbezogen präanarkotische Symptome in Form von Trunkenheit aufgetreten sind. Auf die Einschränkungen in der Beurteilung dieser so erhaltenen Angaben zur Abschätzung der Lösungsmittel-Exposition im Rahmen der Studie wurde bereits hingewiesen. Eine weitere Beurteilung erfolgt daher an dieser Stelle nicht.

Bei der Nachuntersuchung wurden keine Unterschiede in der Beantwortung dieser Frage in Abhängigkeit zur Einteilung nach dem ECE gefunden.

In der weiteren Expositionsabschätzung wurde auch versucht, über die betriebsärztlichen Aufzeichnungen Anhaltspunkte hierzu zu erhalten.

### ***3.3.1.3. Betriebsärztliche Untersuchungen in der Vergangenheit***

Nur bei einzelnen Probanden wurden in der Vergangenheit arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt. Daher können Angaben der Teilnehmer, ob ihres Wissens nach im Rahmen solcher Untersuchungen auffällige Befunde erhoben wurden, nicht konsistent erfaßt und ausgewertet werden. Sofern Befunde vorlagen, werden sie in der Anamneseerhebung und in den körperlichen Untersuchungsbefunden berücksichtigt. Dieses Vorgehen wurde bereits im Studienantrag vorgeschlagen.

Wegen fehlender Aufzeichnungen und Vorbefunde mußte anamnestisch in jedem Fall auch eine ausführliche Krankheitsvorgeschichte erhoben werden.

## **3.3.2. Krankheitsvorgeschichte**

Bei den geschilderten Operationen handelte es sich in der Regel um vergleichsweise gering belastende Eingriffe wie Tonsillektomie, Appendektomie oder Arthroscopien, so daß hieraus keine relevanten Einflüsse zu vermuten sind. Dennoch werden sie in den Untersuchereinschätzungen berücksichtigt.

Im Rahmen der Krankheitsvorgeschichte wurde außerdem speziell eine Anamnese zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen im Betrieb durchgeführt. Im Hin-

blick auf das Zielorgan "Nervensystem" ist mit Wechselwirkungen infolge früher durchgemachter neurologischer bzw. psychiatrischer Erkrankungen zu rechnen.

Die Angaben zu den Erkrankungen der einzelnen Organsysteme im Bereich des zentralen Nervensystems, die bei der Erstuntersuchung angegeben wurden, sind in Tabelle 3.3.4 aufgeführt.

Tabelle 3.3.4: Anamnestisch angegebene Erkrankungen im Bereich des zentralen Nervensystems bei der Erstuntersuchung (Angaben in %).

Erkrankungen	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
Schädelverletzung oder Gehirnerschütterung mit Bewußtlosigkeit	11%	14%	11%	4%
Sonstige Erkrankung des Nervensystems (einschließlich psychiatrischer Erkrankungen)	13%	22%	7%	11%
Erkrankungen der Ohren	21%	14%	18%	31%
Erkrankungen der Augen	38%	39%	35%	44%

Bei den hier erhobenen Erkrankungen des Nervensystems handelt es sich nicht um schwerwiegende Erkrankungen. Diese hätten bereits zu Ausschluß geführt. Es fällt auf, daß allgemeine Erkrankungen des gesamten Nervensystems etwas häufiger in der nach dem ECE niedrig eingestuften Gruppe bestehen, während Erkrankungen einzelner Sinnesorgane häufiger in der höher exponierten Gruppe auftauchen.

Bei den angegebenen Erkrankungen der Ohren und Augen handelte es sich jedoch in der Regel nicht um eine primäre Beteiligung des Nervensystems. Vielmehr wurden im Bereich der Ohren entzündliche und im Bereich der Augen altersabhängige Störungen bzw. Erkrankungen angegeben. Eine Einstufung im Sinne einer Erkrankung war nicht in jedem Fall zweifelsfrei möglich.

Die genannten Störungen und Erkrankungen einzelner Sinnesorgane können jedoch einen Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse, beispielsweise in der Bearbeitung der optischen Reizdarbietung in der Reaktionszeitmessung haben.

Da in den verschiedenen Expositionsgruppen solche Unterschiede insbesondere im Bereich der Augen nicht bedeutsam vorliegen, ist ein Einfluß auf die weiteren neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse unter diesem Aspekt auch nicht zu vermuten.

Erfaßt wurde auch, ob der Proband Brillen- oder Kontaktlinsenträger ist. In bezug auf Sehstörungen ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß darauf geachtet wurde, daß Probanden mit Sehfehlern ihre Brille zum Untersuchungszeitpunkt trugen. Gegebenenfalls wurden die Probanden gebeten, ihre Sehhilfen vor der Untersuchung noch zu holen.

Sämtliche Vorerkrankungen der verschiedenen weiteren Organsysteme individuell zu zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten darzustellen, wäre aufwendig und dennoch in der deskriptiven Darstellungsform relativ wenig aussagefähig. Daher wird eine andere effizientere Auswertungsstrategie gewählt.

Nachdem alle früheren, während des Untersuchungszeitraumes aufgetretenen Erkrankungen und aktuellen Beschwerden und Erkrankungen bei der Erst- und Nachuntersuchung erfaßt wurden, erfolgte durch die ärztlichen Untersucher bereits zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt eine Beurteilung hinsichtlich einer möglichen zentralnervösen Beeinflussung auf die Untersuchungsergebnisse.

Zu diesem Zeitpunkt war dem Untersucher noch nicht bekannt, in welche Expositionsgruppe der Proband eingeteilt wurde. Die konkurrierenden Vorerkrankungen können in der Ergebnisbewertung daher zusammenfassend dargestellt werden.

Diese Ergebnisse der Untersucherbeurteilungen bei der Erstuntersuchung sind in Tabelle 3.3.5 dargestellt. Beurteilt wurde nach den Kriterien:



0 = unwahrscheinlich,

1 = möglich,

2 = wahrscheinlich.

Tabelle 3.3.5: Beurteilung der angegebenen Erkrankungen auf die Funktion des zentralen Nervensystems bei der Erstuntersuchung (Angaben in %).

Beeinflussung	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
unwahrscheinlich	84%	83%	85%	85%
möglich	13%	11%	13%	12%
wahrscheinlich	3%	6%	2%	3%

Tendenziell ergeben sich keine Unterschiede in den Expositionsgruppen. Zu etwa 84% ist in allen Gruppen von keiner Beeinflussung auszugehen. Krankheiten mit möglicher Beeinflussung auf die Funktionen des zentralen Nervensystems werden in allen Expositionsgruppen etwa in gleichem Ausmaß bei der Erstuntersuchung genannt. Allenfalls werden auch unter diesem Aspekt mögliche Lösungsmittel-Effekte in der weiteren Auswertung unterschätzt.

Häufig werden im Gesamtkollektiv (GK) Erkrankungen des Bewegungsapparates und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B.: Bluthochdruck) genannt. Die Prävalenz dieser Erkrankungen im vorliegenden Kollektiv ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung jedoch nicht auffällig.

Schließlich wurden bei der Nachuntersuchung auch die Erkrankungen, Unfälle und Operationen erfaßt, die zwischen der Erst- und Nachuntersuchung auftraten. Da für diesen Expositionszeitraum insbesondere die subchronische Belastung von Bedeutung ist, werden die Gruppen nach dem ESE eingeteilt.

Im Anschluß an die Zwischenanamneseerhebung wurde vor Ort von dem jeweiligen Untersucher eine Einschätzung in eine von 5 Kategorien vorgenommen, ob und ggf. mit

welcher Wahrscheinlichkeit aufgrund der gemachten Angaben ein Einfluß auf die Untersuchung des Nervensystems zu erwarten ist. Eingeteilt wurde in die Kategorien „nein - wahrscheinlich nicht - möglich - wahrscheinlich - ja.“

Hierbei wurden nicht nur neu aufgetretene neurologische und psychiatrische Erkrankungen berücksichtigt, sondern auch psychische Faktoren in Form von Lebensereignissen wie Scheidung, Todesfall in der Familie usw.. Von internistischer Seite wurde insbesondere nach relevanten Erkrankungen wie Infektionen, Diabetes mellitus, Schilddrüsen-, Leber- und Nierenerkrankungen sowie nach Bluterkrankungen gefragt.

Diese ärztlichen Einschätzungen dienten auch zur Definition von Ausschlußkriterien eines Studienteilnehmers. Wurde ein Einfluß auf das Nervensystem in dieser Einschätzung mit „Ja“ beurteilt, erfolgte - wie bereits ausgeführt - ein Ausschluß für die Auswertung.

In Tabelle 3.3.6 sind die Einschätzungen bezüglich des Einflusses der Krankheitsvorgeschichte im Zweijahreszeitraum auf die Untersuchung wiedergegeben.

Tabelle 3.3.6: Einschätzungen des Untersuchers, ob aufgrund der Krankheitsvorgeschichte im Zweijahreszeitraum ein Einfluß auf die Untersuchung des Nervensystems bei der Nachuntersuchung zu erwarten ist (Angaben in %)

Einschätzung	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21
nein	62%	65%	62%	75%	65%	38%
wahrscheinlich nicht	22%	23%	17%	11%	17%	48%
möglich	9%	4%	7%	14%	9%	10%
wahrscheinlich	7%	8%	14%	0%	9%	5%
ja	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Nach Einschätzung der untersuchenden Ärzte war in allen Expositionsgruppen nur in wenigen Einzelfällen des bereinigten Gesamtkollektivs ein Einfluß auf die Untersuchung des Nervensystems bei der Nachuntersuchung infolge zwischenzeitlich aufgetre-

tener Erkrankungen zu erwarten. Bei der überwiegenden Zahl wird eingeschätzt, daß kein Einfluß besteht oder dieser zumindest nicht wahrscheinlich ist.

Die Prävalenz ist mit 5% wahrscheinlich relevanter neu aufgetretener Störungen in der am höchsten exponierten Gruppe geringfügig niedriger als in der am niedrigsten exponierten Gruppe mit 8%. Durch diese Ergebnisse wird belegt, daß infolge von Vorerkrankung auch bei der Nachuntersuchung von keinen Verzerrungen durch konkurrierende Erkrankungen auszugehen ist.

Wesentliche Gruppenunterschiede ergeben sich bei dem beurteilten Einfluß der bekannten Vorerkrankungen sowohl bei der Erst- als auch bei der Nachuntersuchung somit nicht. Das Ergebnis ist auch zu erwarten, da ein Ausschluß einzelner Probanden berücksichtigt werden muß. Außerdem wurden ausschließlich arbeitsfähige Probanden untersucht.

In der weiteren Beurteilung ist auf die aktuellen Angaben der Teilnehmer näher einzugehen.

#### ***3.3.2.1. Fragen nach aktuell bestehenden spezifischen Beschwerden***

In Tabelle 3.3.7 erfolgt eine Darstellung der zum zweiten Untersuchungszeitpunkt vorliegenden Beschwerdeangaben. Gefragt wurde insbesondere nach sensiblen und motorischen Störungen.

Anschließend wurde festgestellt, ob sich der Proband in nervenärztlicher Behandlung im 2-Jahreszeitraum befand, schwere Gehirnerschütterungen mit Bewußtlosigkeit erlitt oder beeinflussende psychische Faktoren in Form von „Lebensereignissen“ bestanden.

Tabelle 3.3.7: Prozentuale Angaben über spezifische Beschwerden, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung vorlagen und Angaben zu nervenärztlichen Interventionen.

	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 21
Neurologische Symptome vorhanden	10%	8%	10%	11%	4%	19%
Zwischenzeitliche nervenärztliche Behandlung	2%	8%	3%	0%	0%	0%
Gehirnerschütterung mit Bewußtlosigkeit	1%	0%	3%	0%	0%	0%
psychische Faktoren von Bedeutung	33%	35%	45%	25%	30%	29%

Zwar werden in der höchsten Expositionsgruppe ESE-5 am häufigsten in 19% der Fälle sensible und motorische Beschwerden angegeben, jedoch sind diese Angaben nicht konsistent in Abhängigkeit zur Exposition in den anderen Gruppen feststellbar.

Wesentliche Gruppenunterschiede finden sich in der Tabellendarstellung im Hinblick auf eine nervenärztliche Intervention nicht. Gegen einen Lösungsmittel-Effekt spricht auch, daß in den drei höher belasteten Gruppen keine nervenärztlichen Untersuchungen im 2-Jahresintervall stattgefunden haben.

Auch bei schwereren Gehirnerschütterungen und psychischen Faktoren finden sich keine bedeutsamen Unterschiede. Auffällig ist aber, daß in allen Gruppen relativ oft das Vorliegen von schwerwiegenderen psychischen Einflußfaktoren in Form von Lebensereignissen angegeben wird.

Speziell wurde in der Nachuntersuchung - wie in Tabelle 3.3.8 dargestellt - nach Geruchs- und Geschmacksstörungen, Erkrankungen der Ohren und Augen gefragt. Hieraus könnten sich neben der Bedeutung für die Testdurchführung eventuell gleichfalls Hin-

weise auf die bekanntermaßen vorhandene irritative Wirkung der organischen Lösungsmittel ergeben.

Tabelle 3.3.8: Angaben über spezifische gesundheitliche Störungen im Bereich der Hirnnerven (Angaben in %).

über Wochen (lang- fristig) aufgetretene Störungen oder Er- krankungen	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21
Geruch	5%	0%	7%	0%	4%	14%
Geschmack	1%	0%	3%	0%	0%	0%
Ohren	9%	8%	7%	7%	4%	24%
Augen	6%	15%	3%	0%	4%	5%

Im Vergleich zu dem gesamten Kollektiv werden relativ häufig in der Gruppe ESE-5 Störungen des Geruches und des Gehörs angegeben. Dennoch zeigen sich wesentliche tendenzielle Gruppenunterschiede, die auf Dosis-Effekt-Beziehungen hinweisen könnten, nicht.

Zur gesamten Berufs- und Krankheitsanamnese ist festzuhalten, daß keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Expositions-Gruppen hinsichtlich der Krankheitsvorgeschichte vorliegen.

Wesentliche Erkrankungen waren zuvor als Ausschlußkriterium definiert worden, so daß dieses Ergebnis in Übereinstimmung mit der Erwartung steht.

Wegen der hohen Bedeutung der Confoundervariablen, die sich aus der Genußmittelanamnese eruieren lassen, wird auf einzelne diesbezügliche Aspekte gesondert eingegangen.

### 3.3.2.2. *Alkoholanamnese*

Um den Alkoholkonsum möglichst valide zu erfassen, wurde in der Auswertung zunächst überprüft, inwiefern die Angaben bei der Erst- und Nachuntersuchung miteinander korrelieren. Hierbei findet sich ein signifikanter Korrelationskoeffizient von  $r=0,6$  ( $p<0,01$ ). Hieraus kann abgeleitet werden, daß die zum Alkoholkonsum gemachten Angaben bei der Erst- und Nachuntersuchung nicht zufällig gemacht wurden.

Im weiteren kann zur Validitätsprüfung dieser Angaben der als durchschnittlich angegebene Alkoholkonsum mit der angegebenen Menge in vergleichbaren Studienkollektiven verglichen werden. Daher werden zunächst die Angaben der Studienteilnehmer zum durchschnittlichen Alkoholkonsum pro Woche in [Tabelle 3.3.9](#) aufgeführt.

Tabelle 3.3.9: Angaben zum wöchentlichen Alkoholkonsum bei der Erstuntersuchung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	GK	ECE-1	ECE-2	ECE-3	$p_{1/3}$
	N = 127	N = 36	N = 55	N = 36	
Durchschnittlicher Alkoholkonsum pro Woche (in g)	121,6 $\pm 127,6$	89,1 $\pm 101,7$	128,8 $\pm 127,5$	143,0 $\pm 146,7$	0,07

Mit zunehmend höherer chronischer Exposition wird tendenziell ein höherer Ethanolkonsum angegeben. Der durchschnittliche Alkoholkonsum in der Gruppe ECE-3 liegt mit ca. 140 g Alkohol pro Woche höher als in der Gruppe ECE-1 mit ca. 89 g. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergibt sich in diesen beiden Gruppen jedoch nicht. Ein für die Auswertung bedeutsamer Unterschied kann daher nicht festgestellt werden.

Hinsichtlich der Wirkung des Alkohols auf kognitive Leistungsparameter bei moderatem Alkoholkonsum ist festzustellen, daß für Männer - im Gegensatz zu hier nicht untersuchten Frauen - keine Beeinflussung auf neuropsychologische Testverfahren zu erwarten ist (Dufouil et al. 1997). In dieser Studie wurden z.T. gleiche Untersuchungsverfahren wie in der ANES-Studie verwendet, so daß infolge des o.g. moderaten Alkoholkonsumes keine Verzerrungen zu erwarten sind.

Der angegebene wöchentliche Alkoholkonsum bei der Erstuntersuchung entspricht auch in etwa dem Konsum, wie er in einer anderen Feldstudie mit ca. 130 g Alkohol pro Woche gefunden wurde (Dietz et al. 1997c).

Zum Vergleich der konsumierten Alkoholmenge werden die Angaben bei der Nachuntersuchung gemäß der subchronischen Expositionseinteilung in Tabelle 3.3.10 dargestellt.

Tabelle 3.3.10: Angaben zum durchschnittlichen Alkoholkonsum pro Woche bei der Nachuntersuchung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	p <sub>1/5</sub>
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 21	
Durchschnittlicher Alkoholkonsum pro Woche (in Gramm)	128,8 $\pm$ 120,5	87,5 $\pm$ 100,5	166,0 $\pm$ 143,5	134,4 $\pm$ 130,7	123,9 $\pm$ 90,0	127,0 $\pm$ 117,9	0,23

Zwar wird in der Gruppe mit der geringsten LM-Exposition am wenigsten Alkohol getrunken. Ein gerichteter Trend - wie bei der Einteilung in die drei Expositionsgruppen ECE in der Erstuntersuchung - ergibt sich aber nicht.

Abgesehen von dem durchschnittlichen Alkoholkonsum in der ESE-2 Gruppe mit 166g ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede im mittleren wöchentlichen Alkoholkonsum zwischen der Erst- und Nachuntersuchung in Abhängigkeit zur Exposition, der bis maximal ca. 130 Gramm reicht.

In späteren Berechnungen erfolgen aufgrund der Bedeutung des Alkoholkonsums und da sich tendenziell abzeichnet, daß die höher Exponierten mehr Alkohol trinken, weitere statistische Berechnungen (Kovarianzanalysen).

Zur Beurteilung einer möglichen Beeinflussung des Alkoholkonsums auf die akutellen Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung sind die Angaben zum Alkoholkonsum während der letzten zwei Tage von Bedeutung.

Diese Angaben wurden ebenfalls erfaßt, ein Ausschluß von Probanden mit möglicherweise bestehendem Einfluß auf die aktuellen Untersuchungen erfolgte bereits anhand der Biomonitoring-Ergebnisse (siehe Kapitel 2.2.4. Ein- und Ausschlußkriterien).

Diese Angaben sind insofern von Bedeutung, da an den Untersuchungstagen (Montag) häufig angegeben wurde, daß am Wochenende zuvor „ausnahmsweise“ mehr Alkohol als üblich getrunken worden sei.

In den letzten zwei Tagen Alkohol konsumiert zu haben, gaben bei der Erstuntersuchung insgesamt 49% der Probanden an. Der hohe Prozentsatz ist aus besagtem Grund verständlich.

In Tabelle 3.3.11 wird die angegebene zuletzt konsumierte Alkoholmenge in g in den einzelnen Expositionsgruppen ECE aufgezeigt.

Tabelle 3.3.11: Angaben zum Alkoholkonsum am Tag und Vortag der Erstuntersuchung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	GK	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
	N = 127	N = 36	N = 55	N = 36	
Durchschnittlicher Alkoholkonsum in den letzten 2 Tagen (in g)	24,6 $\pm$ 36,6	22,3 $\pm$ 34,0	23,7 $\pm$ 40,4	28,3 $\pm$ 33,4	0,5

Zwar wird tendenziell mit höherer Exposition auch angegeben, mehr Alkohol in den letzten 2 Tagen getrunken zu haben, jedoch sind die Unterschiede gering und nicht signifikant. Ein unterschiedlicher Einfluß auf die neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse durch den zuletzt konsumierten Alkohol ist daher bei der Erstuntersuchung nicht zu erwarten.

Die im gleichen Kontext stehenden Ergebnisse bei der Nachuntersuchung sind gemäß ESE in Tabelle 3.3.12 dargestellt.



Tabelle 3.3.12: Angaben zum durchschnittlichen Alkoholkonsum am Tag und Vortag bei der Nachuntersuchung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	p <sub>1/5</sub>
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 21	
Durchschnittlicher Alkoholkonsum der letzten 2 Tage (in Gramm)	28,9 $\pm$ 47,7	22,9 $\pm$ 33,5	39,0, $\pm$ 53,3	14,8 $\pm$ 19,5	39,6 $\pm$ 76,8	31,0 $\pm$ 36,7	0,4

Ein gerichteter Trend ist nicht ersichtlich. Somit sind in den jeweiligen Expositionsguppen keine akuten Alkoholeffekte zu erwarten. Eine zusätzliche Einschätzung in Verbindung mit der Medikamentenanamnese erfolgte zusätzlich durch die Untersucher (siehe Medikamentenanamnese).

### 3.3.2.3. *Anamnese der Rauchgewohnheiten*

Eine Darstellung der Rauchgewohnheiten erfolgt in Tabelle 3.3.13.

Tabelle 3.3.13: Angaben zu den Rauchgewohnheiten (Angaben in %)

	GK	ECE-1	ECE-2	ECE-3
	N = 127	N = 36	N = 55	N = 36
Anzahl der Nichtraucher	42 %	47 %	42 %	6%
Anzahl der früheren Raucher	51 %	28 %	20 %	26%
Anzahl der aktiven Raucher	29 %	25 %	38 %	68%

Tendenziell finden sich in den Gruppen mit höherer Exposition mehr aktive Raucher. Rund zwei Drittel der Studienteilnehmer in der am höchsten eingestuften chronischen Expositionsguppe sind aktive Raucher. Relativ konstant sind in den beiden anderen Gruppen etwa 45 % Nichtraucher enthalten.

Beim Vergleich der beiden Extremgruppen ist bezüglich der Rauchgewohnheiten ein signifikanter Unterschied gegeben ("6-Felder- $\chi^2$ -Test"  $p < 0,01$ ).

Angaben, wieviel Zigaretten pro Tag bei der Nachuntersuchung durchschnittlich geraucht wurden, sind Tabelle 3.3.14 zu entnehmen. Die Angaben erfolgen in der subchronischen Gruppeneinteilung ESE-1 bis ESE-5.

Tabelle 3.3.14: Angaben zum durchschnittlichen Zigarettenkonsum pro Tag bei der Nachuntersuchung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	$p_{1/5}$
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 20	
Durchschnittlicher Zigarettenkonsum pro Tag (Anzahl)	7,5 $\pm 11,0$	3,1 $\pm 6,5$	4,5 $\pm 8,6$	7,7 $\pm 11,0$	7,5 $\pm 11,0$	17,0 $\pm 14,0$	<0,01*

Der durchschnittliche Zigarettenkonsum pro Tag steigt in Abhängigkeit zur Exposition in den verschiedenen Kollektiven an. Zwischen der am geringsten und am höchsten belasteten Gruppe im subchronischen Bewertungsmaß besteht ein signifikanter Unterschied.

Ein möglicher weiterer Einfluß von potentiell neurotoxischem Kohlenmonoxid durch die Inhalation von Zigarettenrauch auf die Untersuchungsergebnisse ist im Gruppenvergleich somit nicht auszuschließen.

Des weiteren wird bestätigt, daß in der Gruppe der höher Exponierten ein anderes Verhalten hinsichtlich des Konsums von Genußmitteln besteht.

#### **3.3.2.4. Weitere Genußmittel**

Hierzu wurde in gleicher Weise wie bei der Alkohol- und Raucheranamnese vorgegangen. Es wurde bei den Untersuchungen der wöchentliche Kaffee- und Teekonsum befragt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.15 verzeichnet.

Tabelle 3.3.15: Angaben zum wöchentlichen Kaffee- und Teekonsum bei der Erstuntersuchung (in Liter)

	GK	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
	N = 127	N = 36	N = 55	N = 36	
Durchschnittlicher Kaffee- und Teekonsum pro Woche	3,6 ± 2,6	3,6 ± 2,6	3,4 ± 2,7	4,3 ± 2,6	0,30

Ein signifikanter Unterschied kann in den Gruppen im wöchentlichen Kaffee- und Teekonsum bei der Erstuntersuchung nicht festgestellt werden. Dennoch wird auch hier in der höchsten Expositionsgruppe der höchste Konsum angegeben.

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung sind in Tabelle 3.3.16 wiedergegeben.

Tabelle 3.3.16: Angaben zum durchschnittlichen Kaffeekonsum pro Woche bei der Nachuntersuchung innerhalb der letzten 2 Jahre (in Liter)

	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	p <sub>1/5</sub>
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 21	
Durchschnittlicher Kaffeekonsum pro Woche	3,9 ± 3,4	3,1 ± 2,5	4,1 ± 3,7	3,0 ± 2,1	4,0 ± 4,4	5,8 ± 3,3	<0,01*

In der nach dem ESE am höchsten exponierten Gruppe besteht erneut der höchste Kaffeekonsum. Dieser Unterschied ist zur Gruppe der Probanden in der am geringsten belasteten Gruppe ESE-1 signifikant.

Am Untersuchungstag wird in allen Gruppen etwa gleich viel Kaffee getrunken (0,2-0,3 Liter), so daß ein wesentlicher Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse durch den aktuellen Kaffeekonsum bei der Nachuntersuchung nicht zu erwarten ist.

Insgesamt zeigen aber auch hier die am höchsten Belasteten den mengenmäßig höchsten Genußmittelkonsum, was bei der generellen Berücksichtigung dieser wesentlichen Confounder für die Auswertung von Bedeutung sein kann.

Einen weiteren Confounder stellt in diesem Zusammenhang die Medikamenteneinnahme dar, auf die im folgenden Bezug genommen wird.

### 3.3.2.5. *Medikamentenanamnese*

Zur Auswertung der Medikamentenanamnese wurde vom jeweiligen Untersucher eine Einschätzung in eine von 3 Kategorien vorgenommen. Diese Einteilung wurde nach den drei Kriterien „unwahrscheinlich, möglich und mit Wahrscheinlichkeit“ durchgeführt. Angaben zu den Gruppenhäufigkeiten und den Gruppenunterschieden bezüglich dieser Einschätzungen sind Tabelle 3.3.17 zu entnehmen.

Tabelle 3.3.17: Einschätzungen des Untersuchers, ob die angegebene Medikation zu einer Beeinträchtigung insbesondere des zentralen Nervensystems bei der Erstuntersuchung führen kann (Angaben in %).

	GK	ECE-1	ECE-2	ECE-3
	N = 122	N = 36	N = 55	N = 31
unwahrscheinlich	95 %	91 %	96 %	97 %
möglich	5 %	9 %	4 %	3 %
wahrscheinlich	0 %	0 %	0 %	0 %

Wesentliche Unterschiede zwischen den drei Gruppen im Hinblick auf die Einschätzung zentralnervöser Effekte sind bei der Erstuntersuchung somit nicht medikamentös bedingt vorhanden.

Eine gleiche Einschätzung erfolgte bei der Erstuntersuchung am Ende der Schicht. In keinem Fall wurde in den Gruppen ECE-1 bis ECE-3 eine Beeinflussung durch eine Medikamenteneinnahme während des Arbeitstages bei der Erstuntersuchung für wahrscheinlich erachtet. Als möglich wurde sie maximal bei 3% der Probanden eingestuft. Dieser Prozentsatz ist vernachlässigbar.

In ähnlicher Weise wurde bei der Nachuntersuchung vorgegangen. Es erfolgte eine Kategorisierung in 5 Stufen, wie sie in Tabelle 3.3.18 dargestellt ist. Hierbei wurde jedoch sowohl der mögliche Einfluß der Medikation als auch des Alkoholkonsumes hinsichtlich der zentralnervösen Funktionen vom ärztlichen Untersucher zusammenfassend bewertet und dementsprechend eingestuft.

Tabelle 3.3.18: Einschätzungen des Untersuchers zu Beginn der Schicht, ob die angegebene Medikation und die Trinkgewohnheiten zu einer Beeinträchtigung insbesondere des zentralen Nervensystems bei der Nachuntersuchung führen können (Angaben in %).

Einschätzung	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21
nein	60%	65%	52%	75%	61%	43%
wahrscheinlich nicht	31%	31%	34%	21%	30%	43%
möglich	8%	4%	10%	4%	9%	14%
wahrscheinlich	0%	0%	0%	0%	0%	0%
ja	1%	0%	3%	0%	0%	0%

Nur in einem Fall wird bei der Nachuntersuchung zu Beginn der Schicht ein Einfluß der Medikation und der Trinkgewohnheiten angenommen. Ansonsten ergeben sich in den verschiedenen Expositionsklassen keine wesentlichen und somit relevanten Unterschiede.

Die Einschätzungen, wie sie am Ende der Schicht bei der Nachuntersuchung vorlagen, sind in Tabelle 3.3.19 verzeichnet.

Tabelle 3.3.19: Prozentuale Einschätzungen des Untersuchers am Ende der Schicht, ob die angegebene Medikation und die Trinkgewohnheiten zu einer Beeinträchtigung insbesondere des zentralen Nervensystems bei der Nachuntersuchung führen können.

Einschätzung	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21
nein	91%	96%	86%	96%	96%	81%
wahrscheinlich nicht	7%	4%	14%	0%	0%	19%
möglich	1%	0%	0%	4%	0%	0%
wahrscheinlich	1%	0%	0%	0%	4%	0%
ja	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Insgesamt ergibt sich, daß die wesentlichen Confounder Alkohol und Medikamente bei der Nachuntersuchung keinen wesentlichen Einfluß auf die aktuellen Untersuchungsergebnisse in den verschiedenen Expositionsgruppen am Beginn und Ende der Schicht haben. Eine Verzerrung innerhalb der einzelnen Expositionsgruppen ist nicht anzunehmen.

### 3.4. Körperliche Untersuchung

#### 3.4.1.1. Biometrische Daten

In Tabelle 3.4.1 sind Angaben zum Alter, zur Körpergröße und zum Körpergewicht zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung gemäß dem chronischen Expositionsmaß ECE aufgeführt.

Tabelle 3.4.1: Biometrische Daten (Mittelwerte und Standardabweichung) bei der Erstuntersuchung in der ECE-Einstufung

	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36	p1/3
Alter in Jahren	36 ± 11	39 ± 13	33 ± 10	37 ± 11	0,6
Körpergröße in cm	176,8 ± 6,9	177,5 ± 7,3	176,4 ± 6,9	176,9 ± 6,7	0,77
Körpergewicht in kg	79,5 ± 11,4	81,8 ± 11,2	77,0 ± 10,8	81,7 ± 12,3	0,96

Bezüglich des Alters stimmen die ECE-Gruppen relativ gut überein, so daß das Alter bei der Dosis-Effekt Betrachtung der nachfolgenden Untersuchungsergebnisse innerhalb der chronischen Expositions-Gruppen ECE als Confounder weitgehend unberücksichtigt bleiben kann.

Auch ist darauf hinzuweisen, daß bezüglich des Alters, der Körpergröße und des Körpergewichts keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Probandengruppen ECE-1 und ECE-3 vorliegen.

In Tabelle 3.4.2 sind die bei der Nachuntersuchung vorliegenden biometrischen Daten gemäß dem subchronischen Expositionsmaß ESE in den dazugehörigen fünf Expositions-Gruppen aufgeführt.

Tabelle 3.4.2: Biometrische Daten bei der Nachuntersuchung gemäß dem ESE

	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	p <sub>1/5</sub>
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 21	
Alter	37,8	37,5	42,3	35,7	32,5	40,0	0,42
in Jahren	± 11,5	± 12,9	± 9,8	± 11,2	± 11,5	± 10,1	
Körpergröße	176,6	179,0	176,4	174,2	177,8	176,0	0,16
in cm	± 6,8	± 7,7	± 7,2	± 6,2	± 5,6	± 6,4	
Körpergewicht	80,4	83,2	81,3	76,6	78,4	83,0	0,95
in kg	± 11,8	± 12,7	± 11,1	± 10,8	± 11,9	± 12,2	

Im Durchschnitt ist die ESE-2 Gruppe mit 42,3 Jahren am ältesten, die ESE-3 Gruppe mit 35,7 Jahren am jüngsten. Gerichtete Unterschiede lassen sich in den Expositionsgruppen nicht feststellen. Auch im Extremgruppenvergleich von ESE-1 mit dem ESE-5 sind keine biometrischen Unterschiede signifikant. Wesentliche Größen- und Gewichtsunterschiede sind nicht erkennbar.

Alterseffekte als bekanntermaßen wichtige Confounder spielen daher bei Betrachtung des Unterschiedes in den ESE-Gruppen 1 und 5 keine Rolle. Zur Überprüfung der Unterschiede in den einzelnen Gruppen wurde eine Varianzanalyse durchgeführt.

Insgesamt können daher bei Betrachtung der Untersuchungsergebnisse unter Berücksichtigung der Expositionsmaße ECE und ESE Alterseffekte vernachlässigt werden.

Erwartungsgemäß ist bei der Variablen „Gewicht“ keine Abhängigkeit von den Expositionen gegenüber neurotoxischen Chemikalien, insbesondere in diesem Fall gegenüber organischen Lösungsmitteln, feststellbar. Ein denkbare dosisabhängige zentralnervöse Beeinflussung, die zu einer Gewichtszunahme führen könnte, läßt sich daher nicht feststellen. Auch infolge des unterschiedlichen Verhaltens bei Genußmittelkonsum ist eine expositionsabhängige Betrachtung des Körpergewichtes interessant.



Zur weiteren Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Probanden in den jeweiligen Expositionsgruppen werden die erhobenen körperlichen Untersuchungsbefunde dargestellt.

#### **3.4.1.2. Körperliche Untersuchungsbefunde**

In Tabelle 3.4.3 sind die relativen Häufigkeiten der allgemeinen körperlichen Konstitution der Probanden bei der Erstuntersuchung gemäß ECE angeführt.

Tabelle 3.4.3: Prozentuale Angaben zu der allgemeinen körperlichen Konstitution bei der Erstuntersuchung gemäß dem ECE

	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
normal	42%	46%	40%	42%
kachektisch	1%	0%	2%	0%
reduziert	0%	0%	0%	0%
adipös	36%	40%	25%	47%
vorgealtert	2%	0%	2%	3%
athletisch	17%	11%	27%	8%
vorgealtert und athletisch	1%	0%	2%	0%
vorgealtert und adipös	2%	3%	2%	0%

Wesentliche Unterschiede in der Häufigkeit eines normalen körperlichen Allgemeinzustandes sind bei der Untersuchung in den ECE-Gruppen nicht vorhanden. Die relativ häufig vorkommende Adipositas steht - wie bereits angeführt - in Einklang mit Ergebnissen aus vergleichbaren Studien.

Der relativ hohe Prozentsatz einer athletischen Konstitution ergibt sich aus den häufig angegebenen sportlichen und beruflichen körperlichen Aktivitäten. Die beruflichen körperlichen Anstrengungen gilt es insbesondere bei den am Ende der Schicht durchgeführten neuropsychologischen Untersuchungen zu berücksichtigen. Die vielfältigen diesbezüglichen Einflußfaktoren auf das Verhalten von Arbeitnehmern werden von Gamberale et al. (1990) beschrieben.

In gleicher Weise wurde bei der Nachuntersuchung der allgemeine Konstitutionszustand ärztlicherseits bewertet. Die Ergebnisse nach dem ESE-Expositionsmaß sind aus Tabelle 3.4.4 ersichtlich.

Tabelle 3.4.4: Prozentuale Angaben zu der allgemeinen körperlichen Konstitution bei der Nachuntersuchung gemäß ESE

Einschätzung	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21
normal	38%	46%	41%	46%	22%	29%
kachektisch	0%	0%	0%	0%	0%	0%
reduziert	0%	0%	0%	0%	0%	0%
adipös	33%	37%	34%	29%	30%	48%
vorgealtert	2%	0%	3%	0%	0%	5%
athletisch	23%	19%	17%	25%	43%	10%
adipös und vorgealtert	2%	0%	0%	0%	0%	10%
kachektisch und vorgealtert	1%	0%	0%	0%	4%	0%
adipös und athletisch	2%	9%	3%	0%	0%	0%

Bei der Nachuntersuchung ist der körperliche Allgemeinzustand in den niedriger exponierten Expositionsgruppen häufiger als „normal“ befundet als in den beiden Gruppen mit dem höchsten Expositionsmaß. Erneut findet sich in der Häufigkeitsangabe zumeist ein adipöser Ernährungszustand. Tendenziell bedeutsame Unterschiede liegen nicht vor.

In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Prävalenzrate für mäßiges Übergewicht (BMI 25 - 30 kg/m<sup>2</sup>) rund 40 % ( Hauner 1996). Insofern ist die Prävalenzrate für Übergewicht gegenüber der Allgemeinbevölkerung in den verschiedenen Expositionsgruppen nicht wesentlich erhöht.

Zur späteren Beurteilung der Funktionsfähigkeit des zentralen Nervensystems anhand der neuropsychologischen Ergebnisse sind die körperlichen Untersuchungsbefunde im Kopfbereich von besonderem Interesse.

### 3.4.1.3. Kopf und Hals

Bei rund 90 % der Probanden werden im Kopf- und Halsbereich keine Auffälligkeiten erhoben. Als relativ oft vorkommender Befund ohne Krankheitswert wird eine belegte Zunge mit etwa 45% Häufigkeit in allen ECE-Gruppen festgehalten. Der Befund „Belegte Zunge“ steht insbesondere in Beziehung zur aufgenommenen Nahrung. Weitere Aussagen zu diesem relativ häufigen Befund sind nicht möglich.

Wesentliche Unterschiede bei der Inspektion des Rachenraumes ergeben sich auch unter Zugrundelegung des ESE-Expositionsmaßes nicht. Als Ursachen einer Rachenentzündung wären neben den am häufigsten vorkommenden Virusinfekten auch bakterielle Infektionen oder physikalisch-irritativ bzw. chemisch-irritative Schäden zu diskutieren. Hinweise für eine längerfristige chemisch-irritative Wirkung der Lösungsmittel auf die Schleimhäute liegen somit bei Betrachtung der hierfür stehenden Expositionsmaßen nicht.

### 3.4.1.4. Lungen

Bei der Erstuntersuchung ergeben sich bei Perkussion und Auskultation der Lungen die in Tabelle 3.4.5 aufgezeigten Befunde gemäß dem ECE.

Tabelle 3.4.5: Angaben zu den Lungenbefunden bei der Erstuntersuchung

Auffälligkeiten im Bereich	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
Brustkorb	4 %	3 %	2 %	8%
Atmungsfrequenz	2 %	0 %	2 %	3%
Lungengrenzen	4 %	3 %	4 %	6%
Klopfschall	3%	2%	4%	0%
Atemgeräusche	14%	14%	7%	26%
Nebengeräusche	1%	0%	2%	0%

Wesentliche Unterschiede ergeben sich bei der Inspektion und Perkussion der Lungen nicht.

Bei der Auskultation der Lunge fällt auf, daß generell auffällige Atemgeräusche und besonders verschärfte Atemgeräusche mit 11% in der Gruppe ECE-3 am häufigsten nachweisbar sind. Eine tendenzielle Entwicklung dieser Auffälligkeiten in Abhängigkeit von der Exposition zeigt sich in den ECE-Gruppen aber nicht. Ein dosisabhängiger Lösungsmittel-Effekt ist daher nicht zu vermuten.

Auch bei der Nachuntersuchung ist nach Eingruppierung in das ESE-Maß kein gerichteter Unterschied in den Gruppen feststellbar. In allen Gruppen ist in über 90% der Fälle die Lungenauskultation als regelrecht befundet.

Die Betrachtung von Normwertabweichungen in den Lungenfunktionsparametern ergab in dieser Studie keine konsistenten Ergebnisse. Diesen Auskultationsbefunden konnte somit kein Krankheitswert zugeordnet werden.

In einer neueren Querschnittsstudie wurden N = 215 Lösungsmittel-exponierte Drucker auf ihre pulmonalen Symptome und ihre Lungenfunktion hin untersucht (Lee et al. 1997). Hierbei konnten spirometrisch keine Unterschiede in der Prüf- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Jedoch konnten anzahlmäßig mehr respiratorische Symptome - trotz insgesamt relativ niedriger Lösungsmittel-Exposition - in der Prüfgruppe gefunden werden.

Da nicht sämtliche Faktoren im Rahmen der Studie erfaßt werden, die ursächlich für das Auftreten von verschärften Atemgeräuschen oder generell für die Entwicklung von Lungenerkrankungen in Betracht gezogen werden können, muß eine umfassende und alle Faktoren berücksichtigende Erörterung dieser Befunde entfallen. Dies war auch nicht als Ziel der Studie definiert worden. Weitergehende Lungenfunktionsparameter wurden nicht erhoben.

Ein weiteres wichtiges Organsystem in der Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes stellt das Herz- und Kreislaufsystem dar. Auf die Befunde in diesem Bereich wird im weiteren einzugehen sein.

### 3.4.1.5. Herz und Kreislauf

Bei der Erstuntersuchung ergeben sich bei Untersuchung des Herzens und des Kreislaufes in dem ECE die in Tabelle 3.4.6 aufgezeigten Befunde.

Tabelle 3.4.6: Angaben zu den Herz- und Kreislaufbefunden bei der Erstuntersuchung (Angaben in % bzw. Mittelwert und Standardabweichung)

Auffälligkeiten im Bereich	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
Herztöne	2 %	0 %	4 %	3%
Herzgeräusche	5%	6 %	4 %	6%
Puls	80 ± 15	78 ± 14	81 ± 18	83 ± 11
Blutdruck systolisch	136,0 ± 23,3	133,9 ± 25,4	135,9 ± 20,5	139,4 ± 26,3
Blutdruck diastolisch	86,2 ± 11,3	85,3 ± 12,9	87,3 ± 10,8	85,2 ± 9,8

Wesentliche Unterschiede ergeben sich in den Gruppen ECE-1 bis 3 nach der Untersuchung im Bereich des Herz- und Kreislaufsystems bei der Erstuntersuchung nicht. Tendenziell ist jedoch mit höherer Exposition auch ein höherer systolischer Blutdruck feststellbar. Ein signifikanter Unterschied zwischen der ECE-1 und ECE-3 Gruppe besteht nicht ( $p=0,42$ ).

Ein Einfluß der chronischen und subchronischen Lösungsmittel-Exposition auf das Herz- und Kreislaufsystem ist aufgrund der arbeitsmedizinischen Erfahrungen auch nicht zu erwarten. Bei der Nachuntersuchung liegen gemäß dem ESE keine bedeutsamen Befunde in diesem Bereich vor, so daß eine gesonderte Darstellung entfällt.

Bei den in Einzelfällen festgestellten erhöhten Blutdruckwerten ( $>160/95$  mm Hg) erfolgte zunächst eine Kontrolle am Ende der Schicht. Sofern erneut ein auffälliger Blut-

druck festgestellt wurde, wurde dem Teilnehmer eine hausärztliche Blutdruckkontrolle empfohlen. Es wurde jedoch auch die Bedeutung dieses Befundes ausführlich erklärt.

In der weiteren Beurteilung ist auf die Befunde der Bauchorgane, insbesondere im Bereich der Leber einzugehen. Bekanntermaßen sind verschiedene organische Lösungsmittel in unterschiedlichem Maße hepatotoxisch (Weber und Lehnert 1991).

#### 3.4.1.6. *Bauchorgane*

Bei der Erstuntersuchung liegen bei Untersuchung der Bauchorgane die in Tabelle 3.4.7 aufgezeigten Befunde gemäß dem ECE vor.

Tabelle 3.4.7: Prozentuale Angaben zu den Befunden der Bauchorgane bei der Erstuntersuchung

Auffälligkeiten im Bereich	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
Bauchdecke	5 %	11 %	0 %	7%
Leber	2%	0 %	4 %	3%
Darmgeräusche	1%	3%	0%	0%
Druckschmerz	3%	3%	4%	3%
Resistenzen	1%	0%	0%	3%
Nierenlager	1%	0%	2%	3%

Wesentliche Unterschiede ergeben sich in den Gruppen nach Untersuchung des Abdomens nicht. Insbesondere ist die Lebergröße in der höher exponierten Gruppe nicht vergrößert palpabel.

Auch im ESE-Gruppenvergleich ergeben sich im Bereich der Auffälligkeiten des Abdomens keine Hinweise auf Dosis-Effekt-Beziehungen. In der Regel werden bei 90% und mehr der Untersuchten unauffällige Befunde im Bereich des Abdomens erhoben.

Bei weitergehenden sonographischen Untersuchungen aktuell Lösungsmittel-Exponierter ergaben sich ebenfalls im Vergleich zu Kontrollen keine Häufigkeitsunter-

schiede hinsichtlich nicht normaler Befunde an Leber und Nieren (Nasterlack et al. 1997). Erklärt werden kann das Fehlen solcher Befunde in Feldstudien bei Lösungsmittel-Exponierten am ehesten mit der geringen Sensitivität dieser Untersuchungsmethoden. Im Rahmen der Zielsetzung der Studie erfolgten solche sonographischen Untersuchungen daher nicht.

Aufgrund der Wirkqualitäten der Lösungsmittel sind insbesondere die körperlichen Untersuchungsbefunde im Bereich des Nervensystems von Bedeutung, die im folgenden dargestellt werden.

#### 3.4.1.7. Sensibilitätsprüfung

In Tabelle 3.4.8 erfolgt eine Übersicht über die Untersuchungsergebnisse während der Erstuntersuchung im Bereich der Sensibilität.

Tabelle 3.4.8: Relative Häufigkeiten einiger orientierender neurologischer Untersuchungsbefunde im Bereich der Sensibilität gemäß ECE (Angaben in %)

	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
Sensibilitätsstörungen vorhanden, davon im Bereich	5 %	0 %	7 %	6 %
Arme	2%	0 %	2 %	3%
Bauch	0%	0%	0%	0%
Beine	2%	0%	5%	6%

In der am niedrigsten eingestuften Expositionsgruppe finden sich, im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen, keine Sensibilitätsstörungen.

Sensibilitätsstörungen in Abhängigkeit von der Lösungsmittel-Dosis lassen sich ansatzweise im Bereich der Arme und Beine feststellen. Insgesamt sind die Fallzahlen mit Angabe von Sensibilitätsstörungen jedoch gering, so daß keine statistischen Aussagen möglich sind.

Bei den angegebenen sensiblen Störungen handelt es sich in erster Linie um Parästhesien. Diese Befunde sind auch wegen der gegen die Hypothese gerichteten Auswirkung im Zusammenhang mit der Vibrationsmessung zu bewerten (siehe Vibrationsmessung).

Da bei Betrachtung der chronischen Exposition Hinweise auf dosisabhängige Sensibilitätsunterschiede nicht auszuschließen sind, ist dieses Ergebnis anhand der Beurteilung der subchronischen Exposition zu überprüfen.

Wegen der Bedeutung dieser Befunde werden die zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erhobenen Ergebnisse zur Sensibilität in Tabelle 3.4.9 gesondert dargestellt.

Tabelle 3.4.9: Relative Häufigkeiten orientierend erhobener neurologischer Untersuchungsbefunde bei der Nachuntersuchung im Bereich der Sensibilität in Abhängigkeit der subchronischen Expositionskategorisierung

	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 21
Sensibilitätsstörungen vorhanden	4%	4%	7%	4%	0%	5%

Es ergeben sich keine weiteren Befunde im Hinblick auf das Vorliegen dosisabhängiger Effekte in Form von klinisch nachweisbaren Sensibilitätsstörungen. Eine weitere Betrachtung der Lokalisation dieser Störungen kann daher entfallen.

Es ist aufgrund der Ergebnisse der Nachuntersuchung festzustellen, daß neurologische Auffälligkeiten im Bereich der Sensibilität insgesamt nur in Einzelfällen unabhängig von der subchronischen Exposition objektiviert werden können.

#### **3.4.1.8. Reflexe**

Die Reflexprüfungen konnten - aus Gründen, die bereits oben dargestellt wurden - nur eingeschränkt durchgeführt werden.



In der Tabelle 3.4.10 sind die Befunde der Reflexprüfung dargestellt, die bei allen Probanden erhoben werden konnten. Hierbei handelt es sich um den Bizepssehnen (BSR)- und Patellarsehnenreflex (PSR).

Als auffällig in der Befundung wurden das Fehlen des Reflexes, eine starke Reflexabschwächung sowie eine Reflexsteigerung bewertet. In dieser Tabelle werden außerdem die relative Häufigkeit der auffälligen Reflexbefunde bei der Erstuntersuchung gemäß der ECE-Einstufung angegeben.

Tabelle 3.4.10: Relative Häufigkeiten der neurologischen Untersuchungsbefunde im Bereich der Reflexprüfung bei der Erstuntersuchung

Auffälliger Befund im Bereich	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
BSR	12 %	17 %	11 %	9 %
PSR	16 %	25 %	15 %	11%

Tendenziell liegt bei den höher Exponierten in der ECE-Gruppierung weniger Reflexabweichung im Bereich des BSR und PSR bei der Erstuntersuchung vor. Dieser zunächst nicht erwartete Unterschied muß im Kontext mit den in Tabelle 3.4.11 dargestellten Untersuchungsbefunden der Nachuntersuchung gesehen werden.

Tabelle 3.4.11: Relative Häufigkeiten einiger orientierender neurologischer Untersuchungsbefunde im Bereich der Reflexprüfung bei der Nachuntersuchung

Auffälliger Befund	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21
BSR	9 %	19 %	7 %	7 %	13 %	0 %
PSR	10 %	23 %	13 %	8 %	4 %	0 %

Wie bei der Erstuntersuchung sind die besonders gering Exponierten am häufigsten auffällig hinsichtlich ihres BSR- und PSR-Reflexverhaltens.

Bei vergleichender Betrachtung der ESE-Gruppen fällt auf, daß bei den neurologischen Befunden in der hoch exponierten Gruppe bei keinem Probanden eine auffällige Eigenreflex-Prüfung in diesem Bereich objektiviert werden kann.

In der Prüfung des Patellarsehnen-Reflexes ergeben sich tendenziell gegen die Erwartung gerichtete Effekte. Mit zunehmend höherer Dosis werden in der Gruppe weniger Reflexabweichungen gefunden. Bei der BSR-Prüfung finden sich solche Tendenzen nicht.

Am häufigsten werden Auffälligkeiten bei der Eigenreflex-Prüfung in Form von Reflexabschwächungen bei der Nachuntersuchung festgestellt. Eine pathologische Steigerung von Reflexen ist in keinem Fall nachweisbar.

Somit sind diese Untersuchungsergebnisse hypothesenkonform, da sich klinisch keine Hinweise für Dosis-Effekt-Beziehungen im Bereich des Reflexverhaltens ergeben.

In einer vergleichbaren prospektiven Kohortenstudie von White et al. (1995) konnten bei N = 30 Siebdruckern, abgesehen von einer Abschwächung des Patellarsehnenreflexes, in der neurologischen Untersuchung ebenfalls keine Lösungsmittel-Effekte klinisch festgestellt werden. Nach Alters- und Geschlechtsadjustierung war dieser - von den Autoren als einziger klinischer Befund herausgestellte Unterschied - in der akut und hoch exponierten Gruppe signifikant vorhanden.

Dagegen konnte in einer eigenen Fall-Kontrollstudie kein Lösungsmittel-Effekt festgestellt werden, wonach in der Prüfgruppe eine vermindertes Reflexverhalten festzustellen ist (Nasterlack et al. 1997).

Auch konnte bei den dort untersuchten Malern kein häufigeres Auftreten von Sensibilitätsstörungen gefunden werden. Sensibilitätsstörungen in Verbindung mit Reflexanomalien stellen eine Symptomkonstellation dar, wie sie für Polyneuropathien typisch ist (Neundörfer und Claus 1992, Kaeser 1993).

Da kein einheitlich auffälliges Reflexverhalten in Verbindung mit Sensibilitätsstörungen bei den im Rahmen der Studie als hoch exponiert eingestuften Probanden festgestellt werden kann, sind zur Aufdeckung von möglichen Dosis-Effekt-Beziehungen die Befunde der weiteren feindiagnostischen Verfahren in der klinischen Untersuchung zu beurteilen.

Für die klinische Diagnosestellung einer Polyneuropathie ist das Ergebnis der Vibratometrie (Pallästhesiometrie) ein sensitiver Parameter (Husmann und Karli 1980, Claus et al. 1986, Bleecker et al. 1991, Lundström et al. 1992, Aratani et al. 1993). Zur weiteren Beurteilung ist daher auf diese pallästhesiometrischen Befunde einzugehen.

#### 3.4.1.9. Vibrationsmessung

Die pallästhesiometrischen Befunde, die bei der Nachuntersuchung erhoben wurden, sind in Tabelle 3.4.12 wiedergegeben. Bei der Erstuntersuchung erfolgte nur in Einzelfällen eine solche Untersuchung, so daß diese Ergebnisse nicht dargestellt werden.

Tabelle 3.4.12: Ergebnisse der Messung des Vibrationsempfindens bei der Nachuntersuchung

semiquantitative Angabe in Achteln	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21	p <sub>1/5</sub>
Vibrationsempfinden links	6,7 ± 1,0	6,7 ± 1,0	6,7 ± 0,8	6,8 ± 0,9	7,0 ± 1,0	6,0 ± 1,3	0,53
Vibrationsempfinden rechts	6,6 ± 1,1	6,6 ± 1,1	6,6 ± 0,9	6,7 ± 1,0	6,9 ± 1,1	6,0 ± 1,2	0,66

Zwar ist das Vibrationsempfinden in der ESE-5 Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen am geringsten, eine Abhängigkeit im Sinne von Dosis-Effekt-Beziehungen läßt sich wegen einer fehlenden tendenziellen Entwicklung allerdings nicht feststellen. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den beiden Extremgruppen ebenfalls nicht.

Unter Berücksichtigung des mittleren Alters der Gruppen sind die gefundenen semi-quantitativen mittleren Vibrationsamplituden als nicht pathologisch einzustufen.

Die somit fehlenden Hinweise für polyneuropathische Veränderungen in Abhängigkeit zur beruflichen Lösungsmittel-Exposition stehen auch in Einklang mit den klinischen Erfahrungen, wonach unter allen Polyneuropathieformen die toxischen Formen nur eine untergeordnete Rolle spielen (Neundörfer und Claus 1992).

Zur Beurteilung anderer Bereiche des Nervensystems ist im folgenden auf mögliche extrapyramidalmotorische Störungen einzugehen. Insbesondere extrapyramidalmotorische Störungen können sich durch unwillkürliche, nicht unterdrückbare Bewegungen wie Tremor äußern (Hopf et al. 1992). Solche Störungen können ebenfalls toxisch verursacht sein. Hierzu werden die Untersuchungsbefunde hinsichtlich eines Tremors in den verschiedenen Expositionsgruppen miteinander verglichen.

#### **3.4.1.10. Tremor**

Bei der Erstuntersuchung wurde zunächst untersucht, ob ein Tremor im Bereich des Kopfes und der Extremitäten vorliegt. Erst anschließend wurde beurteilt, um welche Tremorform es sich im einzelnen handelt.

Je nach den vorliegenden Bedingungen, unter denen der Tremor verstärkt auftritt, wird zwischen einem Ruhe-, Haltungs- und Intentionstremor unterschieden. Mischformen treten relativ häufig auf. Die Feststellung, mit welcher Häufigkeit in den ECE-Gruppen insgesamt ein Tremor besteht, ist in Tabelle 3.4.13 angegeben.

Tabelle 3.4.13: Relative Häufigkeiten der neurologischen Untersuchungsbefunde im Bereich der Tremorprüfung (Angaben in %)

	GK	ECE-1	ECE-2	ECE-3
	N = 127	N = 36	N = 55	N = 36
Tremor vorhanden	12 %	11 %	15 %	9 %

Hinweise auf eine Lösungsmittelabhängigkeit bei der Tremoranalyse ergeben sich für die chronische Exposition nicht. In nahezu allen Fällen hat es sich bei Feststellung eines Tremors um einen feinschlägigen Haltetremor der oberen Extremitäten gehandelt.

Die Ergebnisse der Tremorprüfung zum Nachuntersuchungszeitpunkt sind in Tabelle 3.4.14 dargestellt.

Tabelle 3.4.14: Relative Häufigkeiten der Untersuchungsbefunde bei der Tremorprüfung zum 2. Untersuchungszeitpunkt.

Befund	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21
Tremor vorhanden	17%	12%	14%	25%	4%	33%

Im Vergleich zur Erstuntersuchung findet sich insgesamt zu 5% häufiger ein Tremor im gesamten Kollektiv. Bis auf die Befunde in der ESE-4 Gruppe scheint mit zunehmender Exposition gemäß dem ESE-Maß der Befund „auffälliger Tremor“ gleichfalls zuzunehmen.

Erneut findet sich bei der Nachuntersuchung zumeist ein feinschlägiger Haltetremor im Bereich der oberen Extremitäten. Hieraus kann jedoch nicht auf einen Lösungsmittel-Effekt geschlossen werden, da vielfältige Faktoren für die Entstehung eines solchen feinschlägigen Tremors bestehen.

Insbesondere ist hierbei an einen benignen essentiellen Tremor zu denken, der meist auf die oberen Extremitäten begrenzt ist und sich in Form eines Haltetremors äußert. Denkbar wäre auch ein Haltetremor infolge eines vermehrten Alkoholkonsumes. Gemäß der ESE-Einteilung ist jedoch im Alkoholkonsum keine Tendenz festzustellen gewesen.

Wegen der von exponierten Arbeitnehmern im Zusammenhang mit der Lösungsmittel-exposition geäußerten Beschwerden in Form von Schwindel und Trunkenheit ist auch auf die vestibuläre Funktionstestung speziell in der körperlichen Untersuchung einzugehen.

### 3.4.1.11. Koordination

Zur Prüfung der Koordination wurde der Finger-Nase-Versuch jeweils bei der Erst- und Nachuntersuchung mit geöffneten und geschlossenen Augen durchgeführt. Die hierbei erhaltenen Befunde sind in [Tabelle 3.4.15](#) und [Tabelle 3.4.16](#) aufgeführt.

**Tabelle 3.4.15:** Relative Häufigkeiten der Untersuchungsbefunde der Koordinationsprüfung der Erstuntersuchung.

	GK	ECE-1	ECE-2	ECE-3
	N = 127	N = 36	N = 55	N = 36
Koordinationsstörung vorhanden	1 %	0 %	2 %	0 %

**Tabelle 3.4.16:** Relative Häufigkeiten der Untersuchungsbefunde der Koordinationsprüfung der Nachuntersuchung .

Befund	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 21
Koordinationsstörungen vorhanden	2%	0%	3%	4%	0%	5%

Nur in Einzelfällen können im Finger-Nase-Versuch Koordinationsstörungen nachgewiesen werden. Ein tendenzielles Ergebnis kann bei der orientierenden Koordinationsprüfung nicht festgestellt werden. Signifikante Unterschiede liegen in den Gruppen nicht vor. Diese Ergebnisse sind hypothesenkonform.

Das Fehlen cerebellärer Symptome in Form von Koordinationsstörungen steht in Übereinstimmung mit anderen Studienergebnissen bei Lösungsmittel-exponierten Arbeitnehmern (Nasterlack et al. 1997).

Prinzipiell können Lösungsmittel in Abhängigkeit zur Dosis das zentrale, periphere und autonome Nervensystem beeinträchtigen. In der Beurteilung der körperlichen Untersu-

chungsbefunde sind daher auch Befunde aus dem Bereich des autonomen Nervensystems anzuführen.

#### 3.4.1.12. *Vegetative Stigmata*

Zur Prüfung der vegetativen Funktionen eignen sich prinzipiell die Untersuchung der Blasen-, Mastdarm und Kreislauffunktionen sowie die Prüfung der vegetativen Funktionen der Haut. Hierzu zählt in erster Linie die Bestimmung der Schweißsekretion (Sympathomotorik) beispielsweise durch den Minorschen Schweißversuch oder den Ninhydrin-test nach Moberg.

Solche aufwendigen Untersuchungen konnten im Rahmen der Studie nicht erfolgen.

Bei den Untersuchungen im Betrieb wurde orientierend und unter Berücksichtigung der zuvor getätigten körperlichen Belastung insbesondere auf ein vermehrtes Schwitzen während der körperlichen Untersuchung sowie beim Händedruck geachtet. Diese orientierenden Befunde sind in den Tabelle 3.4.17 und Tabelle 3.4.18 wiedergegeben.

Tabelle 3.4.17: Relative Häufigkeiten im Bereich des vegetativen Nervensystems bei der Erstuntersuchung (Angaben in %)

	GK	ECE-1	ECE-2	ECE-3
	N = 127	N = 36	N = 55	N = 36
vegetative Stigmata vorhanden	8 %	3 %	11 %	9 %

Tabelle 3.4.18: Relative Häufigkeiten im Bereich des vegetativen Nervensystems bei der Nachuntersuchung (Angaben in %)

Befund	GK	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5
	N = 127	N = 26	N = 29	N = 28	N = 23	N = 21
vegetative Stigmata vorhanden	17%	15%	14%	21%	17%	19%

In Abhängigkeit zur stattgehabten Exposition sind vegetative Zeichen klinisch nicht in bedeutsamen Maß feststellbar. Diese Aussage gilt sowohl für die Erst- als auch die Nachuntersuchung. Dennoch ist auffällig, daß die niedriger eingestuften Expositionsgruppen tendenziell weniger Auffälligkeiten in diesem Bereich zeigen.

Zwar werden in der Literatur bei beruflicher Lösungsmittel-Gemisch-Exposition Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems beschrieben (Matikainen und Juntunen 1985, Murata et al. 1991). Jedoch sind solche Auffälligkeiten im Bereich des autonomen Nervensystems nicht bei der orientierenden klinischen Untersuchung des vegetativen Nervensystems zu erwarten (Triebig 1992). Für die Einzelfalldiagnostik eignen sich diese Untersuchungen daher nicht.

Bei Lösungsmittel-Schnüfflern konnten jedoch Dyshidrosen klinisch festgestellt werden (Altenkirch 1982). Reine autonome Neuropathien infolge der beruflichen Lösungsmittel-Exposition sind aber nicht bekannt.

Dagegen ist bekannt, daß es bei einem Lösungsmittel-induzierten neurasthenischen Syndrom es insbesondere zu Verhaltensveränderungen mit Symptomen von Ängstlichkeit und Depression kommen kann. In der weiteren Analyse der klinischen Befunde ist daher auf das Verhalten während der körperlichen Untersuchung näher einzugehen.

#### ***3.4.1.13. Einschätzung des Verhaltens der Teilnehmer***

Am Ende der Anamnese und der körperlichen Untersuchung nahm der Untersucher eine Einstufung hinsichtlich des Verhaltens des Probanden in eine von 8 Kategorien vor (siehe Anhang).

In der Tabelle 3.4.19 sind die Probanden bei der Erstuntersuchung gemäß dem ECE dargestellt, die kein adäquates Verhalten zum Untersuchungszeitpunkt zeigten und vor allem depressiv erschienen.



Tabelle 3.4.19: Relative Häufigkeiten im Bereich eines auffälligen Verhaltens bei der Erstuntersuchung (Angaben in %)

Befund vorhanden im Bereich	GK N = 127	ECE-1 N = 36	ECE-2 N = 55	ECE-3 N = 36
Verhaltensauffälligkeiten insgesamt	18 %	9 %	18 %	33 %
depressives Verhalten	0%	0%	0%	0%

Entsprechend den oben genannten Erwartungen finden sich tendenzielle Unterschiede in den Gruppen hinsichtlich psychischer Funktionen im Bereich des Verhaltens.

Diese Feststellung ergibt sich aus der größeren Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten in der ECE-3 Gruppe. Dieser Befund ist jedoch nur als orientierend einzustufen und bedarf der weiteren Betrachtung der einzelnen neuropsychologischen Ergebnisse.

Ein klinisch relevantes depressives Verhalten ist bei den berufstätigen Arbeitnehmern in der klinischen Exploration nicht feststellbar. Diesem Befund kommt jedoch in der weiteren Beurteilung der neuropsychologischen Ergebnisse auch aus differentialdiagnostischen Gründen Bedeutung zu. Bekanntermaßen können Depressionen die in neuropsychologischen Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse beeinflussen.

Zur Prüfung der Konsistenz dieser für die nachfolgenden neuropsychologischen Untersuchungen bedeutsamen Befunde im Bereich des Verhaltens werden die Ergebnisse der Nachuntersuchung - die in gleicher Weise erhoben wurden - in Tabelle 3.4.20 aufgezeigt.

Tabelle 3.4.20: Relative Häufigkeiten einiger orientierender Untersuchungsbefunde im Bereich des Verhaltens (Angaben in %)

Befund vorhanden im Bereich	GK N = 127	ESE-1 N = 26	ESE-2 N = 29	ESE-3 N = 28	ESE-4 N = 23	ESE-5 N = 21
Verhaltensauffälligkeiten	31%	31%	17%	43%	35%	33%
depressives Verhalten	2%	0%	3%	4%	0%	5%

In der klinischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lassen sich gemäß der ESE-Einstufung keine gerichteten Verhaltensauffälligkeiten insgesamt mehr feststellen. Dafür ist ein depressives Verhalten in Einzelfällen klinisch nachweisbar.

Eine tendenzielle Häufung in den höher exponierten Gruppen ist nicht vorhanden. Lösungsmittel-induzierte Verhaltenstörungen lassen sich somit für den Beobachtungszeitraum der Studie von 2 Jahren nicht ermitteln.

Aufgrund dieses Ergebnisses bei der Nachuntersuchung können Lösungsmittel-Effekte aber nicht vollständig im Bereich des Verhaltens ausgeschlossen werden. Vielmehr ist zu erwarten, daß auffällige Verhaltensänderungen nicht im 2-Jahreszeitraum dosisabhängig nachweisbar sind.

## 3.5. Prämorbide kognitive Leistungen

### 3.5.1. Mehrfach-Wahl-Wortschatztest (MWT-B)

Im Mittel wird im Kollektiv ein MWT-IQ von  $98,2 \pm 11,9$  erzielt. Dieses Ergebnis liegt zwischen dem Bevölkerungsmittel von  $100 \pm 15$  und dem Mittelwert einer vergleichbaren Gruppe von Arbeitnehmern aus dem Baugewerbe ohne berufliche LM-Exposition mit  $95,6 \pm 11,3$  (Nasterlack et al. 1997).

Der MWT-B wurde im allgemeinen in der Nachuntersuchung nicht nochmals durchgeführt, da er zur Messung der kristallisierten „Intelligenz“ bzw. des prämorbidem Intelligenzquotienten dient. Dennoch führten wir das Verfahren in  $N = 20$  Fällen in der U2 zur Überprüfung seiner Retestreliabilität durch. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,94$  ( $p < 0,01$ ). Die Ergebnisse zeigen erwartungsgemäß kaum Veränderungen gegenüber U1.

In den Berechnungen mit den Maßen der aktuellen Exposition (SKW und STX) ergeben sich Korrelationen zwischen  $r = -0,08$  und  $0,10$ . Keiner der  $N = 8$  Korrelationskoeffizienten ist signifikant (alle  $p > 0,25$ ). Die aktuelle LM-Belastung zeigt erwartungsgemäß keinen Einfluß auf das Ergebnis im MWT-B.

In den drei Klassen des ECE finden sich die in [Tabelle 3.5.1](#), in den fünf Klassen des ESE die in [Tabelle 3.5.2](#) aufgeführten mittleren Ergebnisse des MWT-B.

**Tabelle 3.5.1:** Mittlere IQ-Werte des MWT-B in den drei Expositionsgruppen des ECE (N = 127)

IQ-Werte	Gesamt	ECE-1	ECE-2	ECE-3
Mittelwert (SD)	$98,2 \pm 11,9$	$98,5 \pm 11,7$	$97,1 \pm 11,4$	$99,6 \pm 12,8$
Bereich	77 - 143	79 - 143	77 - 130	78 - 136

Tabelle 3.5.2: Mittlere IQ-Werte des MWT-B in den fünf Expositionsgruppen des ESE (N = 127)

IQ-Werte	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5
Mittelwert (SD)	97,1 ± 11,8	100,7 ± 9,5	97,5 ± 12,6	94,8 ± 11,0	101,0 ± 14,4
Bereich	79 - 143	85 - 118	77 - 130	78 - 118	85 - 136

Die Expositionsgruppen unterscheiden sich weder in den ECE-Gruppen ( $p_{VA} = 0,61$ ) noch in den ESE-Gruppen ( $p_{VA} = 0,35$ ) signifikant. Eine gerichtete Tendenz ist nicht vorhanden.

Der SEI korreliert mit dem MWT-IQ mit  $r = 0,09$  ( $p = 0,29$ ) nicht signifikant. Auch der Korrelationskoeffizient mit der Dauer der beruflichen LM-Exposition ist mit  $r = 0,03$  ( $p = 0,75$ ) von keiner Relevanz.

**Insgesamt** kann somit festgestellt werden, daß das Ergebnis des MWT-B unabhängig von der aktuellen, subchronischen und chronischen Exposition ist. Aufgrund der Ergebnisse kann der MWT-IQ daher als Ausgangswert für ein prämorbid intelligentes Niveau verwendet werden.

In der Literatur werden hierzu kontroverse Ergebnisse mitgeteilt (Michélsen und Lundberg 1996, Lehl et al. 1995). Generell wird jedoch akzeptiert, daß Wortschatz-Untersuchungen das prämorbid intelligentes Niveau widerspiegeln. Zur weiteren Validitätsprüfung des MWT-IQ werden Berechnungen mit den Angaben zur Schulbildung der Probanden durchgeführt.

### 3.5.2. Schulart und Schulnoten

In Tabelle 3.5.3 sind Angaben zur Schul- und Berufsausbildung der Studienteilnehmer dargestellt. Die Arbeitnehmer besuchten im Mittel  $9,3 \pm 0,8$  Jahre eine Schule. Die durchschnittlichen Noten wurden im Schulfach Deutsch mit  $2,9 \pm 0,7$  und Rechnen (Mathematik) mit  $2,8 \pm 0,7$  angegeben.

Tabelle 3.5.3: Angaben über die Schulausbildung der Teilnehmer (N = 127)

Schulart	N	(%)
kein Schulabschluß, Sonderschule	2	(2 %)
Hauptschule	97	(76 %)
Realschule	21	(17 %)
Abitur, Fachhochschulreife	7	(6 %)

Hauptschulabsolventen sind somit im Studienkollektiv überrepräsentiert. Diese Angaben sind insbesondere zur Beurteilung der neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse von Relevanz.

Der MWT-IQ korreliert mit den Schulnoten in Deutsch ( $r=-0,43$ ;  $p<0,01$ ), mit der Schulart ( $r=0,30$ ;  $p<0,01$ ) und der Anzahl der Schuljahre ( $r=0,17$ ;  $p=0,05$ ) signifikant. Ein schwacher und zahlenmäßig nicht signifikanter Zusammenhang findet sich dahingegen für den MWT-IQ und Rechnen ( $r=-0,09$ ;  $p=0,31$ ).

Diese Berechnungen belegen, daß ein Ergebnis im MWT-B besser wird, je länger die Schule besucht wurde, je „höher“ die besuchte Schule eingestuft ist und je besser die Schulnote in Deutsch war. Da der MWT-B ein auf sprachliches Wissen abzielendes Verfahren ist, ist es nicht weiter verwunderlich, daß die Schulnoten im Rechnen keinen signifikanten Zusammenhang aufweisen.

Die Berechnung eines Intelligenzquotienten aus den Angaben zur Schulbildung und ein Vergleich mit dem MWT-IQ finden sich im Anhang.

## 3.6. Kognitive Leistungstests

### 3.6.1. Cerebraler Insuffizienz-Test (c.I.-Test)

Die Verteilung der Testergebnisse zu Beginn und am Ende der Schicht sind in Tabelle 3.6.1 dargestellt.

Tabelle 3.6.1: Testergebnisse des c.I.-Test bei N = 127 Probanden.

	Unauffällig	Ein Wertepunkt	Zwei Wertepunkte
Beginn der Schicht	N = 109 (86 %)	N = 16 (13 %)	N = 2 (2 %)
Ende der Schicht	N = 117 (92 %)	N = 9 (7 %)	N = 1 (1 %)

Damit liegt der Prozentsatz an auffälligen Probanden niedriger als in einer vom Testautor genannten Untersuchung an einer „Normalgruppe“ mit 22 % auffälligen Testergebnissen (Lehrl und Fischer 1992).

Insgesamt kann somit davon ausgegangen werden, daß es sich bei dem in die Auswertung einbezogenen Kollektiv um Arbeitnehmer handelt, bei denen im Vergleich zur Normalbevölkerung keine vermehrten hirnrorganischen Erkrankungen bzw. deren Frühsymptome vorliegen.

Im folgenden soll die Abhängigkeit der Testergebnisse von der chronischen Lösungsmittelexposition untersucht werden. In Tabelle 3.6.2 wird die Anzahl der auffälligen Teilnehmer zu Beginn der Schicht in den verschiedenen Gruppen des ECE dargestellt.

Tabelle 3.6.2: Ergebnisse des c.I.-Tests zu Beginn der Schicht in den Gruppen des ECE (N = 127)

	ECE-1 (N = 36)	ECE-2 (N = 55)	ECE-3 (N = 36)
Anzahl der auffälligen Teilnehmer	N = 4 (11 %)	N = 7 (13 %)	N = 7 (19 %)

Es ist eine Zunahme der auffälligen Testergebnisse in der höher exponierten Gruppe festzustellen. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ( $p = 0,55$ ).

**Insgesamt** kann ein Zusammenhang zwischen der chronischen LM-Belastung und den Ergebnissen des c.I.-Tests nicht begründet werden.

### **3.6.2. Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI)**

#### **3.6.2.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv**

In Tabelle 3.6.3 sind für jeden Untersuchungszeitpunkt die durchschnittlichen Ergebnisse des KAI im gesamten Kollektiv dargestellt.

Tabelle 3.6.3: Ergebnisse des KAI bei N = 127 Probanden.

	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung		p
	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	
IQ-Wert (KAI-IQ):					
Mittelwert	106,2	108,1	113,5	114,4	$p_{11/21} < 0,01^*$
Standardabweichung	12	12	12	13	$p_{11/12} < 0,01^*$
Median	106	108	113	114	$p_{21/22} < 0,01^*$
Bereich	78 - 131	82 - 136	89 - 139	84 - 137	
Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (KAI-CK):					
Mittelwert	17,4	17,9	19,2	19,1	$p_{11/21} < 0,01^*$
Standardabweichung	2,5	2,8	2,5	2,9	$p_{11/12} < 0,01^*$
Median	17,2	17,9	19,2	19,2	$p_{21/22} = 0,62$
Bereich	12 - 23	11 - 25	13 - 24	13 - 27	
Gegenwartsdauer (KAI-TR):					
Mittelwert	5,2	5,3	5,5	5,6	$p_{11/21} < 0,01^*$
Standardabweichung	0,8	0,8	0,8	0,9	$p_{11/12} = 0,16$
Median	5,3	5,3	5,4	5,6	$p_{21/22} = 0,09$
Bereich	3,5 - 7,1	3,5 - 7,6	3,9 - 7,6	3,5 - 7,8	

Die KAI-IQ Mittelwerte liegen deutlich über dem Mittelwert einer repräsentativen Normstichprobe (100). Diese Diskrepanz läßt sich dadurch erklären, daß die Normierung des KAI im Jahr 1975 durchgeführt wurde. Nach Rücksprache mit dem Testautor ist die durchschnittliche Intelligenzleistung der Allgemeinbevölkerung - wie sie im KAI gemessen wird - seit damals gestiegen. Die erhaltenen Testergebnisse belegen daher keine überdurchschnittliche Leistungsfähigkeit des Untersuchungskollektivs.

Im KAI-IQ, KAI-CK und KAI-TR finden sich signifikante Leistungsverbesserungen zwischen U1 und U2. Diese Unterschiede sind nicht hypothesenkonform. Sie lassen sich nicht auf die zwischenzeitlich stattgehabte LM-Exposition zurückführen.



Da dieser Effekt auch bei Probanden gefunden wird, die vom selben Untersucher in U1 und U2 getestet wurden, können mögliche Untersuchereffekte weitgehend ausgeschlossen werden.

Möglich wären jedoch Lerneffekte und eine aufgeschlossenerere Haltung gegenüber der Untersuchung. Während die Teilnehmer vor der Durchführung von U1 nicht wußten, welche Testverfahren bearbeitet werden und sie sich eventuell etwas unsicher fühlten, war das bei der U2 nicht mehr der Fall. Zum einen konnten sie sich daher darauf vorbereiten oder üben. Zum anderen waren die Probanden bereits mit dem Verfahren vertraut. Auch in den im Manual beschriebenen Verlaufsuntersuchungen kam es zu Verbesserungen in den Testleistungen (Lehrl et al. 1992).

Zwischen den Ergebnissen zu Beginn und zum Ende der Schicht werden die Testergebnisse im Mittel besser. Diese Unterschiede sind für den KAI-IQ und KAI-CK in U1 signifikant.

Auch diese Effekte sind nicht hypothesenkonform. Sie lassen sich nicht durch die aktuelle Lösungsmittelexposition erklären. Für die Verbesserung zum Schichtende sind mit Wahrscheinlichkeit tageszeitliche Schwankungen und Lerneffekte verantwortlich (Buse und Pawlik 1994, Lehrl et al. 1992).

#### **3.6.2.2. KAI und aktuelle LM-Belastung**

Zur Überprüfung des Einflusses einer aktuellen Belastung durch Lösungsmittel werden die Ergebnisse des KAI mit den jeweiligen Biomonitoring-Parametern korreliert. Da die Gesamtergebnisse des KAI signifikant mit dem Alter der Probanden korrelieren ( $r$  zwischen -0,27 und -0,21), werden partielle Korrelationen unter Kontrolle des Alters durchgeführt. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 3.6.4 dargestellt.

Tabelle 3.6.4: Partielle Korrelationskoeffizienten [Alter] zwischen den Maßen der aktuellen Belastung und den Ergebnissen des KAI (N = 127)

	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung	
	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	Beginn der Schicht	Ende der Schicht
SKW / KAI-IQ	-0,19* (p = 0,03)	-0,06 (p = 0,51)	0,12 (p = 0,18)	0,01 (p = 0,95)
STX / KAI-IQ	-0,04 (p = 0,63)	-0,03 (p = 0,72)	0,05 (p = 0,60)	-0,05 (p = 0,60)
SKW / KAI-CK	-0,06 (p = 0,52)	-0,05 (p = 0,55)	0,18* (p = 0,04)	0,09 (p = 0,31)
STX / KAI-CK	0,04 (p = 0,63)	0,05 (p = 0,57)	0,05 (p = 0,57)	-0,03 (p = 0,77)
SKW / KAI-TR	-0,24* (p = 0,01)	-0,04 (p = 0,66)	0,04 (p = 0,67)	-0,06 (p = 0,51)
STX / KAI-TR	-0,13 (p = 0,14)	-0,11 (p = 0,21)	0,04 (p = 0,68)	-0,06 (p = 0,52)

Ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der aktuellen LM-Belastung und den Ergebnissen im KAI ist nicht zu erkennen. In den Korrelationsberechnungen mit dem STX fanden sich keine signifikanten Ergebnisse. Die Kohlenwasserstoffe korrelieren vor der Schicht signifikant negativ mit dem KAI-IQ in U1 und signifikant positiv mit dem KAI-CK in U2. Diese widersprüchlichen Ergebnisse und die unterschiedlichen Vorzeichen innerhalb aller Korrelationen legen den Schluß nahe, daß es sich nicht um ursächliche Zusammenhänge, sondern um Zufallsbefunde handelt.

In einem weiteren Schritt wurde vom KAI-IQ, als Maß des aktuellen Intelligenzniveaus, das Ergebnis des MWT-B, als Maß der prämorbid Intelligenz, abgezogen. Diese Differenz gilt als Maß der Beeinflussung der aktuellen Intelligenz durch aktuelle, subchronische oder chronische Effekte. Die partiellen Korrelationskoeffizienten [Alter] dieser Differenz mit den aktuellen Biomonitoring-Parametern und dem jeweiligen Expositionsindex werden in Tabelle 3.6.5 dargestellt.

Tabelle 3.6.5: Partielle Korrelationskoeffizienten [Alter] zwischen der Differenz des KAI-IQ und des MWT-B-IQ mit den aktuellen Biomonitoring-Parametern und dem EI (N = 127).

	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung	
	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	Beginn der Schicht	Ende der Schicht
SKW / KAI - MWT-B	r = 0,17 (p = 0,06)	r = 0,04 (p = 0,66)	r = 0,05 (p = 0,60)	r = -0,04 (p = 0,67)
STX / KAI - MWT-B	r = -0,07 (p = 0,42)	r = -0,05 (p = 0,59)	r = -0,08 (p = 0,40)	r = -0,09 (p = 0,34)
EI <sub>1/2</sub> / KAI - MWT-B		r = -0,22 (p = 0,02*)		r = -0,15 (p = 0,10)

Es findet sich eine signifikante negative, hypothesenkonforme Korrelation zwischen den Lösungsmitteln in der Luft (EI<sub>1/2</sub>) und der Differenz zwischen KAI-IQ und MWT-IQ. Ein einheitlicher Zusammenhang der akuten Lösungsmittelbelastung mit den Ergebnissen des KAI zeichnet sich jedoch nicht ab.

Trotz einer einzelnen signifikanten Korrelation deuten die Berechnungen insgesamt darauf hin, daß die Ergebnisse im KAI unabhängig von den in dieser Studie erfaßten aktuellen Lösungsmittelbelastungen sind.

### **3.6.2.3. KAI und subchronische LM-Exposition**

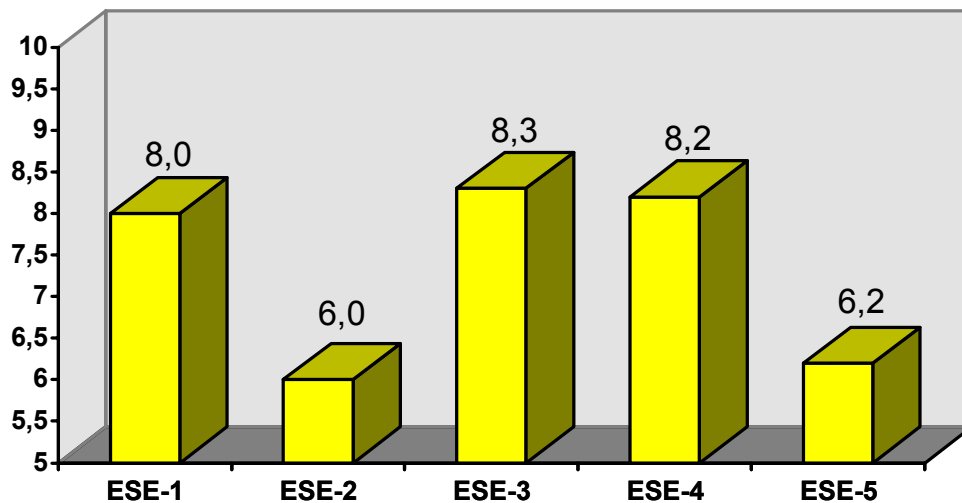
Im Rahmen der Dosis-Effekt-Berechnungen wird die Differenz der Ergebnisse zu Beginn der Schicht als Maß der Verbesserung oder Verschlechterung der aktuellen Intelligenz innerhalb der zwei Jahre mit dem SEI korreliert. Die Korrelationen sind mit  $r_{\text{KAI-IQ}} = -0,04$ ,  $r_{\text{KAI-CK}} = 0,07$  und  $r_{\text{KAI-TR}} = -0,01$  nicht signifikant (alle  $p > 0,4$ ).

Auch die N = 5 Gruppen des ESE zeigen keine Dosis-Wirkungs-Effekte mit den Differenzen der Ergebnisse des KAI zwischen U2 und U1. Sie sind in [Tabelle 3.6.6](#), [Abbildung 3.15](#) und [Abbildung 3.16](#) dargestellt.

**Tabelle 3.6.6:** Vergleich der Ergebnisse der Differenzbildung des KAI zwischen U2 und U1 in den fünf Untergruppen des ESE (N = 127).

Differenz	gesamtes Kollektiv	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	p <sub>VA</sub>
$\Delta$ KAI-IQ	7,3 ± 8,2	8,0 ± 9,2	6,0 ± 7,2	8,3 ± 9,4	8,2 ± 6,3	6,2 ± 8,5	0,73
$\Delta$ KAI-CK	1,8 ± 1,8	1,8 ± 1,6	1,4 ± 1,7	2,2 ± 2,1	1,7 ± 1,4	1,8 ± 2,1	0,46
$\Delta$ KAI-TR	0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,7	0,4 ± 0,6	0,1 ± 0,7	0,78

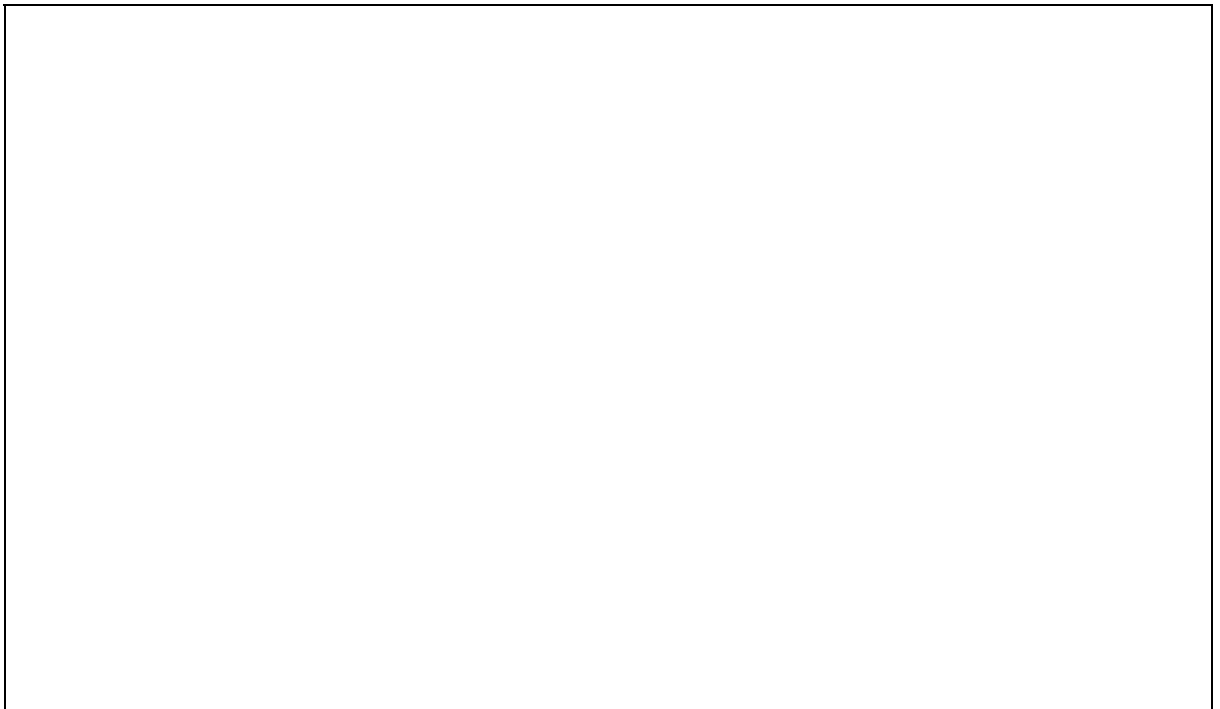
**Abbildung 3.15:** Vergleich der Ergebnisse der Differenzbildung des KAI-IQ zwischen U2 und U1 in den fünf Gruppen des ESE (N = 127).



In der Varianzanalyse zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im  $\Delta$ KAI-IQ.

Die geringsten Verbesserungen in der fluiden Intelligenz zwischen Erst- und Nachuntersuchung finden sich in den Gruppen ESE-2 und ESE-5. Damit ergeben sich keine tendenziell gerichteten Ergebnisse.

Abbildung 3.16: Differenzen des KAI-CK und KAI-TR zwischen U2 und U1 in den fünf Gruppen des ESE (N = 127).



Ebenfalls finden sich zwischen den mittleren Differenzen in der Informationsgeschwindigkeit und der Gegenwartsdauer keine statistisch bedeutsamen Unterschiede.

Die Differenz der Informationsgeschwindigkeit schwankt unsystematisch zwischen den Gruppen des ESE.

Die Zunahme der mittleren Gegenwartsdauer dahingegen ist in der am höchsten exponierten Gruppe am geringsten. Dies könnte so interpretiert werden, daß eine etwas erhöhte LM-Exposition innerhalb des 2-Jahres-Intervalls eine Verbesserung der Gegenwartsdauer verhindert. Während sich die niedrig exponierten Teilnehmer verbessern, stagniert die Gegenwartsdauer der höher exponierten Teilnehmer.

Unter Würdigung aller Ergebnisse ist ein relevanter Zusammenhang der Testergebnisse des KAI mit der subchronischen LM-Exposition nicht erkennbar.

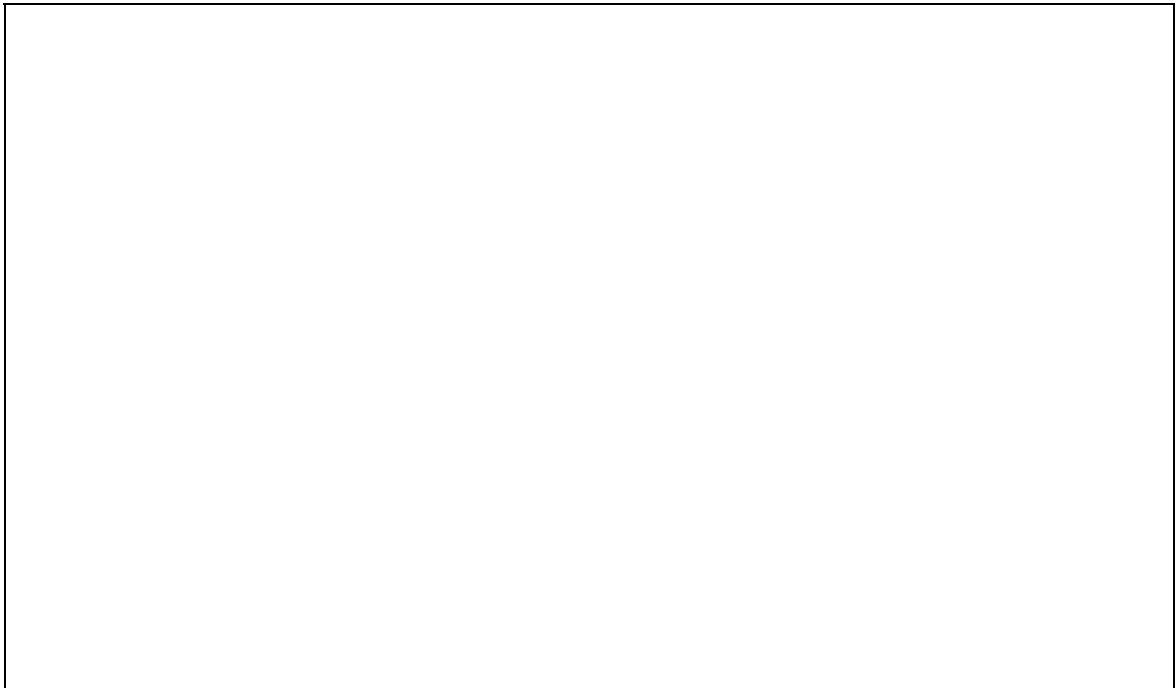
#### **3.6.2.4. KAI und chronische LM-Exposition**

Die mittleren altersstandardisierten Ergebnisse des KAI zu Beginn der Schicht in der Erstuntersuchung in den ECE-Gruppen sind in [Tabelle 3.6.7](#) aufgeführt. In [Abbildung 3.17](#) ist die Differenz des KAI-IQ und des MWTB-IQ grafisch veranschaulicht.

Tabelle 3.6.7: Mittlere altersstandardisierte Ergebnisse des KAI und der Differenz des KAI-IQ mit dem MWT-B IQ zu Beginn der Schicht in U1 in den ECE-Gruppen (N = 127)

	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
KAI-IQ	108,7 ± 11,8	105,0 ± 10,6	103,5 ± 11,2	0,06
KAI-CK	18,1 ± 2,3	17,0 ± 2,2	16,9 ± 2,6	0,06
KAI-TR	5,3 ± 0,8	5,2 ± 0,8	5,1 ± 0,8	0,28
KAI-IQ minus MWT-B IQ	10,1 ± 11,9	9,1 ± 13,0	4,2 ± 12,9	0,05*

Abbildung 3.17: Vergleich der Ergebnisse der Differenzbildung des KAI-IQ und MWT-B IQ zu Beginn der Schicht in U1 in den ECE-Gruppen (N = 127)



Es zeigt sich eine einheitliche Tendenz. Die geringer exponierten Teilnehmer weisen in allen Teilaspekten und im Gesamtwert bessere Testergebnisse auf als die höher exponierten Probanden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen des ECE finden sich jedoch nicht.

Die Differenz zwischen dem KAI-IQ und dem MWT-B IQ wird mit steigender Exposition geringer. D. h. je höher die chronische Exposition, desto schlechter ist das Ergebnis der aktuellen Intelligenzmessung im Vergleich zur prämorbidem Intelligenz. Der Unterschied zwischen ECE-1 und ECE-3 ist signifikant.

Somit kann ein Einfluß der Höhe der chronischen LM-Exposition auf den fluiden Intelligenzquotienten nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Berechnungen des KAI zum Beginn der Schicht in U1 und der Dauer der chronischen LM-Exposition sind in Tabelle 3.6.8 dargestellt.

Tabelle 3.6.8: Altersstandardisierte Ergebnisse des KAI in den Gruppen mit unterschiedlicher chronischer LM-Expositionsdauer, Ergebnis des t-Tests und Korrelationskoeffizienten mit der LM-Expositionsdauer.

	weniger als 10 Jahre LM-Exposition N = 56	mehr als 20 Jahre LM-Exposition N = 36	p	Korrelati- ons- koeffizient r N = 127
KAI-IQ	106 ± 11	105 ± 11	0,61	-0,06
Informationsverarbei- tungsgeschwindigkeit	17,2 ± 2,5	17,0 ± 2,4	0,66	-0,06
Gegenwartsdauer	5,3 ± 0,8	5,2 ± 0,7	0,75	-0,03

Die Dauer der chronischen LM-Exposition korreliert nicht signifikant mit dem altersstandardisierten KAI-IQ, mit der Informationsgeschwindigkeit und mit der Gegenwartsdauer.

Auch im Vergleich der kurz mit den lang chronisch LM-exponierten Arbeitnehmern findet sich kein signifikanter Unterschied in den altersstandardisierten KAI-Kennwerten.

Ein relevanter Zusammenhang der Dauer der chronischen LM-Exposition mit dem fluiden Intelligenzquotienten besteht daher nicht.

**Zusammenfassend** läßt sich feststellen, daß der KAI in den Berechnungen mit den Kennwerten der aktuellen Lösungsmittlexposition keine gerichteten Zusammenhänge zeigt. Für die subchronische Exposition zeigt sich dagegen ein hypothesenkonformer Effekt in der Informationsgeschwindigkeit. Die Höhe der chronischen LM-Exposition führt schließlich zu signifikanten Unterschieden in den Kennwerten der fluiden Intelligenz.

Diese Zusammenhänge stimmen zum Teil mit den Ergebnissen der Literatur überein. So finden Lehl et al. (1984) auch unter Verwendung des KAI eine signifikant geringere



Gegenwartsdauer bei Holzlackierern als in einer Kontrollgruppe. Nasterlack et al. (1997) können jedoch keinen signifikanten Unterschied im KAI zwischen Malern und einer Kontrollgruppe feststellen.

Auch im englischsprachigen Raum gibt es insbesondere zu Dosis-Effekt-Beziehungen inkonsistente Ergebnisse. Von Elingsen et al. (1997) können in Abhängigkeit von der LM-Belastung vergleichbare Leistungsdefizite im Kurzzeitgedächtnis festgestellt werden. In einigen Studien kommt es bei entsprechenden Testverfahren zu ähnlichen Ergebnissen in bezug auf die chronische Lösungsmittlexposition (Morrow et al. 1990, Ng et al. 1990, Rasmussen 1993). Keine signifikanten Effekte der chronischen LM-Exposition finden sich dahingegen bei Hooisma et al. (1993), Pauling und Ogden (1996) und Spurgeon et al. (1994).

### 3.6.3. Arbeitsgedächtnistest (TAP-AG)

#### 3.6.3.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv

In Tabelle 3.6.9 sind die durchschnittlichen Ergebnisse des Arbeitsgedächtnistests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP-AG) dargestellt.

Tabelle 3.6.9: Ergebnisse des Arbeitsgedächtnistests in U2 bei N = 113 Probanden.

	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	p
Median	640 ± 146 ms	616 ± 147 ms	0,10
Prozentrang Median	40 ± 27	45 ± 28	
Standardabweichung	232 ± 112 ms	206 ± 93 ms	0,06
Prozentrang SD	40 ± 29	43 ± 29	
Anz. richtiger Reaktionen	11,5 ± 2,4	11,8 ± 2,5	0,24

Zum Ende der Schicht kommt es zu Verbesserungen der Ergebnisse. Signifikant ist jedoch keiner dieser Unterschiede.

Im Vergleich zur Normstichprobe zeigt das Kollektiv mit Prozenträgen von 40 vor der Schicht im Mittel verlangsamte Reaktionszeiten mit relativ großen Schwankungen.

### 3.6.3.2. Arbeitsgedächtnistest und aktuelle LM-Belastung

Zur Überprüfung des Einflusses einer aktuellen Belastung durch Lösungsmittel werden die Ergebnisse des Arbeitsgedächtnistests mit den jeweiligen Blutparametern korreliert.

In Tabelle 3.6.10 sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnissen des Arbeitsgedächtnistests und den Biomonitoring-Parametern dargestellt.

Tabelle 3.6.10: Korrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnissen des Arbeitsgedächtnistests und den Biomonitoring-Parametern (N = 113)

	Beginn der Schicht		Ende der Schicht	
	SKW	STX	SKW	STX
Median	-0,14 (p = 0,14)	0,03 (p = 0,74)	-0,06 (p = 0,57)	-0,06 (p = 0,57)
Prozenrang Median	0,13 (p = 0,16)	-0,02 (p = 0,83)	0,03 (p = 0,74)	0,02 (p = 0,84)
Standardabweichung	-0,13 (p = 0,16)	-0,09 (p = 0,34)	-0,11 (p = 0,26)	-0,23 (p = 0,03*)
Prozenrang SD	0,12 (p = 0,22)	0,04 (p = 0,65)	0,12 (p = 0,23)	0,28 (p = 0,01*)
Anz. richtiger Reakt.	0,11 (p = 0,25)	0,08 (p = 0,42)	-0,3 (p = 0,76)	-0,15 (p = 0,14)

Es finden sich am Ende der Schicht signifikante Korrelationen zwischen der Standardabweichung und dem STX. Nach  $\alpha$ -Adjustierung [0,01] bleibt lediglich die Korrelation der Prozenträge der Standardabweichung mit dem STX signifikant.

Insgesamt läßt sich kein einheitlicher Trend feststellen. Ein systematischer Einfluß der LM auf die Resultate des Aufmerksamkeitstests läßt sich somit nicht feststellen.

### 3.6.3.3. Arbeitsgedächtnistest und chronische LM-Exposition

Um den Einfluß der Höhe der chronischen Exposition festzustellen werden die Mittelwerte der drei ECE-Gruppen miteinander verglichen.

In Tabelle 3.6.11 sind die Ergebnisse des Arbeitsgedächtnistests in den Gruppen zur chronischen Exposition dargestellt.

Tabelle 3.6.11: Ergebnisse des TAP-AG zum Beginn der Schicht in den Gruppen des ECE (N = 113)

	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
Median	605 ± 149 ms	662 ± 151 ms	639 ± 131 ms	0,34
Prozentrang Median	46 ± 29	36 ± 27	40 ± 24	0,36
Standardabweichung	219 ± 114 ms	228 ± 98 ms	251 ± 131 ms	0,30
Prozentrang SD	43 ± 28	38 ± 28	37 ± 32	0,43
Anz. richtiger Reakt.	11,8 ± 2,6	11,6 ± 2,3	11,2 ± 2,6	0,36

Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den chronisch hoch und niedrig exponierten Arbeitnehmern finden.

Auch in den in Tabelle 3.6.12 dargestellten Berechnungen des TAP-AG zu Beginn der Schicht und der Dauer der chronischen LM-Exposition finden sich keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 3.6.12: Altersstandardisierte Ergebnisse des TAP-AG in den Gruppen mit unterschiedlicher chronischer LM-Expositionsdauer, Ergebnis des t-Tests und Korrelationskoeffizienten mit der LM-Expositionsdauer.

	weniger als 10 Jahre LM-Exposition N = 50	mehr als 20 Jahre LM-Exposition N = 32	p	Korrelations- koeffizient r N = 113
Median	628 ± 153 ms	628 ± 128 ms	0,98	0,05
SD	236 ± 126 ms	236 ± 109 ms	0,99	0
Anz. richt. Antw.	11,4 ± 2,1	11,9 ± 2,9	0,40	0,05

**Insgesamt** ergeben sich somit keine Hinweise auf einen Zusammenhang der aktuellen oder chronischen LM-Exposition auf die mit der TAP gemessenen Aufmerksamkeitsleistungen der Teilnehmer.

### 3.6.4. Geteilte Aufmerksamkeit (TAP-GA)

#### 3.6.4.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv

In Tabelle 3.6.13 sind die durchschnittlichen Ergebnisse des Untertests „Geteilte Aufmerksamkeit“ im gesamten Kollektivs dargestellt.

Tabelle 3.6.13: Ergebnisse des Untertests Geteilte Aufmerksamkeit in U2 bei N = 121 Probanden.

	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	p
Median	672 ± 89 ms	670 ± 85 ms	0,64
Prozentrang Median	30 ± 25	28 ± 24	
Standardabweichung	224 ± 60 ms	209 ± 62 ms	0,01*
Prozentrang SD	43 ± 22	49 ± 23	
Anz. richtiger Reaktionen	28,5 ± 3,5	29,6 ± 2,4	< 0,01*

Zum Ende der Schicht kommt es zu signifikanten Verbesserungen der Standardabweichung und der Anzahl richtiger Reaktionen als Maße der Schwankung der Aufmerksamkeit sowie der Leistungsgüte (beide  $p < 0,01$ ).

Im Vergleich zur Normstichprobe zeigt das Kollektiv im Mittel eine deutliche Verlangsamung (Prozentränge des Medians 30 bzw. 28). Die Schwankung der Aufmerksamkeit befindet sich dahingegen mit Prozenträngen von 43 und 49 noch im durchschnittlichen Bereich.

Die Interpretation dieser Befunde ist jedoch dadurch erschwert, daß das Zustandekommen der Normwerte nicht nachvollzogen werden kann. Motivationale und situationspezifische Aspekte wie die Durchführung an der Arbeitsstelle und hieraus resultierende Störungen erschweren die Interpretation. Für eine valide Aussage zu LM-Effekten müssen Dosis-Effekt Berechnungen durchgeführt werden.

#### **3.6.4.2. Geteilte Aufmerksamkeit und aktuelle LM-Belastung**

Zur Überprüfung des Einflusses einer aktuellen inneren Belastung mit Lösungsmitteln werden die Ergebnisse der Geteilten Aufmerksamkeit mit den jeweiligen Blutparametern korreliert.

In Tabelle 3.6.14 sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnissen der Geteilten Aufmerksamkeit und den Biomonitoring-Parametern dargestellt.

Tabelle 3.6.14: Korrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnissen der Geteilten Aufmerksamkeit und den Biomonitoring-Parametern (N = 121)

	Beginn der Schicht		Ende der Schicht	
	SKW	STX	SKW	STX
Median	-0,09 (p = 0,33)	0,09 (p = 0,32)	0,06 (p = 0,52)	0,02 (p = 0,81)
Prozentrang Median	0,04 (p = 0,64)	-0,08 (p = 0,39)	-0,08 (p = 0,39)	-0,01 (p = 0,96)
Standardabweichung	-0,13 (p = 0,17)	-0,12 (p = 0,19)	-0,27* (p < 0,01)	0,14 (p = 0,14)
Prozentrang SD	-0,01 (p = 0,95)	0,07 (p = 0,43)	0,22* (p = 0,02)	-0,17 (p = 0,08)
Anz. richtiger Reakt.	0,08 (p = 0,41)	0,08 (p = 0,39)	-0,13 (p = 0,17)	0,21* (p = 0,03)

Wie im Untertest Arbeitsgedächtnis finden sich am Ende der Schicht einzelne signifikante Korrelationen. Nach  $\alpha$ -Adjustierung [0,01] bleibt jedoch nur die Korrelation der Standardabweichung mit dem SKW signifikant. Je höher die Belastung mit Kohlenwasserstoffen desto geringer sind die Schwankungen der Aufmerksamkeit. Dieser Zusammenhang ist nicht hypothesenkonform.

Da es sich hierbei um keinen adversen Effekt handelt und sich auch bei den weiteren Ergebnissen kein einheitlicher Trend feststellen läßt, kann davon ausgegangen werden, daß ein systematischer Einfluß der LM auf die Resultate der Geteilten Aufmerksamkeit nicht vorliegt.

### 3.6.4.3. Geteilte Aufmerksamkeit und chronische LM-Exposition

Um den Einfluß der chronischen Exposition festzustellen werden die Mittelwerte der drei ECE-Gruppen miteinander verglichen.

In Tabelle 3.6.15 sind die Ergebnisse der Geteilten Aufmerksamkeit am Beginn der Schicht in den Gruppen des ECE dargestellt.

Tabelle 3.6.15: Ergebnisse der Geteilten Aufmerksamkeit zu Beginn der Schicht in den Gruppen des ECE (N = 121)

	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
Median	663 ± 90 ms	657 ± 83 ms	700 ± 92 ms	0,09
Prozentrang Median	36 ± 28	30 ± 26	23 ± 19	0,03*
Standardabweichung	231 ± 52 ms	212 ± 57 ms	238 ± 69 ms	0,63
Prozentrang SD	41 ± 18	46 ± 23	39 ± 23	0,73
Anz. richtiger Reakt.	28,7 ± 2,9	28,9 ± 2,6	27,7 ± 4,8	0,33

Ein einheitlicher Trend und ein signifikantes Ergebnis sind beim Prozentrang des Medians festzustellen. Mit zunehmender chronischer LM-Exposition sinkt die Reaktionszeit in der Geteilten Aufmerksamkeit. In der Standardabweichung und der Anzahl richtiger Reaktionen finden sich keine signifikanten Unterschiede.

In Tabelle 3.6.16 sind Berechnungen mit der Geteilten Aufmerksamkeit zu Beginn der Schicht und der Dauer der chronischen LM-Exposition dargestellt.

Tabelle 3.6.16: Altersstandardisierte Ergebnisse der TAP-GA in den Gruppen mit unterschiedlicher chronischer LM-Expositionsdauer, Ergebnis des t-Tests und Korrelationskoeffizienten mit der LM-Expositionsdauer.

	weniger als 10 Jahre LM-Exposition N = 53	mehr als 20 Jahre LM-Exposition N = 34	p	Korrelations- koeffizient r N = 122
Median	678 ± 91 ms	662 ± 106 ms	0,47	-0,11
SD	231 ± 61 ms	226 ± 55 ms	0,66	0
Anz. richtiger Antw.	28,3 ± 3,7	28,3 ± 3,3	0,96	0,02

Es finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dauer der chronischen LM-Exposition und den Ergebnissen im Testverfahren zur Geteilten Aufmerksamkeit.

**Insgesamt** läßt sich ein hypothesenkonformer Zusammenhang zwischen der Höhe der chronischen LM-Exposition und der Reaktionszeit der Geteilten Aufmerksamkeit finden. Ein Einfluß der aktuellen und der Dauer der chronischen Lösungsmittlexposition auf die Geteilten Aufmerksamkeitsleistungen der Teilnehmer läßt sich dahingegen nicht feststellen.

Die Reaktionszeitmessung mit der TAP geht über die alleinige Erfassung der Reaktionszeit hinaus. Sie ist in diesem Fall als Indikator der spezifischen Probleme, die ein Proband mit der Bearbeitung des Tests zur Geteilten Aufmerksamkeit hat, beschrieben (Zimmermann und Fimm 1993). Die einfache und Wahlreaktionszeit der Teilnehmer wird gesondert mit dem Wiener Testsystem gemessen (siehe Kapitel 3.8.).

Ein Vergleich der Ergebnisse der TAP mit Ergebnissen aus der Literatur zu Effekten von Lösungsmittel-Expositionen ist nicht möglich, da sie dort nicht eingesetzt wurde.

### **3.6.5. Trail-Making-Test (TMT)**

#### **3.6.5.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv**

In Tabelle 3.6.17 sind die Ergebnisse des TMT in der Nachuntersuchung dargestellt.



Tabelle 3.6.17: Ergebnisse des TMT in U2 (N = 127)

	Beginn der Schicht		Ende der Schicht	
	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B
Mittlere Durchführungsdauer	26 ± 9 s	75 ± 32 s	23 ± 8 s	65 ± 23 s
Einstufung der Ergebnisse als				
Völlig normal	73 (57 %)	56 (45 %)	87 (73 %)	69 (59 %)
Normal	42 (33 %)	35 (28 %)	26 (22 %)	27 (23 %)
Leicht auffällig	10 (8 %)	22 (17 %)	6 (5 %)	18 (15 %)
Deutlich auffällig	2 (2 %)	12 (10 %)	-	3 (3 %)

Im TMT-B werden zu Beginn der Schicht mit 27 % mehr Probanden als auffällig klassifiziert als im TMT-A (10 %). Die mittlere Bearbeitungsdauer ist damit etwas schneller als in einer von Mergler et al. (1994) beschriebenen Kontrollgruppe (TMT-A: 29 ± 8 s und TMT-B: 73 ± 20 s).

Am Ende der Schicht kommt es in beiden Untertests zu signifikant schnelleren Bearbeitungszeiten im Vergleich zum Beginn der Schicht (beide  $p < 0,01$ ). Da das Verfahren nicht für Verlaufsuntersuchungen vorgesehen ist und auch keine Parallelform existiert, sind die besseren Testergebnisse am Ende der Schicht wahrscheinlich auf Lerneffekte zurückzuführen (Oswald und Roth 1986).

### 3.6.5.2. TMT und aktuelle LM-Belastung

In Tabelle 3.6.18 sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den akuten Biomonitoring-Parametern und den Ergebnissen des TMT in der Nachuntersuchung dargestellt.

Tabelle 3.6.18: Korrelationskoeffizienten zwischen den akuten Biomonitoring-Parametern und den Ergebnissen des TMT in U2 (N = 127).

	TMT-A		TMT-B	
	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	Beginn der Schicht	Ende der Schicht
SKW	r = -0,21 (p = 0,02*)	r = -0,25 (p = 0,01*)	r = -0,05 (p = 0,58)	r = -0,04 (p = 0,65)
STX	r = -0,12 (p = 0,19)	r = -0,11 (p = 0,25)	r = -0,12 (p = 0,17)	r = -0,07 (p = 0,45)

Die Konzentrationen der Kohlenwasserstoffe im Blut korrelieren signifikant negativ mit dem Ergebnis des TMT-A sowohl zu Beginn als auch am Ende der Schicht. Je höher die Belastung durch KW, desto besser die Testergebnisse. Dieses Ergebnis ist nicht hypothesenkonform.

Bei den restlichen Korrelationskoeffizienten finden sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

In einer weiteren Berechnung korrelierten wir die Differenz zwischen dem Ergebnis am Ende und am Beginn der Schicht mit dem EI<sub>2</sub>. Die Korrelationskoeffizienten waren mit  $r_{\Delta\text{TMT-A}} = 0,03$ ;  $p=0,74$  und  $r_{\Delta\text{TMT-B}} = 0,15$ ;  $p=0,11$  nicht signifikant.

### **3.6.5.3. TMT und chronische LM-Exposition**

Für die Berechnung der chronischen Effekte wird der ECE verwendet. In Tabelle 3.6.19 sind die altersstandardisierten Kennwerte des TMT in den drei Gruppen des ECE aufgeführt. Bei der Kategorisierung der Ergebnisse wird das Alter der Probanden jedoch nicht berücksichtigt.

Tabelle 3.6.19: Mittlere altersstandardisierte Ergebnisse des TMT zu Beginn der Schicht in den ECE-Gruppen (N = 127)

	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
<b>TMT-A:</b>				
Mittelwert	23,7 ± 8,5 s	26,5 ± 8,0 s	28,5 ± 8,8 s	0,02*
Einstufung der Ergebnisse				
Völlig normal	25 (69 %)	34 (62 %)	14 (39 %)	
Normal	9 (25 %)	15 (27 %)	18 (50 %)	0,41
Leicht auffällig	2 (6 %)	6 (11 %)	2 (6 %)	
Deutlich auffällig	-	-	2 (6 %)	
<b>TMT-B:</b>				
Mittelwert	70,1 ± 32,2	73,9 ± 24,6	83,3 ± 25,5	0,06
Einstufung der Ergebnisse				
Völlig normal	15 (44 %)	32 (58 %)	9 (25 %)	
Normal	10 (29 %)	12 (22 %)	13 (36 %)	0,27
Leicht auffällig	5 (15 %)	7 (13 %)	10 (28 %)	
Deutlich auffällig	4 (12 %)	4 (7 %)	4 (11 %)	

Sowohl im TMT-A als auch im TMT-B finden sich in der hoch exponierten Gruppe prozentual mehr auffällige Ergebnisse als in den beiden anderen Gruppen. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Auch die altersstandardisierten Mittelwerte steigen mit der chronischen LM-Exposition an. Der Unterschied zwischen ECE-1 und ECE-3 ist im TMT-A signifikant, im TMT-B liegt er knapp oberhalb der Signifikanzgrenze.

In Tabelle 3.6.20 werden die altersstandardisierten Ergebnisse des TMT zu Beginn der Schicht in Abhängigkeit von der Dauer der chronischen LM-Exposition dargestellt.

Tabelle 3.6.20: Altersstandardisierte Ergebnisse des TMT in den Gruppen mit unterschiedlicher chronischer LM-Expositionsdauer, Ergebnis des t-Tests und Korrelationskoeffizienten mit der LM-Expositionsdauer.

	weniger als 10 Jahre LM-Exposition N = 56	mehr als 20 Jahre LM-Exposition N = 36	p	Korrelations- koeffizient r N = 127
TMT-A	27 ± 8 s	25 ± 7 s	0,31	-0,08
TMT-B	76 ± 23 s	73 ± 28 s	0,67	-0,05

Es finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dauer der chronischen LM-Exposition und den Ergebnissen im TMT.

Die Ergebnisse deuten **zusammenfassend** darauf hin, daß mit zunehmender chronischer LM-Exposition die Bearbeitungsdauer als Maß des kognitiven Tempos und der kognitiven Fähigkeit zur Umstellung der Probanden abnimmt. Dies könnte ein Hinweis auf beginnende hirnormale Störungen sein. Die aktuelle LM-Belastung und die Dauer der chronischen LM-Exposition haben demgegenüber keinen bedeutsamen Einfluß auf die Ergebnisse des TMT.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen des TMT in anderen Studien. Morrow et al. (1990) und Bleecker et al. (1991) stellen Unterschiede im TMT zwischen verschiedenen LM-Expositionsgruppen bzw. einer Kontrollgruppe fest. Ellingsen et al. (1997) finden Zusammenhänge des TMT-B mit der Dauer der chronischen LM-Exposition.

## 3.7. Befindlichkeiten

### 3.7.1. Beschwerden-Liste (B-L-Form nach v. Zerssen)

#### 3.7.1.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv

In Tabelle 3.7.1 sind die Ergebnisse der v. Zerssen Beschwerdenliste des gesamten Kollektivs dargestellt.

Tabelle 3.7.1: Summenscore der v. Zerssen Beschwerdenliste bei N = 127 Probanden

	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung	
	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	Beginn der Schicht	Ende der Schicht
Mittelwert	16,9	11,9	17,7	13,3
SD	10,1	9,0	10,5	10,3
Median	15	10	16	10
Bereich	0 - 50	0 - 43	0 - 44	0 - 46

Sowohl in der Erst- als auch in der Nachuntersuchung werden am Ende der Schicht signifikant weniger Beschwerden angegeben als zu Beginn der Schicht ( $p < 0,01$ ).

Dieser Effekt könnte auf die Aussicht auf den bevorstehenden Feierabend oder auf tageseitliche Schwankungen zurückzuführen sein. Es ist nicht hypothesenkonform, daß die aktuelle Lösungsmittelexposition zu einer Befindlichkeitsverbesserung beiträgt.

Im Vergleich zwischen der Erst- und Nachuntersuchung kommt es zu keinen signifikanten Änderungen ( $p_{\Delta\text{BeginN}} = 0,28$ ;  $p_{\Delta\text{Ende}} = 0,10$ ). Dennoch ist bei beiden Mittelwerten ein Anstieg zu verzeichnen. Ein zusätzlicher Einfluß infolge der Lösungsmittelexposition kann daher nicht ausgeschlossen werden.

#### 3.7.1.2. Beschwerdenliste und aktuelle LM-Belastung

Zur Überprüfung des Einflusses einer aktuellen Belastung durch Lösungsmittel wird der v. Zerssen Beschwerdenscore mit den jeweiligen Blutparametern korreliert.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den akuten Biomonitoring-Parametern und dem Gesamtscore der v. Zerssen Beschwerdenliste sind in Tabelle 3.7.2 dargestellt.

Tabelle 3.7.2: Korrelationskoeffizienten zwischen den akuten Biomonitoring-Parametern und dem Gesamtscore der v. Zerssen Beschwerdenliste (N = 127)

	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung	
	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	Beginn der Schicht	Ende der Schicht
SKW	r = 0,22 (p = 0,01*)	r = 0,09 (p = 0,31)	r = -0,12 (p = 0,19)	r = -0,08 (p = 0,39)
STX	r = -0,16 (p = 0,07)	r = -0,15 (p = 0,10)	r = -0,09 (p = 0,32)	r = -0,08 (p = 0,37)

Eine signifikant positive Korrelation mit dem Ergebnis der v. Zerssen Beschwerdenliste zeigt die Konzentration der Kohlenwasserstoffe. Hierbei könnte es sich um eine zufällig zustande gekommene Signifikanz handeln. Die weiteren Korrelationen weisen zumeist negative Vorzeichen auf. Diese weisen damit in eine nicht hypothesenkonforme Richtung. Insgesamt scheint daher kein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis in der Beschwerdenliste und der aktuellen Lösungsmittelbelastung vorzuliegen.

### **3.7.1.3. Beschwerdenliste und subchronische LM-Exposition**

Im Rahmen der Dosis-Wirkungs-Berechnungen wird die Differenz der Ergebnisse vor der Schicht als Maß der Verbesserung oder Verschlechterung der Befindlichkeiten innerhalb der zwei Jahre mit dem SEI korreliert. Die Korrelation ist mit  $r = -0,02$  ( $p = 0,85$ ) nicht signifikant. Ein Zusammenhang mit der LM-Exposition kann daher nicht angenommen werden.

Auch im Vergleich der ESE-Gruppen zeigt sich kein eindeutiges Ergebnis. Die mittlere Differenz der Ergebnisse der v. Zerssen Beschwerdenliste zu Beginn der Schicht in U2 minus U1 ist in Tabelle 3.7.3 dargestellt.

**Tabelle 3.7.3:** Vergleich der Ergebnisse der Differenzbildung der v. Zerssen Beschwerdenliste zu Beginn der Schicht in U2 minus U1 in den drei ESE-Gruppen (N = 127)

	ESE-1 (N = 26)	ESE-2 (N = 29)	ESE-3 (N = 28)	ESE-4 (N = 23)	ESE-5 (N = 21)
Differenz des Beschwerdenscores	1,2 ± 9,0	-1,6 ± 8,0	-1,8 ± 6,4	-1,6 ± 9,5	-0,2 ± 11,4

Die ESE-Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ( $p_{VA} = 0,71$ ). Eine Verringerung der Beschwerdenangaben in der Nachuntersuchung (positive Differenz) ist nur in der am geringsten exponierten Gruppe festzustellen. Die mittleren Gruppen verzeichnen den höchsten Zuwachs, während die Beschwerdenangaben in der am höchsten LM-exponierten Gruppe (ESE-5) nahezu gleich bleiben.

Insgesamt läßt sich somit keine „Dosis-Effekt-Beziehung“ für die subchronische Exposition und die v. Zerssen Beschwerdenliste finden.

#### **3.7.1.4. Beschwerdenliste und chronische LM-Exposition**

Die altersstandardisierten mittleren Ergebnisse der v. Zerssen Beschwerdenliste zu Beginn der Schicht in der Erstuntersuchung in den ECE-Gruppen sind in [Tabelle 3.7.4](#) aufgeführt.

**Tabelle 3.7.4:** Mittlere altersstandardisierte Ergebnisse der v. Zerssen Beschwerdenliste zu Beginn der Schicht in der Erstuntersuchung in den ECE-Gruppen (N = 127)

	Gesamt	ECE-1	ECE-2	ECE-3	$p_{1/3}$
v. Zerssen Beschwerdenscore	16,7 ± 9,7	16,8 ± 10,6	16,4 ± 8,1	17,2 ± 11,3	0,87

Zwischen der Höhe der chronischen Exposition und dem Gesamtscore in der v. Zerssen Beschwerdenliste bestehen keine signifikanten Beziehungen.

In Tabelle 3.7.5 wird der altersstandardisierte Gesamtscore der v. Zerssen Beschwerdenliste zu Beginn der Schicht in U1 in Abhängigkeit von der Dauer der chronischen LM-Exposition dargestellt.

Tabelle 3.7.5: Altersstandardisierter Gesamtscore der v. Zerssen Beschwerdenliste in den Gruppen mit unterschiedlicher chronischer LM-Expositionsdauer, Ergebnis des t-Tests und Korrelationskoeffizient mit der LM-Expositionsdauer.

	weniger als 10 Jahre LM-Exposition N = 56	mehr als 20 Jahre LM-Exposition N = 36	p	Korrelations- koeffizient r N = 127
Beschwerdenscore	16,4 ± 8,6	16,6 ± 12,0	0,91	0,09

Es finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dauer der chronischen LM-Exposition und dem v. Zerssen Gesamtscore.

**Insgesamt** lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge des v. Zerssen Gesamtscores mit den aktuellen, subchronischen oder chronischen Expositionsparametern finden. Die LM-Exposition scheint im Niedrig-Dosis-Bereich keinen Einfluß auf die allgemeinen Beschwerdenangaben zu haben.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit Nasterlack et al. (1997), die für die Berufsgruppe der Maler keine erhöhten allgemeinen Beschwerdenangaben finden. Ausführlichere Überlegungen zum Einsatz von Beschwerdefragebögen finden sich bei Spurgeon et al. (1996).

### 3.7.2. Psychologisch-Neurologischer Fragebogen (PNF)

#### 3.7.2.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv

In Tabelle 3.7.6 sind die Ergebnisse des PNF im gesamten Kollektiv dargestellt.



Tabelle 3.7.6: Ergebnisse des PNF bei N = 127 Probanden

	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	p
PNF Gesamtscore	23,3 ± 13,1 (1 - 67)	19,9 ± 13,4 (0 - 63)	< 0,01*
Psycho-, neurovegetative Labilität	6,4 (0 - 17)	5,3 (0 - 17)	< 0,01*
Neurologische Symptome	2,0 (0 - 13)	1,8 (0 - 11)	0,04*
Antriebsminderung	4,6 (0 - 14)	4,3 (0 - 12)	0,12
Erregbarkeit	2,7 (0 - 9)	2,4 (0 - 10)	< 0,01*
Konz.- u. Gedächtnis- Beeinträchtigungen	3,9 (0 - 13)	3,3 (0 - 14)	< 0,01*
Spezifische Symptome	3,7 (0 - 16)	2,9 (0 - 13)	< 0,01*

Zum Ende der Schicht kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtscores sowie aller Subskalenergebnisse mit Ausnahme der Antriebsminderung. Die Verringerung der Beschwerden zum Ende der Schicht konnte auch in der v. Zerssen Beschwerdenliste festgestellt werden. Dieser Effekt läßt sich nicht durch Lösungsmittel-bedingte Einflüsse erklären.

### 3.7.2.2. PNF und aktuelle LM-Belastung

In Tabelle 3.7.7 sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den akuten Biomonitoring-Parametern und den Ergebnissen des PNF in der Nachuntersuchung dargestellt.

Tabelle 3.7.7: Korrelationskoeffizienten zwischen den akuten Biomonitoring-Parametern und den Ergebnissen des PNF in U2 (N = 127).

	Beginn der Schicht		Ende der Schicht	
	SKW	STX	SKW	STX
PNF Gesamtscore	-0,02	0,06	-0,04	0,02
Psycho-, neuroveget. Labilität	0,01	-0,08	-0,01	0
Neurologische Symptome	-0,18*	-0,09	-0,11	0,01
Antriebsminderung	0,12	0,12	0,14	0,06
Erregbarkeit	0,11	0,20*	-0,04	0,11
Konz.- u. Gedächtnis-Beeintr.	-0,01	0,12	-0,02	0
Spezifische Symptome	-0,01	-0,02	-0,01	-0,02

Die meisten Korrelationen sind nicht signifikant. Eine negative signifikante Korrelation besteht zwischen SKW und den Neurologischen Symptomen. Eine positive signifikante Korrelation findet sich zwischen STX und der Subskala Erregbarkeit. Alle signifikanten Korrelationen finden sich zu Beginn der Schicht und sind entgegengesetzt gerichtet.

Der Korrelationskoeffizient zwischen dem EI<sub>2</sub> und der Differenz des PNF am Ende der Schicht minus PNF zum Anfang der Schicht ist  $r = -0,07$  ( $p = 0,47$ ).

Ein Einfluß der aktuellen beruflichen LM-Exposition auf die Beschwerdenangaben im PNF scheint daher nicht gegeben zu sein.

### **3.7.2.3. PNF und subchronische LM-Exposition**

Da die Instruktion des Verfahrens sich ausdrücklich auf die Beschwerden aus den letzten Monaten bezieht, werden auch Berechnungen mit dem PNF bezüglich der subchronischen Exposition durchgeführt, obwohl er nur in der Nachuntersuchung zur Anwendung kam.

Die Ergebnisse des PNF zu Beginn der Schicht in den N = 5 subchronischen Expositionsgruppen sind in Tabelle 3.7.8 dargestellt.

Tabelle 3.7.8: Ergebnisse des PNF zu Beginn der Schicht in den ESE-Gruppen (N = 127)

	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	p <sub>1/5</sub>
PNF Gesamtscore	19 ± 11	24 ± 12	22 ± 12	22 ± 15	30 ± 15	0,01*
Psycho-, neuroveget. Labilität	5,9 ± 3,9	6,7 ± 3,9	5,8 ± 3,4	5,7 ± 4,7	8,1 ± 3,9	0,06
Neurologische Symptome	1,5 ± 1,4	2,1 ± 2,0	1,7 ± 2,2	1,6 ± 1,8	3,5 ± 3,3	0,01*
Antriebsminderung	3,9 ± 2,5	4,2 ± 2,3	4,6 ± 2,9	4,8 ± 3,3	5,8 ± 2,3	0,01*
Erregbarkeit	2,0 ± 1,7	2,8 ± 2,4	2,5 ± 2,1	3,1 ± 2,4	3,1 ± 2,3	0,08
Konz.- u. Gedächtnis Beeintr.	3,5 ± 2,2	4,1 ± 3,1	3,9 ± 2,4	3,6 ± 2,8	4,3 ± 2,5	0,26
Spezifische Sympt.	2,7 ± 2,9	3,8 ± 2,3	3,2 ± 2,8	3,5 ± 3,1	5,7 ± 3,6	<0,01*

Es zeichnen sich Trends bezüglich einer Zunahme der Beschwerden in allen Untertests und den Gesamtwerten bei erhöhter subchronischer LM-Exposition ab. Die hoch und niedrig exponierten Gruppen unterscheiden sich im Gesamtscore sowie in den Subskalen Neurologische Symptome, Antriebsminderung und Spezifische Symptome signifikant.

Ein Einfluß der subchronischen LM-Exposition auf die spezifischen Beschwerdenangaben im PNF ist nachweisbar.

#### **3.7.2.4. PNF und chronische LM-Exposition**

Für die Berechnung der chronischen Effekte wird der ECE verwendet. In Tabelle 3.7.9 sind die Kennwerte des PNF in den drei Gruppen des ECE aufgeführt. Der PNF Gesamtscore ist altersadjustiert.

Tabelle 3.7.9: Ergebnisse des PNF zu Beginn der Schicht in den ECE-Gruppen (N = 127)

	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
PNF Gesamtscore	19,7 ± 12,2	23,7 ± 11,2	26,3 ± 15,8	0,05*
Psycho-, neurov. Labilität	5,8 (0-15)	6,4 (0-17)	7,1 (0-16)	0,19
Neurologische Symptome	1,5 (0-6)	2,1 (0-9)	2,5 (0-13)	0,06
Antriebsminderung	3,7 (0-9)	4,6 (0-10)	5,4 (0-14)	0,02*
Erregbarkeit	2,4 (0-8)	2,7 (0-9)	3,0 (0-9)	0,29
Konz.- u. Ged.- Beeintr.	3,6 (0-4)	4,0 (0-13)	3,9 (0-10)	0,64
Spezifische Symptome	2,9 (0-11)	3,6 (0-10)	4,6 (0-16)	0,03*

Der mittlere altersadjustierte Gesamtscore steigt kontinuierlich in den Gruppen an. Er unterscheidet sich zwischen ECE-1 und ECE-3 signifikant. Auch in den Subskalen Antriebsminderung und Spezifische Symptome finden sich signifikante Unterschiede zwischen ECE-1 und ECE-3. In den anderen Subskalen ist ein einheitlicher Trend festzustellen. Danach nimmt die Beschwerdnhäufigkeit mit der Höhe der chronischen Exposition zu.

In Tabelle 3.7.10 wird der altersstandardisierte Gesamtscore des PNF zu Beginn der Schicht in Abhängigkeit von der Dauer der chronischen LM-Exposition dargestellt.

Tabelle 3.7.10: Altersstandardisierter Gesamtscore des PNF in den Gruppen mit unterschiedlicher chronischer LM-Expositionsdauer, Ergebnis des t-Tests und Korrelationskoeffizient mit der LM-Expositionsdauer.

	weniger als 10 Jahre LM-Exposition N = 56	mehr als 20 Jahre LM-Exposition N = 36	p	Korrelations- koeffizient r N = 127
PNF Gesamtscore	24,2 ± 13,9	20,8 ± 13,1	0,25	-0,06

Es finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dauer der chronischen LM-Exposition und dem PNF Gesamtscore.

**Insgesamt** hat die Höhe der subchronischen und chronischen LM-Exposition - aufgrund der Gleichgerichtetheit aller Subskalen, des Gesamtwertes und der signifikanten Unterschiede - einen meßbaren Einfluß auf die Beschwerdenangaben im PNF. Die aktuelle LM-Exposition scheint dahingegen keinen Einfluß auf die Beschwerdenangaben im PNF zu haben.

In der Literatur zum PNF wird ausgeführt, daß der Nachweis von Dosis-Effekt-Assoziationen mit Beschwerdefragebögen limitiert ist (Seeber et al. 1996).

### 3.7.3. Modifizierter Fragebogen Q16

Die Ergebnisse des Q16 können nur auf die chronische Lösungsmittlexposition bezogen werden, da das Verfahren nur einmal zu Beginn der Schicht in der Nachuntersuchung durchgeführt wurde.

In Tabelle 3.7.11 sind die durchschnittlichen Summenwerte des Q16 und die Anzahl der auffälligen Teilnehmer in den Gruppen des ECE aufgeführt. Von N = 9 Teilnehmern liegen keine Testergebnisse vor.

Tabelle 3.7.11: Altersadjustierte Ergebnisse des Q16 und Anzahl der auffälligen Teilnehmer im Gesamtkollektiv und in den Gruppen des ECE (N = 118)

	GK (N = 118)	ECE-1 (N = 29)	ECE-2 (N = 54)	ECE-3 (N = 35)	p <sub>1/3</sub>
Q16 Rohwert	3,3 ± 2,6	2,8 ± 2,3	3,6 ± 2,8	3,3 ± 2,6	0,44
Anzahl der auffälligen Teilnehmer	15 (13 %)	4 (14 %)	8 (15 %)	3 (9 %)	0,51

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Somit läßt sich keine Dosis-Effekt Beziehung zwischen der chronischen Lösungsmittlexposition und den Ergebnissen des Q16 finden.

Insgesamt liegt die durchschnittliche Anzahl an „Ja-Antworten“ und der Prozentsatz an auffälligen Probanden im Bereich vergleichbarer Studien (Cherry et al. 1985, Ng et al. 1990, Spurgeon et al. 1992, 1994, Nasterlack et al. 1997).

Auch bei der Betrachtung der einzelnen Items werden in Vergleichen zwischen den Gruppen ECE-1 und ECE-3 keine signifikanten Unterschiede gefunden. Bei keiner Frage kommt es zu signifikant mehr „Ja-Antworten“ in der höher exponierten als in der niedriger exponierten Gruppe (p zwischen 0,14 und 0,95).

In Tabelle 3.7.12 wird der altersstandardisierte Q16 Gesamtscore in Abhängigkeit von der Dauer der chronischen LM-Exposition dargestellt.

Tabelle 3.7.12: Altersstandardisierter Q16 Gesamtscore in den Gruppen mit unterschiedlicher chronischer LM-Expositionsdauer, Ergebnis des t-Tests und Korrelationskoeffizient mit der LM-Expositionsdauer.

	weniger als 10 Jahre LM-Exposition N = 56	mehr als 20 Jahre LM-Exposition N = 36	p	Korrelations- koeffizient r N = 127
PNF Gesamtscore	3,3 ± 2,7	3,2 ± 2,4	0,84	0,08

Es finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dauer der chronischen LM-Exposition und dem Q16 Gesamtscore.

**Insgesamt** lassen sich Zusammenhänge im Sinne von „Dosis-Effekt-Beziehungen“ zwischen den Q16 Fragen und den Indikatoren der akuten oder chronischen LM-Exposition nicht herstellen. Dies entspricht dem Ergebnis von Bola und Roca (1994), die ebenfalls keine Belastungs-Effekt-Beziehungen zwischen dem Q16 und Lösungsmittelexposition finden.

In anderen Studien werden schlechtere Ergebnisse im Q16 bei Lösungsmittel-exponierten Gruppen im Vergleich zu Kontrollgruppen gefunden (Pauling und Ogden 1996, Lundberg et al. 1997, Friis et al. 1997).

### 3.8. Psychomotorische Leistungstests (Reaktionszeit)

#### 3.8.1.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv

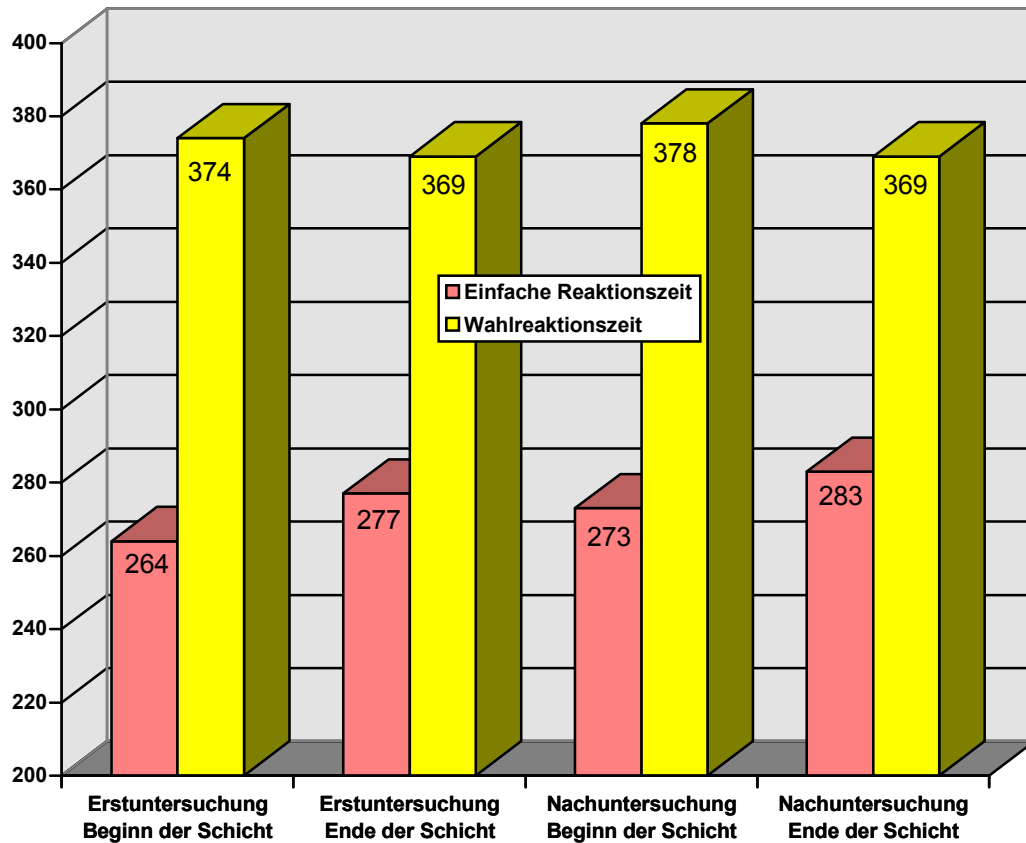
In [Tabelle 3.8.1](#) und [Abbildung 3.18](#) sind für jeden Untersuchungszeitpunkt die durchschnittlichen Ergebnisse des Wiener Reaktionsgeräts im gesamten Kollektiv dargestellt.

Tabelle 3.8.1: Ergebnisse der einfachen und Wahl-Reaktionszeit bei N = 127 Probanden (in ms).

	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung	
	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	Beginn der Schicht	Ende der Schicht
<b>Einfache Reaktionszeit</b>				
Entscheidungszeit	264 ± 36	277 ± 38	273 ± 41	283 ± 42
Motorische Zeit	148 ± 35	147 ± 36	147 ± 36	144 ± 35
<b>Wahlreaktionszeit</b>				
Entscheidungszeit	374 ± 57	369 ± 57	378 ± 58	369 ± 56
Motorische Zeit	152 ± 40	148 ± 40	150 ± 39	145 ± 38



Abbildung 3.18: Entscheidungszeiten der einfachen und Wahl-Reaktionszeit bei N = 127 Probanden (in ms).



Zwischen den Ergebnissen von U1 und U2 kommt es am Beginn der Schicht zu einer signifikanten Abnahme der Entscheidungszeit in der einfachen Reaktionszeitmessung ( $p < 0,01$ ). Ob sich dieser Effekt auf die subchronische LM-Belastung zurückführen lässt, bedarf jedoch weiterer Analysen (siehe Kapitel 3.8.1.3). Alle weiteren Reaktionszeitan-teile zeigen keine signifikante Veränderung ( $p$  zwischen 0,46 und 0,64).

Zwischen den Ergebnissen am Beginn und Ende der Schicht findet sich bei der Entscheidungszeit bei allen Reaktionszeitanteilen ein signifikanter Unterschied. Während sich die Entscheidungszeit in der einfachen Messung verschlechtert (beide  $p < 0,01$ ), kommt es im Gegensatz dazu in der Wahlreaktionszeitmessung zu Verbesserungen ( $p = 0,03$  und  $0,02$ ).

Bei der motorischen Komponente finden sich in der Wahlreaktionszeit signifikante Verbesserungen zum Ende der Schicht ( $p = 0,01$  und  $0,03$ ). In der einfachen Reaktionszeitmessung ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse ( $p = 0,73$  und  $0,32$ ).

Auf die Frage, in wieweit es sich bei diesen Ergebnissen um Effekte einer aktuellen LM-Belastung handelt, wird im folgenden Kapitel eingegangen.

#### ***3.8.1.2. Reaktionszeit und aktuelle LM-Belastung***

Zur Überprüfung des Einflusses einer aktuellen Belastung durch Lösungsmittel werden die Ergebnisse der Reaktionszeitmessungen mit den jeweiligen Blutparametern korreliert. Da die Reaktionszeit altersabhängig ist, werden partielle Korrelationen unter Kontrolle des Alters durchgeführt.

In Tabelle 3.8.2 sind die partiellen Korrelationskoeffizienten [Alter] zwischen den akuten Biomonitoring-Parametern und den Ergebnissen der Reaktionszeitmessungen dargestellt.

Tabelle 3.8.2: Partielle Korrelationskoeffizienten [Alter] zwischen den akuten Biomonitoring-Parametern und den Ergebnissen der Reaktionszeitmessungen (N = 127)

	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung	
	Beginn der Schicht	Ende der Schicht	Beginn der Schicht	Ende der Schicht
<b>Einfache Reaktionszeit:</b>				
SKW / Entscheidungsz.	0,18 (p = 0,04*)	0,09 (p = 0,30)	-0,01 (p = 0,91)	-0,01 (p = 0,89)
SKW / motorische Zeit	0,11 (p = 0,20)	0,06 (p = 0,53)	-0,09 (p = 0,32)	0,04 (p = 0,65)
STX / Entscheidungsz.	-0,05 (p = 0,60)	-0,09 (p = 0,32)	-0,07 (p = 0,40)	-0,07 (p = 0,49)
STX / motorische Zeit	-0,03 (p = 0,74)	-0,10 (p = 0,29)	0,05 (p = 0,60)	-0,02 (p = 0,80)
<b>Wahlreaktionszeit:</b>				
SKW / Entscheidungsz.	0,16 (p = 0,08)	0,11 (p = 0,21)	-0,07 (p = 0,46)	-0,01 (p = 0,94)
SKW / motorische Zeit	0,19 (p = 0,03*)	0,04 (p = 0,64)	0,03 (p = 0,75)	0,09 (p = 0,34)
STX / Entscheidungsz.	0,01 (p = 0,87)	-0,06 (p = 0,47)	-0,03 (p = 0,75)	-0,01 (p = 0,90)
STX / motorische Zeit	-0,05 (p = 0,56)	-0,11 (p = 0,22)	0,01 (p = 0,94)	0,04 (p = 0,66)

Bei den insgesamt N = 32 Korrelationen finden sich lediglich N = 2 Einzelergebnisse, die leicht über der Signifikanzgrenze von 0,05 liegen. Nach  $\alpha$ -Adjustierung der Signifikanzgrenze [0,002] liegt jedoch keiner der Korrelationskoeffizienten im signifikanten Bereich. Auch bei den Vorzeichen zeichnet sich keine einheitliche Tendenz ab.

Weitere Korrelationsberechnungen zur aktuellen Exposition werden mit dem EI<sub>1</sub> und EI<sub>2</sub> durchgeführt. Hierfür wird die Differenz zwischen dem Ergebnis zum Schichtende und dem Ergebnis vom Schichtanfang gebildet. Da diese Veränderung altersunabhängig ist, werden in Tabelle 3.8.3 die einfachen Korrelationen dargestellt.

Tabelle 3.8.3: Korrelationskoeffizienten zwischen EI<sub>1</sub> und EI<sub>2</sub> und den Differenzen der Reaktionszeitanteile am Ende minus am Anfang der Schicht (N = 127).

	Erstuntersuchung	Nachuntersuchung
Einfache Reaktionszeit:		
$\Delta EI_{1/2}$ / Entscheidungsz.	-0,02 (p = 0,83)	0,02 (p = 0,87)
$\Delta EI_{1/2}$ / motorische Zeit	0,10 (p = 0,25)	-0,02 (p = 0,78)
Wahlreaktionszeit:		
$\Delta EI_{1/2}$ / Entscheidungsz.	-0,18 (p = 0,05*)	-0,10 (p = 0,28)
$\Delta EI_{1/2}$ / motorische Zeit	-0,07 (p = 0,41)	0,05 (p = 0,63)

Im Ergebnis findet sich bei uneinheitlichen Vorzeichen lediglich eine signifikante Korrelation. Nach  $\alpha$ -Adjustierung [0,006] liegt auch diese Korrelation nicht mehr im signifikanten Bereich.

Die Ergebnisse der Reaktionszeitmessung zeigen trotz einzelner signifikanter Korrelationen keinen bedeutsamen Zusammenhang mit der aktuellen Lösungsmittlexposition.

### **3.8.1.3. Reaktionszeit und subchronische LM-Exposition**

Im Rahmen der Dosis-Effekt-Berechnungen wird die Differenz der Ergebnisse vor der Schicht als Maß der Verbesserung oder Verschlechterung der Reaktionszeit innerhalb der zwei Jahre mit dem SEI korreliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.8.4 aufgeführt.

Tabelle 3.8.4: Korrelationskoeffizienten zwischen der Differenz der Reaktionszeiten vor der Schicht in U2 minus U1 und dem SEI (N = 127).

	Entscheidungszeit	Motorische Zeit
$\Delta$ Einfache Reaktionszeit	-0,05 (p = 0,58)	0,06 (p = 0,49)
$\Delta$ Wahlreaktionszeit	0,10 (p = 0,29)	0,04 (p = 0,68)

Es kann weder ein einheitlicher Trend noch ein einzelnes signifikantes Ergebnis gefunden werden.

In Tabelle 3.8.5, Abbildung 3.19 und Abbildung 3.20 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen der Reaktionszeiten in den fünf Gruppen des ESE aufgeführt.

Tabelle 3.8.5: Vergleich der Ergebnisse der Differenzbildung der mittleren Reaktionszeiten zwischen U1 und U2 in den fünf Gruppen des ESE sowie das Ergebnis der Varianzanalysen bei N = 127 Probanden (in ms).

	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	p <sub>VA</sub>
Einfache Reaktionszeit:						
$\Delta$ Entscheidungszeit	8 ± 31	5 ± 26	16 ± 31	9 ± 24	3 ± 28	0,48
$\Delta$ Motorische Zeit	-4 ± 35	1 ± 25	2 ± 26	-13 ± 36	7 ± 28	0,23
Wahlreaktionszeit:						
$\Delta$ Entscheidungszeit	0 ± 56	9 ± 40	1 ± 44	-6 ± 54	10 ± 38	0,75
$\Delta$ Motorische Zeit	-8 ± 31	-2 ± 28	5 ± 30	-10 ± 26	4 ± 28	0,26

Abbildung 3.19: Vergleich der Ergebnisse der Differenzbildung der Entscheidungszeiten zwischen U1 und U2 in den fünf Gruppen des ESE bei N = 127 Probanden (in ms).



Abbildung 3.20: Vergleich der Ergebnisse der Differenzbildung der Motorischen Zeiten zwischen U1 und U2 in den fünf Gruppen des ESE bei N = 127 Probanden (in ms).



Auch in den Berechnungen mit den ESE-Gruppen zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse. Ein Einfluß der subchronischen LM-Exposition auf die Reaktionszeiten kann somit nicht festgestellt werden.

#### ***3.8.1.4. Reaktionszeit und chronische LM-Exposition***

Die mittleren Ergebnisse der altersstandardisierten Reaktionszeitmessung zu Beginn der Schicht in der Erstuntersuchung in den ECE-Gruppen sind in Tabelle 3.8.6 aufgeführt.

Tabelle 3.8.6: Reaktionszeiten zu Beginn der Schicht in U1 in den ECE-Gruppen (N = 127)

	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
Einfache Reaktionszeit:				
Entscheidungszeit	271 ± 45 ms	264 ± 31 ms	264 ± 32 ms	0,45
Motorische Zeit	151 ± 37 ms	151 ± 29 ms	144 ± 37 ms	0,47
Wahlreaktionszeit:				
Entscheidungszeit	365 ± 51 ms	381 ± 54 ms	384 ± 59 ms	0,16
Motorische Zeit	154 ± 38 ms	157 ± 32 ms	152 ± 46 ms	0,84

Die Reaktionszeiten zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den chronisch hoch und niedrig exponierten Probanden. Eine einheitliche Tendenz im Sinne einer Verschlechterung der Reaktionszeiten zeigt sich lediglich in der Entscheidungszeit der Wahlreaktionszeit. Ein Einfluß der chronischen Lösungsmittelbelastung auf die Reaktionszeit kann jedoch nicht abgeleitet werden. Insbesondere Dosis-Effekt-Beziehungen sind nicht vorhanden.

In Tabelle 3.8.7 werden die altersstandardisierten Reaktionszeiten zu Beginn der Schicht in U1 in Abhängigkeit von der Dauer der chronischen LM-Exposition dargestellt.



Tabelle 3.8.7: Altersstandardisierte Reaktionszeiten in den Gruppen mit unterschiedlicher chronischer LM-Expositionsdauer, Ergebnis des t-Tests und Korrelationskoeffizienten mit der LM-Expositionsdauer.

	weniger als 10 Jahre LM-Exposition N = 56	mehr als 20 Jahre LM-Exposition N = 36	p	Korrelations- koeffizient r N = 127
Einfache Reaktionszeit:				
Entscheidungszeit	273 ± 36	268 ± 31	0,50	-0,03
Motorische Zeit	148 ± 34	149 ± 35	0,84	0,05
Wahlreaktionszeit:				
Entscheidungszeit	383 ± 56	275 ± 48	0,48	-0,06
Motorische Zeit	153 ± 36	151 ± 44	0,85	0,03

Es finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dauer der chronischen LM-Exposition und den altersstandardisierten Reaktionszeiten.

**Insgesamt** zeigen sich keine bedeutsamen Zusammenhänge zwischen den aktuellen, subchronischen oder chronischen Expositions-Parametern und den Reaktionszeiten. Die Lösungsmittelexposition im untersuchten Niedrig-Dosis-Bereich beeinflusst weder die einfache noch die Wahlreaktionszeit meßbar.

Auch Williamson und Winder (1993) konnten bei LM-exponierten Berufsanfängern keine nennenswerten Veränderungen der Reaktionszeit innerhalb von 2 Jahren feststellen. Beim Vergleich mit den Studienergebnissen von Dick et al. (1992) wird auch das Fehlen von akuten LM-Effekten auf verschiedene psychomotorische Leistungsparameter experimentell bestätigt.

In anderen Studien werden jedoch Verlangsamungen der Reaktionszeit als Symptome einer erhöhten LM-Exposition gefunden (Ng et al. 1990, Bleecker et al. 1991, Rasmussen et al. 1993).

Unter der Annahme, daß Lösungsmittel einen Einfluß auf die Reaktionszeiten haben, liegen die Effekte im Bereich von wenigen Millisekunden. Eine klinische Relevanz kann diesen Effekten nicht zugeordnet werden.

### 3.9. Weitere Analysen der Testergebnisse

#### 3.9.1. Erweiterte Auswertung der Ergebnisse der Erstuntersuchung

##### 3.9.1.1. Vergleich der Teilnehmer mit und ohne Nachuntersuchung

Wie in Kapitel 2.2.4.8. beschrieben, werden N = 65 Probanden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da sie nicht oder nicht im vorgegebenen Zeitraum nachuntersucht wurden. Diese Gruppe wird im folgenden als „Nicht-Nachuntersuchte“ bezeichnet.

In der erweiterten Daten-Analyse werden die Ergebnisse der Nicht-Nachuntersuchten mit denen der Nachuntersuchten verglichen.

In Tabelle 3.9.1 bis Tabelle 3.9.4 sind wichtige Variablen wie anamnestische Angaben, körperliche Untersuchungsbefunde und Ergebnisse der testpsychologischen Untersuchungen für die Nachuntersuchten (N = 127) und Nicht-Nachuntersuchten (N = 65) dargestellt.

Tabelle 3.9.1: Alter, Alkoholkonsum, Raucherstatus und vom Untersucher eingeschätzter Medikations-Einfluß der Nicht-Nachuntersuchten und Nachuntersuchten (N = 192).

	Nicht-Nachuntersuchte (N = 65)	Nachuntersuchte (N = 127)	p
Alter in Jahren	29,7 ± 10,7	35,6 ± 11,4	< 0,01*
Alkoholkonsum pro Woche	102 ± 123 g	123 ± 131 g	0,31
Prozentsatz der Raucher	53 %	42 %	0,16
Medikations-Einfluß möglich	5 (8 %)	6 (5 %)	0,40

Die Gruppe der Nicht-Nachuntersuchten ist im Durchschnitt N = 6 Jahre jünger. Ein wesentlicher Grund hierfür war die Teilnehmerrekrutierung von N = 15 Nicht-Nachuntersuchten aus einer Berufsfachschule für Maler und Lackierer. Diese Probanden

konnten nur zu einem geringen Prozentsatz nach zwei Jahren angetroffen werden, da sie ihre Ausbildung zwischenzeitlich abgeschlossen hatten.

**Tabelle 3.9.2:** Kennwerte der Lösungsmittelexposition bei den Nicht-Nachuntersuchten und den Nachuntersuchten. Angegeben sind die Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Bereich (N=192).

	Nicht-Nachuntersuchte (N = 65)	Nachuntersuchte (N = 127)	p
Dauer der beruflichen Tätigkeit mit LM in Jahren	8,3 ± 9,7 a	12,6 ± 11,6 a	0,01*
<i>Luftmonitoring (in ppm):</i>			
Kohlenwasserstoffgemische	3,1 (0,2 - 178)	4,2 (0,2 - 98)	0,39
Toluol	0,35 (0,01 - 117)	0,47 (0,01 - 80)	0,26
Xylol	0,61 (0,01 - 122)	0,36 (0,01 - 92)	0,66
<i>Biomonitoring am Ende der Schicht (in µg/l):</i>			
Kohlenwasserstoffgemische	879 (331 - 2897)	940 (300 - 2666)	0,33
Toluol	9,2 (1 - 224)	9,8 (1 - 421)	0,15
Xylol	1,5 (1,5 - 219)	1,5 (1,5 - 511)	0,24

Die berufliche Lösungsmittelexposition der Nicht-Nachuntersuchten ist im Mittel um 4,3 Jahre signifikant kürzer. Dieser Unterschied spiegelt sich auch im Lebensalter wider.

Die Lösungsmittel-Konzentrationen im Luft- und Biomonitoring bei den Nachuntersuchten ist zwar etwas höher, signifikante Unterschiede ergeben sich dagegen nicht. Es kann daher nicht angenommen werden, daß die Lösungsmittelexposition der Nicht-Nachuntersuchten höher war als die der Nachuntersuchten und deshalb eine Nachuntersuchung nicht erfolgte.

Tabelle 3.9.3: Neurologische Befunde bei der orientierenden körperlichen Untersuchung

Befund	Nicht-Nachunter- suchte (N = 65)	Nachuntersuchte (N = 127)	p
Sensibilitätsstörungen	2 (3 %)	6 (5 %)	0,59
Tremor vorhanden	11 (17 %)	15 (12 %)	0,33
Koordinationsstörungen	1 (2 %)	1 (1 %)	0,63
Reflexauffälligkeiten	42 (65 %)	75 (58 %)	0,45
Adäquate Psyche	53 (81 %)	104 (82 %)	0,99

Die Befundhäufigkeiten im Rahmen der orientierenden neurologischen Untersuchung zeigen keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 3.9.4: Ergebnisse in den neuropsychologischen und psychomotorischen Tests vor der Schicht (N=192).

Testverfahren	Nicht-Nachunter- suchte (N = 65)	Nachuntersuchte (N = 127)	p
MWT-B IQ	94,5 ± 12,8	98,2 ± 11,9	0,19 <sup>++</sup>
KAI Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit	17,6 ± 3,2	17,4 ± 2,5	0,43 <sup>+</sup>
KAI Gegenwartsdauer	5,3 ± 0,7	5,3 ± 0,8	0,69 <sup>+</sup>
KAI IQ	107 ± 13	106 ± 12	0,55 <sup>+</sup>
Prozentsatz auffälliger Probanden im c.I.-Test	23 %	15 %	0,16
v. Zerssen Beschwerdenscore	17,5 ± 9,7	16,9 ± 10,1	0,41 <sup>+</sup>
Entscheidungszeit der einfachen Reaktion	266 ± 38	265 ± 36	0,86 <sup>+</sup>
Entscheidungszeit der Wahlreaktion	379 ± 61	374 ± 57	0,19 <sup>+</sup>

<sup>+</sup> Ergebnisse der Kovarianzanalyse [Alter, Alkoholkonsum und prämorbid Intelligenz]

<sup>++</sup> Ergebnisse der Kovarianzanalyse [Alter, Alkoholkonsum]

In den neuropsychologischen und psychomotorischen Testverfahren sind keine signifikanten Unterschiede zu finden. Insbesondere im fluiden IQ zeigen die beiden Gruppen in der Erstuntersuchung im Mittel nahezu identische Ergebnisse.

Berücksichtigt man die Resultate der Gruppe der Nicht-Nachuntersuchten ist hieraus zu folgern, daß sich die bisherigen Aussagen nicht ändern. Daher ist nicht anzunehmen, daß das Wegfall der N=65 Teilnehmer (ca. 30 %) bei der Nachuntersuchung die Untersuchungsergebnisse systematisch oder unsystematisch verändert hat.

In einer erweiterten Analyse der chronischen Lösungsmittlexposition wird auch das gesamte bei U1 untersuchte Kollektiv betrachtet.

### ***3.9.1.2. Auswertung der Ergebnisse aller Teilnehmer an der Erstuntersuchung***

In die nachfolgenden Berechnungen werden die Ergebnisse von N = 192 Probanden einbezogen. In Kapitel 2.3.3.6 sind die Grundlagen der Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung (CEE) beschrieben.

In Tabelle 3.9.5 bis Tabelle 3.9.8 sind wichtige Variablen zur Beschreibung der beiden Gruppen dargestellt.

Tabelle 3.9.5: Alter, Alkoholkonsum, Raucherstatus und vom Untersucher eingeschätzter Medikations-Einfluß in den beiden Gruppen nach der Einteilung gemäß der chronischen Expositionseinschätzung bei der Erstuntersuchung (CEE) (N = 192).

	CEE-1 N = 93	CEE-2 N = 99	p
Alter in Jahren	31,6 ± 12,4	35,5 ± 10,3	0,02*
Alkoholkonsum pro Woche	112 ± 121 g	121 ± 136 g	0,66
Prozentsatz der Raucher	45 %	46 %	0,86
Medikations-Einfluß möglich	6 (6 %)	5 (5 %)	0,68

Es finden sich keine signifikante Unterschiede in den Ergebnissen für die Variablen Alkoholkonsum, Raucherstatus und Medikation. Die Gruppen unterscheiden sich jedoch signifikant im Alter. Die „höher“ lösungsmittelbelastete Gruppe ist durchschnittlich N = 4 Jahre älter. Das Alter wird daher wie die prämorbid Intelligenz (MWT-B) und der Alkoholkonsum als Kovariate in die Berechnungen mit den psychometrischen Parametern einbezogen.

Tabelle 3.9.6: Kennwerte der Lösungsmittelexposition in den beiden Gruppen nach der Einteilung gemäß der Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung (CEE). Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Bereich (N=192).

	CEE-1 N = 93	CEE-2 N = 99	p
Dauer der beruflichen Tätigkeit mit LM in Jahren	12,0 ± 12,1	10,3 ± 10,4	0,28
Luftmonitoring (in ppm)			
Kohlenwasserstoffgemische	3,1 (0,5 - 178)	4,5 (0,2 - 129)	0,16
Toluol	0,5 (0,01 - 117)	0,29 (0,01 - 49)	0,26
Xylole	0,7 (0,01 - 92)	0,1 (0,01 - 122)	0,01*
Biomonitoring am Ende der Schicht (in µg/l)			
Kohlenwasserstoffgemische	854 (300 - 2897)	956 (360 - 2666)	0,02*
Toluol	10 (1 - 421)	9 (1 - 254)	0,08
Xylole	1,5 (1,5 - 107)	1,5 (1,5 - 511)	0,01*

Die Lösungsmittelbelastung wird im wesentlichen durch die Kohlenwasserstoffgemische bestimmt, die bei allen Probanden nachweisbar ist. Sie ist erwartungsgemäß in der CEE-2 Gruppe signifikant höher als in der CEE-1 Gruppe (s. auch Kapitel 3.1).

Dagegen finden sich gegensätzliche Ergebnisse bei den Toluol- und Xylolkonzentrationen im Blut am Ende der Schicht. Am ehesten läßt sich die signifikant geringere mittlere Xylolbelastung in der CEE-2 Gruppe auf die niedrige Anzahl von Werten über der Nachweisgrenze zurückführen (CEE-1: N = 35; CEE-2: N = 21). Dieser Belastungsparameter ist daher nicht repräsentativ für die Belastung des Gesamtkollektivs. Für die Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung ist dieses Ergebnis daher nicht maßgeblich.



Tabelle 3.9.7: Wichtige Angaben und Befunde bei der orientierenden körperlichen Untersuchung

	CEE-1 N = 93	CEE-2 N = 99	<i>p</i>
Sensibilitätsstörungen	0	8 (8 %)	< 0,01*
Koordinationsstörungen	2 (2 %)	0	0,14
Reflexauffälligkeiten	57 (61 %)	60 (60 %)	0,92
Tremor vorhanden	13 (14 %)	13 (13 %)	0,88
Adäquate Psyche	77 (83 %)	80 (80 %)	0,41

Die Angabe von Sensibilitätsstörungen in Form von Parästhesien findet sich ausschließlich in der höher exponierten Gruppe bei N = 8 Probanden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Für die anderen Befunde resultieren keine signifikanten Unterschiede.

Ob die angegebenen Sensibilitätsstörungen Folge der chronischen Lösungsmittelexposition sind, ist derzeit nicht abschließend zu beurteilen, da weitergehende Untersuchungen dieser Symptome nicht erfolgten. So konnte z. B. der vollständige neurologische Status aus Zeitgründen nicht erhoben werden. Eine Objektivierung, beispielsweise mit neurophysiologischen Methoden, konnte im Betrieb nicht durchgeführt werden.

Tabelle 3.9.8: Ergebnisse der neuropsychologischen und psychomotorischen Tests vor der Schicht in den CEE-Gruppen (N=192).

	CEE-1 N = 93	CEE-2 N = 99	p
MWT-B IQ	23,5 ± 5,7	24,4 ± 6,3	0,85 <sup>++</sup>
KAI Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit	17,9 ± 2,6	17,1 ± 2,8	0,02 <sup>++*</sup>
KAI Gegenwartsdauer	5,4 ± 0,8	5,3 ± 0,7	0,47 <sup>+</sup>
KAI IQ	108 ± 12	105 ± 12	0,02 <sup>++*</sup>
Prozentsatz auffälliger Probanden im c.I.-Test	15 %	19 %	0,45
v. Zerssen Beschwerdenscore	16,1 ± 8,9	18,1 ± 10,8	0,24 <sup>+</sup>
Entscheidungszeit der einfachen Reaktion	262 ± 35	268 ± 39	0,32 <sup>+</sup>
Entscheidungszeit der Wahlreaktion	360 ± 51	391 ± 60	< 0,01 <sup>++*</sup>

<sup>+</sup> Ergebnisse der Kovarianzanalyse [Alter, Alkoholkonsum und prämorbid Intelligenz]

<sup>++</sup> Ergebnisse der Kovarianzanalyse [Alter, Alkoholkonsum]

Es kann festgestellt werden, daß sich die CEE-Gruppen nur in wenigen Variablen signifikant unterscheiden. So ist die gemessene Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im KAI sowie der KAI-IQ in der „höher“ exponierten CEE-2 Gruppe signifikant schlechter. Tendenziell findet sich auch bei den „niedriger“ Exponierten eine bessere Kurzspeicherkapazität. Die bislang nur tendenziell gefundene längere Entscheidungszeit in der Wahlreaktion bei den höher chronisch exponierten Teilnehmern unterscheidet sich bei der erweiterten Auswertung signifikant.

Somit werden die bereits bei N = 127 Probanden gefundenen chronischen Lösungsmittel-Effekte - wie in den Kapiteln 3.6.2 und 3.8 beschrieben - durch die erweiterte Auswertung bestätigt, da die höher exponierten Probanden in den eingesetzten kognitiven Testverfahren zum Teil schlechtere Leistungen unter Berücksichtigung wesentlicher Konfounder zeigen.

Damit entsprechen die in der ANES-Studie gefundenen chronischen Lösungsmittel-Effekte in den Bereichen Kurzzeitgedächtnis, Beschwerdenangaben und Reaktionszeiten den Ergebnissen einer vergleichbaren Längsschnittuntersuchung bei Styrol-exponierten Arbeitnehmern (Mergler et al. 1996).

Insgesamt kann gefolgert werden, daß die eingesetzten Untersuchungsmethoden und insbesondere der KAI geeignet sind, Lösungsmittel-Effekte nachzuweisen.

### **3.9.2. Einfluß der körperlichen Belastung auf die psychometrischen Untersuchungsergebnisse**

Am Ende der Schicht wurden die Probanden zu ihrer körperlichen Belastung am Untersuchungstag befragt. Einschränkend muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß es sich bei den Angaben der Probanden um relative Maße im Vergleich zu den sonstigen Arbeitstagen handelt. Ein Vergleich der tatsächlich stattgehabten körperlichen Belastung zwischen den Teilnehmern fand nicht statt.

Da zum Zeitpunkt U2 die meisten Testverfahren durchgeführt wurden, wird dieser Zeitpunkt für die Überprüfung der Einflußfaktoren gewählt. In Tabelle 3.9.9 sind die Antworten der Teilnehmer aufgeführt.

Tabelle 3.9.9: Einschätzung der körperlichen Belastung am Untersuchungstag (N = 122)

	Die körperliche Belastung wurde am Untersuchungstag eingeschätzt als		
	weniger als sonst	normal	mehr als sonst
Anzahl (Prozent)	45 (37 %)	67 (55 %)	10 (8 %)

In die Auswertung einbezogen wird die Differenz der Testergebnisse zwischen dem Ende und dem Beginn der Schicht. In Tabelle 3.9.10 sind die Mittelwerte der Differenzen von wichtigen Kennwerten der psychometrischen Verfahren dargestellt.

Tabelle 3.9.10: Kennwerte der psychometrischen Verfahren unter verschiedenen körperlichen Belastungen (N = 122)

	Körperliche Belastung			p <sub>VA</sub>
	weniger N = 45	normal N = 67	mehr N = 10	
KAI-IQ	-0,7 ± 6,7	-0,7 ± 7,1	-0,2 ± 7,7	0,98
TMT-A	-4 ± 6 s	-3 ± 5 s	-4 ± 10 s	0,54
TMT-B	-6 ± 18 s	-13 ± 21 s	-6 ± 31 s	0,17
v. Zerssen Score	5 ± 4	4 ± 5	6 ± 7	0,26
PNF-Gesamtwert	3,2 ± 5,7	3,6 ± 4,6	-1,0 ± 4,4	0,06
Einf. Reaktionsz.	7 ± 21 ms	12 ± 27 ms	12 ± 22 ms	0,59
Wahlreaktionsz.	-1 ± 32 ms	-11 ± 41 ms	-22 ± 27 ms	0,17
TAP-AG, r. Rea.	-0,1 ± 2,3	0,5 ± 2,0	-0,3 ± 2,2	0,35
TAP-AG, SD	-12 ± 115 ms	-29 ± 125 ms	-17 ± 60 ms	0,78
TAP-GA, r. Rea.	1,2 ± 2,6	1,0 ± 2,9	1,1 ± 3,4	0,93
TAP-GA, SD	-10 ± 56 ms	-14 ± 60 ms	-37 ± 60 ms	0,45

Bei keinem Testverfahren findet sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Einschätzung der körperlichen Belastung am Untersuchungstag. Die körperliche Belastung hat daher im Kollektiv keinen Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse.

### **3.9.3. Einfluß der beruflichen Lärmbelastung auf die psychometrischen Untersuchungsergebnisse**

Ebenfalls nach der Schicht wurden die Teilnehmer zu der Lärmbelastung am Arbeitsplatz befragt. In Tabelle 3.9.11 sind die Antworten der Probanden in der Nachuntersuchung aufgeführt.

Tabelle 3.9.11: Einschätzung der Lärmbelastung am Untersuchungstag (N = 122)

	Die Lärmbelastung wurde am Untersuchungstag eingeschätzt als		
	normal	laut	sehr laut
Anzahl (Prozent)	51 (42 %)	58 (48 %)	13 (11 %)

Auch in diesem Fall werden die Differenzen zwischen den Testergebnissen am Ende und am Beginn der Schicht betrachtet. In Tabelle 3.9.12 sind die Mittelwerte der Differenzen von wichtigen Kennwerten der psychometrischen Verfahren dargestellt.

Tabelle 3.9.12: Kennwerte der psychometrischen Verfahren unter verschiedenen Lärmbelastungen (N = 122)

	Normal N = 51	Laut oder sehr laut N = 71	p
KAI-IQ	-0,6 ± 6,2	-0,7 ± 7,4	0,93
TMT-A	-3,1 ± 6,4 s	-3,1 ± 5,7 s	0,99
TMT-B	-6 ± 18 s	-12 ± 22 s	0,10
v. Zerssen Score	4,7 ± 5,2	4,4 ± 5,2	0,74
PNF-Gesamtwert	2,5 ± 3,9	3,6 ± 5,7	0,25
Einfache Reaktionszeit (WT)	12 ± 23 ms	9 ± 25 ms	0,48
Wahlreaktionszeit (WT)	-10 ± 31 ms	-7 ± 42 ms	0,69
TAP-AG, richtige Reaktion	0,2 ± 1,6	0,3 ± 2,4	0,89
TAP-AG, SD	21 ± 25 ms	-38 ± 110 ms	0,10
TAP-GA, richtige Reaktion	0,8 ± 2,8	1,3 ± 2,9	0,41
TAP-GA, SD	-22 ± 55 ms	-10 ± 61 ms	0,27

Bei keinem Testverfahren findet sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Lärmbelastung. Auch diese scheint daher im Kollektiv keinen Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse zu haben.

### **3.9.4. Einfluß der persönlichen Motivation auf die psychometrischen Untersuchungsergebnisse**

Die Motivation zur Durchführung der angewandten neuropsychologischen Testverfahren ist im allgemeinen als gut zu bezeichnen. Bei nur  $N = 4$  (3 %) Teilnehmern wurde die Motivation in U1 unterdurchschnittlich eingeschätzt.

Bei der ersten Durchführung der Verfahren schätzten  $N = 24$  (20 %) der Probanden den Schwierigkeitsgrad der Untersuchungen als „leicht“ ein,  $N = 91$  (76 %) als „mittel“ und nur  $N = 4$  (3 %) als „schwer“.

Sowohl die  $N = 4$  Teilnehmer mit der unterdurchschnittlichen Motivation als auch die  $N = 4$  Teilnehmer, die den Schwierigkeitsgrad der Untersuchungen als „schwer“ eingestuft hatten, verteilen sich auf verschiedene Expositionsgruppen. Ein Einfluß dieser Variablen wird daher nicht vermutet.

### **3.9.5. Einfluß des Alkoholkonsums auf die psychometrischen Untersuchungsergebnisse**

Ein bereits erwähnter Konfounder ist der Alkoholkonsum. In Kapitel 3.3. zeigen die diesbezüglichen Berechnungen, daß kein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Expositionsgruppen und der Angabe des durchschnittlichen Alkoholkonsums besteht.

Im folgenden werden Rangkorrelationen zwischen wichtigen Kennwerten der psychometrischen Verfahren und dem durchschnittlichen Alkoholkonsum berechnet. In Tabelle 3.9.13 sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Tabelle 3.9.13: Rangkorrelationskoeffizienten zwischen wichtigen Kennwerten der psychometrischen Verfahren und dem durchschnittlichen Alkoholkonsum.

	Korrelationskoeffizienten $r$ (Wahrscheinlichkeit $p$ )
KAI-IQ	<i>0,03 (0,74)</i>
TMT-A	<i>0,10 (0,26)</i>
TMT-B	<i>0,16 (0,08)</i>
v. Zerssen Score	<i>0,12 (0,18)</i>
PNF-Gesamtwert	<i>0,05 (0,58)</i>
Q 16	<i>-0,04 (0,68)</i>
Einfache Reaktionszeit (WT)	<i>-0,09 (0,32)</i>
Wahlreaktionszeit (WT)	<i>-0,08 (0,35)</i>
TAP-AG, richtige Reaktion	<i>-0,05 (0,61)</i>
TAP-AG, SD	<i>-0,01 (0,96)</i>
TAP-GA, richtige Reaktion	<i>-0,11 (0,23)</i>
TAP-GA, SD	<i>0,10 (0,28)</i>

Es finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem von den Probanden angegebenen durchschnittlichen Alkoholkonsum und den Ergebnissen der psychometrischen Testverfahren.

Ein Ausschlußkriterium dieser Studie war ein übermäßiger Alkoholkonsum. Nachdem diese Probanden aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, ist kein Einfluß des durchschnittlichen Alkoholkonsums auf die Untersuchungsergebnisse festzustellen. Einschränkend muß jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, daß es sich bei der Berechnungsgrundlage um Angaben der Probanden handelt (siehe Kapitel 2.2.4.).

### 3.9.6. Einfluß der Tageszeit auf die psychometrischen Untersuchungsergebnisse

Ein weiterer für die Testdurchführung wichtiger Faktor kann die Tageszeit sein. Obwohl die Untersuchungen zum Schichtbeginn meist früh am Morgen durchgeführt wurden, gab es dennoch Schwankungen in der Uhrzeit.

Um den Einfluß der Uhrzeit zu untersuchen, werden Rangkorrelationen mit den altersstandardisierten Testergebnissen berechnet. Verwendet werden die Ergebnisse zum Beginn der Schicht in der Nachuntersuchung. Die Rangkorrelationskoeffizienten zwischen der Uhrzeit und den altersstandardisierten Testergebnissen sind in Tabelle 3.9.14 dargestellt.

Tabelle 3.9.14: Rangkorrelationskoeffizienten zwischen der Uhrzeit und den altersstandardisierten Testergebnissen zum Beginn der Schicht in U2 (N = 127).

	Korrelationskoeffizient	Wahrscheinlichkeit
	<i>r</i>	<i>p</i>
KAI-IQ	0,04	0,67
TMT-A	0,07	0,41
TMT-B	0,06	0,48
v. Zerssen Beschwerdenscore	-0,01	0,89
PNF-Gesamtwert	0,01	0,89
Q 16	0,09	0,32
Einfache Reaktionszeit (WT)	-0,05	0,56
Wahlreaktionszeit (WT)	-0,10	0,25
TAP-AG, richtige Reaktionen	0	0,99
TAP-AG, SD	0,08	0,42
TAP-GA, richtige Reaktionen	-0,07	0,43
TAP-GA, SD	-0,05	0,57



Es findet sich keine signifikante Korrelation zwischen der Uhrzeit und den altersstandardisierten Testergebnissen. Die zeitlichen Schwankungen können daher innerhalb der Untersuchungen zum Beginn der Schicht außer acht gelassen werden.

### 3.9.7. Faktorenanalyse der psychometrischen Verfahren

Um eine synoptische Bewertung der subchronischen und chronischen Lösungsmittelexposition vorzunehmen, werden die psychometrischen Verfahren faktorenanalytisch ausgewertet (siehe Kapitel 2.6 Statistik).

#### 3.9.7.1. Subchronische LM-Exposition

Um die Effekte der subchronischen Exposition zu erfassen, wird die Differenz der Verfahren zum Beginn der Schicht zwischen U1 und U2 herangezogen. Da lediglich der KAI, die v. Zerssen Beschwerdenliste und die Reaktionszeitmessung zu beiden Untersuchungszeitpunkten durchgeführt wurden, können nur diese Ergebnisse in die Auswertung einbezogen werden.

Aufgrund der hohen Korrelation der Reaktionszeiten untereinander und der geringen Anzahl an Variablen wird nur die Wahlreaktionszeit berücksichtigt.

Nach der Hauptkomponentenanalyse ergeben sich zwei Faktoren, die 56,7 % der Varianz erklären. Diese werden in Tabelle 3.9.15 aufgeführt.

Tabelle 3.9.15: Faktorenladungen über 0,40 der Hauptkomponentenanalyse der Differenzen der neuropsychologischen Testverfahren zwischen U1 und U2.

Differenzen	Faktor 1	Faktor 2
$\Delta$ KAI-CK		0,72
$\Delta$ KAI-TR	0,77	
$\Delta$ Beschwerdenscore		-0,76
$\Delta$ Wahlreaktionszeit	-0,75	

Aufgrund der Unterschiede der in die Faktorenanalyse einbezogenen Verfahren ist eine inhaltliche Zusammenfassung der Faktoren nur eingeschränkt möglich.

Der erste Faktor umfaßt die Gegenwartsdauer und die Wahlreaktionszeit, der zweite die Informationsgeschwindigkeit und die Beschwerdeangaben.

Der Korrelationskoeffizient des SEI mit dem ersten Faktor beträgt  $r = -0,04$  ( $p = 0,69$ ) und mit dem zweiten Faktor  $r = -0,06$  ( $p = 0,51$ ). Somit bestehen keine bedeutsamen Zusammenhänge der Faktoren mit dem subchronischen Expositionsindex.

In Tabelle 3.9.16 werden die Faktoren in den Gruppen des ESE aufgeführt. Für beide Faktoren gilt, daß mögliche LM-assozierte Effekte durch niedrigere Werte ausgedrückt werden.

Tabelle 3.9.16: Ergebnisse der Faktorenanalyse in den ESE-Gruppen (N = 127)

	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5	$p_{1/5}$
Faktor 1	$-0,2 \pm 1,1$	$0,1 \pm 0,8$	$-0,1 \pm 1,0$	$0,4 \pm 1,4$	$-0,1 \pm 0,6$	0,70
Faktor 2	$0,3 \pm 0,8$	$0,0 \pm 0,9$	$0,1 \pm 1,0$	$0,0 \pm 1,1$	$-0,3 \pm 1,2$	0,09

Beide Faktoren zeigen keinen Zusammenhang mit der subchronischen Exposition. Dennoch ist im Faktor 2 ein Trend erkennbar. In der am niedrigsten subchronisch exponierten Gruppe finden sich im Mittel die größten, in der am höchsten exponierten Gruppe die geringsten Verbesserungen in U2 im Vergleich zu U1. Ein eindeutiger Effekt kann hierdurch jedoch nicht bestätigt werden.

Wie in den statistischen Berechnungen mit den einzelnen Testverfahren finden sich somit auch in den Berechnungen mit Faktoren keine eindeutigen Ergebnisse. Es muß in Frage gestellt werden, ob eine subchronische Exposition gegenüber Lösungsmitteln im Niedrig-Dosis-Bereich von zwei Jahren ausreichend ist, um Lösungsmittelleffekte zu erfassen.

### 3.9.7.2. Chronische LM-Exposition

Im folgenden wird eine synoptische Bewertung aller durchgeführten psychometrischen Verfahren zum Beginn der Schicht vorgenommen. Hierfür werden die zentralen Kennwerte der einzelnen Verfahren faktorenanalytisch ausgewertet. Da in der U2 die größere Anzahl von Verfahren durchgeführt wurde, werden die Ergebnisse zu Beginn der Nachuntersuchung verwendet.

In die Hauptkomponentenanalyse werden die in [Tabelle 3.9.17](#) genannten altersstandardisierten Variablen einbezogen.

Tabelle 3.9.17: Kennwerte und Konstrukte der in die Hauptkomponentenanalyse einbezogenen Variablen.

Kennwert	Konstrukt
KAI-C <sub>K</sub>	Informationsgeschwindigkeit
KAI-T <sub>R</sub>	Gegenwartsdauer
TMT-A	Allgemeine Hirnfunktionen
TMT-B	Allgemeine Hirnfunktionen
v. Zerssen Beschwerdenscore	Allgemeine körperliche Beschwerden
PNF-Gesamtwert	Psychologisch-neurologische Beschwerden
Q16-Gesamtwert	Neurotoxische Beschwerden
WT Entscheidungszeit S10	Einfache Reaktionszeit
WT Entscheidungszeit S12	Wahlreaktionszeit
TAP-AG Anz. der richtigen Reakt.	Leistungsgüte Arbeitsgedächtnis
TAP-GA Standardabweichung	Schwankung der Aufmerksamkeit
TAP-GA Anz. der richtigen Reakt.	Leistungsgüte der Geteilten Aufmerksamkeit
TAP-AG Standardabweichung	Schwankung der Aufmerksamkeit

Nach der Hauptkomponentenanalyse ergeben sich vier Faktoren, die 61,4 % der Varianz erklären. Diese werden in [Tabelle 3.9.18](#) aufgeführt.

Tabelle 3.9.18: Faktorenladungen über 0,40 der Hauptkomponentenanalyse der neuropsychologischen Testverfahren.

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
KAI-C <sub>K</sub>				0,63
KAI-T <sub>R</sub>				0,69
TMT-A		0,61		
TMT-B		0,73		
v. Zerssen Score	0,87			
PNF-Gesamtwert	0,90			
Q16-Gesamtwert	0,84			
Einfache Reakt. (WT)			0,93	
Wahlreaktionsz. (WT)			0,92	
TAP-AG, richtige Rea.		-0,54		
TAP-GA, SD				-0,61
TAP-GA, richtige Rea.		-0,47		0,41
TAP-AG, SD		0,71		

Der erste Faktor lädt hoch auf den drei Befindlichkeitsfragebögen. Dies zeigt den engen Zusammenhang zwischen den einzelnen Fragebögen. Dieser Faktor steht daher für die allgemeine Befindlichkeit der Probanden. Je höher der Faktor, desto mehr Befindlichkeiten geben die Probanden an.

Der zweite Faktor beinhaltet sowohl die Ergebnisse des Trailmaking Tests als auch Ergebnisse der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Er kann als allgemeiner Aufmerksamkeitsfaktor bezeichnet werden. Je niedriger der Faktor, desto besser ist die Aufmerksamkeit.

Im dritten Faktor laden lediglich die Reaktionszeiten aus dem Wiener Testsystem. Die einfache und die Wahlreaktion stehen in einem engen Zusammenhang. Je niedriger dieser Faktor, desto schneller ist die Reaktionszeit.

Im vierten Faktor sind wiederum Ergebnisse aus mehreren Verfahren enthalten. Beide Ergebnisse des KAI und Teilergebnisse der TAP, insbesondere die Standardabweichung im Untertest Arbeitsgedächtnis, laden auf diesem Faktor. Er wird, obwohl in ihm auch andere kognitive Leistungen enthalten sind, Gedächtnisfaktor genannt. Die Gedächtnisleistungen sind um so besser, je höher der Faktor.

Um die Effekte der chronischen Lösungsmittlexposition zu erfassen, ist das Ergebnis der Faktorenanalyse in den ECE-Gruppen miteinander zu vergleichen. Das Ergebnis der Faktorenanalyse in den einzelnen ECE-Gruppen ist in Tabelle 3.9.19 dargestellt.

Tabelle 3.9.19: Ergebnis der Faktorenanalyse in den ECE-Gruppen (N = 127)

Faktor	ECE-1	ECE-2	ECE-3	p <sub>1/3</sub>
(F1) Befindlichkeit	-0,2 ± 0,9	0,1 ± 0,9	0,1 ± 1,1	0,24
(F2) Aufmerksamkeit	-0,1 ± 0,9	-0,1 ± 0,9	0,3 ± 1,1	0,07
(F3) Reaktionszeit	0,0 ± 1,1	0,1 ± 1,0	-0,1 ± 1,0	0,71
(F4) Gedächtnis	0,2 ± 1,0	0,0 ± 0,9	-0,2 ± 1,1	0,12

Signifikante Unterschiede zwischen den hoch und niedrig exponierten Probanden bestehen nicht. Während bei den Befindlichkeiten und der Reaktionszeit auch kein deutlicher Trend zu verzeichnen ist, deutet sich im Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfaktor ein Trend an. Sowohl die Aufmerksamkeits- als auch die Gedächtnisleistungen sinken mit höherer chronischer LM-Exposition.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ergebnissen der einzelnen Testverfahren. Insgesamt finden sich vereinzelte Anhaltspunkte, die auf adverse Effekte einer chronischen LM-Exposition hindeuten. Diese Effekte sind jedoch nicht stark genug, um in der Faktorenanalyse zu statistisch signifikanten Ergebnissen zu führen.

### 3.9.8. Statistische Analyse mittels multipler Regression

Zusätzlich zu den bisherigen statistischen Berechnungen werden multiple Regressionen durchgeführt.

Als abhängige Variablen werden die neuropsychologischen Testergebnisse und als unabhängige Variablen der angegebene wöchentliche Alkoholkonsum, das Alter, der prä-morbide IQ und die Einschätzung der chronischen Exposition (ECE) aufgenommen. Das Ergebnis der multiplen Regressionsberechnungen ist in Tabelle 3.9.20 dargestellt.

Tabelle 3.9.20: Ergebnis der multiplen Regression [Alkohol, Alter, prä-morbider IQ, ECE] in den neuropsychologischen Testverfahren in der Nachuntersuchung. Aufgeführt sind die Beta-Gewichte ( $\beta$ ), Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) sowie die gesamte Varianzaufklärung ( $R^2$ ).

Testverfahren	Alkohol		Alter		Prä-morbider IQ		ECE		$R^2$
	$\beta$	(p)	$\beta$	(p)	$\beta$	(p)	$\beta$	(p)	
KAI-IQ	-0,03	(0,65)	-0,43	(<0,01*)	0,48	(<0,01*)	-0,17	(0,02*)	33 %
TMT-A	-0,03	(0,76)	0,46	(<0,01*)	-0,10	(0,25)	0,21	(0,01*)	23 %
Arbeitsgedächtnis	-0,01	(0,95)	0,14	(0,17)	-0,17	(0,10)	0,14	(0,13)	5 %
Geteilte Aufmerksamkeit	-0,08	(0,38)	0,23	(0,02*)	-0,13	(0,18)	0,10	(0,25)	7 %
TMT-B	0,05	(0,52)	0,52	(<0,01*)	-0,19	(0,02*)	0,21	(0,01*)	29 %
v. Zerssen B.-L.	0,11	(0,24)	0,16	(0,08)	0,00	(0,98)	0,06	(0,47)	5 %
Q 16	-0,05	(0,63)	0,15	(0,12)	-0,05	(0,64)	0,06	(0,49)	3 %
PNF	0,00	(0,99)	0,09	(0,33)	0,00	(0,97)	0,19	(0,03*)	4 %
Entscheidungszeit S10	-0,06	(0,54)	0,10	(0,27)	-0,14	(0,13)	-0,08	(0,40)	4 %
Entscheidungszeit S12	-0,04	(0,65)	0,15	(0,12)	0,03	(0,71)	0,05	(0,55)	3 %

Signifikante Zusammenhänge finden sich zwischen der chronischen Expositionseinschätzung (ECE) sowohl mit dem aktuellen Intelligenzquotienten (KAI-IQ), den Ergebnissen des Trailmaking-Tests (TMT-A und -B) und dem spezifischen Beschwerdenscore (PNF).

Die höchste Varianzaufklärung für die Faktoren Alkohol, Alter, prämorbid Intelligenz und ECE ergibt sich mit 33 % für den KAI-IQ und mit 23 % bzw. 29 % für den TMT A bzw. B. In den anderen Testverfahren finden sich relativ niedrige Varianzaufklärungen von weniger als 7 %. Von den eingesetzten kognitiven Verfahren erscheint daher der KAI und TMT A und B geeignet auch die Exposition zu erfassen.

Bemerkenswert sind die Ergebnisse im Fragebogen PNF, weil die hierin angegebenen Beschwerden signifikant mit dem ECE korrelieren, ohne daß das Alter, der Alkoholkonsum oder die prämorbid Intelligenz einen signifikanten Einfluß haben.

### **3.9.9. Beurteilung des Studienerfolges aus Sicht der Arbeitnehmer**

Zur Beurteilung des Studienerfolges aus Sicht der Arbeitnehmer wurden am Ende der Nachuntersuchung verschiedene Fragen gestellt. Zunächst war aus Sicht des Teilnehmers zu beurteilen, wie innerhalb des nicht selbst teilgenommenen Kollegenkreises die Studie bewertet wurde. Von den Teilnehmern war aufgrund einer freiwilligen Teilnahme bereits von einer positiven Einstellung zur Untersuchung auszugehen.

Zu dieser Bewertungsfrage geben von den N = 127 Teilnehmern insgesamt 37 % an, daß die Durchführung der Studie von Kollegen eher positiv bewertet wird. 51% enthalten sich hiernach einer Bewertung und 11% sehen im Kollegenkreis eher eine negative Einschätzung im Vordergrund der Bewertung stehen. Einzelne Gründe für die Einschätzungen konnten infolge der zeitlichen Limitierung der Untersuchung nicht weiter eruiert werden.

Von seiten der untersuchten Probanden wird in einer zweiten und die Untersuchung abschließenden Frage beurteilt, ob die Teilnahme an der ANES-Studie sie im Hinblick auf ihren Umgang mit Lösungsmitteln beeinflußt habe.

Hiernach geben nur 1 % aller N = 127 Teilnehmer an, daß sich für sie keine Änderungen durch die Teilnahme ergeben hätten. Der überwiegende Anteil von 59 % hat sich zumindest über den Umgang mit diesen Stoffen in irgendeiner Form „Gedanken gemacht“. Die Verhaltensweise beim Umgang mit Lösungsmitteln sei bei 13 % durch die Studie positiv, wie beispielsweise durch den Gebrauch von persönlichen Schutzmaßnahmen, verändert worden. Aus diesen Angaben zur Bewertung der Studie kann insgesamt ein gesundheitlicher Nutzen für die beteiligten Arbeitnehmer an der Studie abgeleitet werden.

Bezüglich der Entwicklung prognostischer Kriterien sind weitere Untersuchungen basierend auf den Daten dieser Studie geplant. Insbesondere sollen später durch Vergleiche mit Ergebnissen von Patienten mit nachgewiesener toxischer Enzephalopathie mögliche Testprofile für die Individualdiagnostik erarbeitet werden.

### **3.9.10. Entwicklung von Prognosekriterien**

Bei der Prognose kann man zwischen einer statistischen und einer klinischen Vorhersage unterscheiden. Im Rahmen der Studiauswertung wird die statistische Prognose berechnet. Hierbei handelt es sich um Voraussagen auf statistischer Basis, bei denen das Ergebnis mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eintritt (Gross und Löffler 1997).

Eine Überprüfung der prognostischen Faktoren zur Beurteilung einer Lösungsmittel-induzierten Enzephalopathie ist im Rahmen der Studie nur eingeschränkt möglich. Grund hierfür ist, daß bei keinem Teilnehmer eine klinisch manifeste Lösungsmittel-induzierte chronische Enzephalopathie festgestellt werden konnte.

Um dennoch Prognosekriterien zu untersuchen, werden die Verfahren analysiert, die hirnorganische Auffälligkeiten messen.

Das Screeningverfahren für hirnorganische Auffälligkeiten ist in der Erstuntersuchung der c.I.-Test, in der Nachuntersuchung der TMT. Beide klassifizieren im Sinne eines psychopathometrischen Verfahrens ein Testergebnis als auffällig oder unauffällig. Ge-



mäß der Hypothese ist davon auszugehen, daß bei erhöhter Lösungsmittel-Exposition ein höherer Prozentsatz an auffälligen Testergebnissen vorliegt.

Zur Beurteilung der Prognose werden in Tabelle 3.9.21 die Ergebnisse des c.I.- und Trailmaking-Testes der Erst- und Nachuntersuchung verglichen sowie die Einschätzung der subchronischen Exposition (ESE) herangezogen (s. auch Kapitel 3.2.3).

Tabelle 3.9.21: Anzahl und Prozentsätze der als hirnorganisch auffällig klassifizierten Probanden im c.I.-Test und im Trailmaking-Test in den Untergruppen nach der Einschätzung der subchronischen Exposition (ESE) (N=127)

	ESE-1 N=26	ESE-2 N=29	ESE-3 N=28	ESE-4 N=23	ESE-5 N=21
Probanden, die in U1 im c.I.-Test auffällig sind	3 (12 %)	3 (10 %)	7 (25 %)	2 (9 %)	4 (20 %)
Probanden, die in U2 im TMT auffällig sind	8 (30 %)	8 (28 %)	9 (32 %)	6 (26 %)	10 (48 %)
Differenz zwischen U1 und U2	5 (18 %)	5 (18 %)	2 (7 %)	4 (17 %)	6 (28 %)

Bei der Nachuntersuchung finden sich im Trailmaking Test (TMT) prozentual mehr auffällig klassifizierte Probanden als im cerebralen Insuffizienz Test (c.I.-Test) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Dieser Unterschied hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß im TMT bereits leicht auffällige Teilnehmer erfaßt werden und somit die Sensitivität des Verfahrens höher ist. Daher können die höheren Prozentsätze auffälliger Teilnehmer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nicht als Hinweis auf eine allgemeine Zunahme hirnorganischer Auffälligkeiten interpretiert werden.

Besser geeignet ist deshalb ein Vergleich der Differenzen zwischen U1 und U2 in den einzelnen Expositionsgruppen.

Betrachtet man die Gruppen ESE 1 bis 4, sind Expositions-abhängige Leistungseinschränkungen im Sinne von hirnerkranklichen Effekten nicht feststellbar. Jedoch ist in der Gruppe mit der höchsten subchronischen Exposition (ESE-5) der größte prozentuale Zuwachs (28 %) an hirnerkranklich auffällig klassifizierten Probanden zu finden.

Dieses Ergebnis kann auf eine Schwellenwert-abhängige Entwicklung von Lösungsmittel-Effekten hinweisen. Die geringen Fallzahlen lassen jedoch bei den bestehenden vielfältigen Einflußfaktoren noch keine abschließenden prognostischen Aussagen zu.

## 4. Schlußfolgerungen

Bei synoptischer Würdigung der Untersuchungsergebnisse werden die einleitend formulierten Ziele wie folgt beantwortet:

zu Punkt 1.: Objektivierung der äußeren und inneren Lösungsmittel-Belastung an verschiedenen aktuellen Lösungsmittel-exponierenden Arbeitsplätzen.

Die mittels Luft- und Biomonitoring festgestellten Lösungsmittel-Belastungen liegen im sogenannten Niedrig-Dosis-Bereich. Für Einzelstoffe, wie z.B. Toluol und Xylole, sind die gültigen MAK- und BAT-Werte deutlich unterschritten. Auch der Grenzwert für Kohlenwasserstoffdämpfe in der Luft am Arbeitsplatz gemäß TRGS 404 ist in der Regel stets eingehalten.

Anlässlich der Nachuntersuchung konnte darüber hinaus anhand der Arbeitsanamnese, der Arbeitsplatzbesichtigung und der Meßwerte festgestellt werden, daß der Einsatz Lösungsmittel-haltiger Produkte abgenommen hat.

Aufgrund der großen Datenbasis kann von einer gewissen Repräsentativität der Lösungsmittel-Belastungen in den Betrieben und an den untersuchten Arbeitsplätzen ausgegangen werden. Dies schließt jedoch nicht aus, daß in Einzelfällen höhere, d.h. arbeitsmedizinisch nicht-tolerierbare Lösungsmittel-Expositionen bei bestimmten Tätigkeiten unter ungünstigen arbeitsplatzhygienischen Bedingungen vorkommen.

Die Ergebnisse des Luft- und Biomonitorings belegen übereinstimmend, daß komplexe Kohlenwasserstoffgemische aus Testbenzinen bzw. Siedegrenzbenzinen rund 95 % der Exposition ausmachen und somit den quantitativ bedeutsamsten Anteil darstellen.

Bei der arbeitsmedizinisch-toxikologischen Bewertung derartiger komplexer Stoffgemische müssen grundsätzlich synergistische Wirkungen der Einzelkompo-

nenen diskutiert werden. Aus diesem Grund kommt der Erfassung von möglichen Beanspruchungsreaktionen eine erhebliche Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere für die Auswirkungen auf Funktionen des zentralen Nervensystems.

zu Punkt 2.: Wiederholte Erfassung von möglichen akuten, subchronischen und chronischen neurotoxischen - insbesondere zentralnervösen - Effekten und Wirkungen bei Lösungsmittel-exponierten Arbeitnehmern.

In Abhängigkeit von der Lösungsmittel-Belastung sind Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses, Einbußen einzelner Reaktionszeitanteile auch im Sinne des kognitiven Tempos und vermehrte Befindlichkeitsstörungen aus einem für die Durchführung von kognitiven Leistungstests wichtigen Bereich ("Antrieb") auf statistischer Basis nachweisbar.

Die gesundheitlichen Störungen sind für den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nur ansatzweise bzw. nur gering ausgeprägt. Berücksichtigt man allerdings die chronischen Lösungsmittel-Expositionen, resultieren deutlichere und statistisch signifikante Unterschiede. Wichtige Konfounder wie das Alter, das "prä-morbide" Intelligenzniveau, der Alkoholkonsum usw. können die Einschränkungen der Leistungsfähigkeit des Kurzzeitgedächtnisses und die vermehrten Beschwerden im Psychologisch-Neurologischen Fragebogen (PNF) auf Gruppenebene nicht erklären.

Als wesentlicher Einflußfaktor auf die Untersuchungsergebnisse stellte sich der Untersuchungszeitpunkt dar. Ob die jeweilige Untersuchung zu Beginn oder am Ende der Schicht durchgeführt wurde, ergab in weiten Bereichen signifikante Unterschiede. Innerhalb dieser beiden Kategorien waren ansonsten tageszeitliche Einflüsse weniger bedeutend. Weitere Arbeitsplatz-assoziierte Belastungsfaktoren, wie körperliche Arbeitsschwere, Lärm, psycho-sozialer Streß, haben im Vergleich zu den chronischen Lö-

sungsmittel-Expositionen auf Gruppenebene geringere Auswirkungen auf die neuropsychologischen Befunde gezeigt.

Bei der Interpretation des Ergebnisse muß auf den möglichen Einfluß einer Selektion im Sinne eines „Healthy Worker Effects“ hingewiesen werden. Die Untersuchung von arbeitsfähigen, d.h. in der Regel weitgehend gesunden Personen hat bekanntlich zur Folge, daß Arbeitsplatz-assoziierte Gesundheitsstörungen eher unterschätzt werden. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß auch infolge des Ausscheidens von Probanden während des Beobachtungszeitraumes die Ergebnisse beeinflusst werden können. Daß diese grundsätzlichen Aspekte die vorliegenden Studienergebnisse wesentlich beeinflusst haben, ist nicht wahrscheinlich. Dies kann durch die Auswertung der Daten der Probanden bestätigt werden, die nur bei der Erstuntersuchung teilgenommen haben. Es liegen keine Hinweise dafür vor, daß die beruflichen Lösungsmittel-Expositionen zu gravierenden Erkrankungen mit z.B. der Folge von Arbeitsunfähigkeit oder Frühberentung geführt haben.

zu Punkt 3.: Evaluierung sensitiver und spezifischer im Betrieb einsetzbarer neuropsychologischer Untersuchungsmethoden als „Screening“-Verfahren im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen.

Fragebögen und neuropsychologische Untersuchungsmethoden haben sich in der Diagnostik neurotoxischer Effekte als praktikabel erwiesen. Eine Integration in den betrieblichen Ablauf war mit den von uns eingesetzten Untersuchungsverfahren in der Regel möglich.

Nach den vorliegenden Ergebnissen können die subjektiven Beschwerden in Form von "Antriebsminderung" und "spezifischen Beschwerden", wie sie im Erhebungsinstrument des Psychologisch-Neurologischen Fragebogens (PNF) genannt sind, als besonders sensitiv angesehen werden.

Der Sensitivität steht jedoch eine nur geringe Spezifität gegenüber. In der Regel sind ausreichend begründete Schlußfolgerungen im Rahmen der Individualdiagnostik nicht möglich.

Für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen sind nur solche Fragebögen geeignet, die ausreichend standardisiert und validiert sind. Dies trifft für die in der Studie verwendeten Erhebungsinstrumente des Q 16 (modifiziert) und des PNF zu. Für ein Screening auf gesundheitliche Auswirkungen einer langjährigen Lösungsmittelexposition, bei dem andere wichtige Einflußfaktoren wie der Alkoholkonsum oder die prämorbid Intelligenz im ersten Auswertungsschritt nicht im gleichen Maße bedeutsam sind, scheint aufgrund Studienergebnisse der PNF ein geeignetes Instrument zu sein. Im Gegensatz zum PNF weist jedoch der Q 16 (modifiziert) eine bessere Zeitökonomie und eine leichtere Auswertung auf und wäre somit für den betriebsärztlichen Bereich besser geeignet.

Demgegenüber sind Fragebögen zum allgemeinen Körperzustand, wie sie zum Beispiel die Beschwerdeliste nach von Zerssen (BL-Form) darstellt, für diese spezifische Fragestellung nicht geeignet.

Für die individuelle Bewertung kann allerdings der Vergleich von unspezifischen und spezifischen Beschwerden zur Erhöhung der Trennschärfe beitragen. Hierfür sprechen zumindest die im Rahmen der Studie festgestellten Unterschiede in den Ergebnissen der Beschwerdeliste nach von Zerssen und des PNF.

Die von Lösungsmittel-exponierten Beschäftigten geäußerten Befindlichkeitsstörungen im Zusammenhang mit Antriebsstörungen konnten durch die verwendeten neuropsychologischen Leistungstests weiter objektiviert werden. Hierbei ist die Erfassung des „prämorbid“ und „fluiden“ Leistungsniveaus zum Ausschluß einer nicht erworbenen kognitiven Störung von wesentlicher Bedeutung. Als relativ spezifisch haben sich die Parameter des Kurzzeitgedächtnisses erwiesen.

Der Einsatz der Reaktionszeitmessung mittels Wiener Testsystem kann für die Frühdiagnostik bei Lösungsmittel-Exponierten bedingt empfohlen werden. Effekte im „Niedrig-Dosis-Bereich“ konnten mit diesem Verfahren nur festgestellt werden, sofern eine große „statistische Power“ vorlag.

Die TAP ist für den Einsatz im betrieblichen Bereich weniger geeignet. Die Ergebnisse sind wegen des höheren Schwierigkeitsgrades und der Darbietung von akustischen Reizen bei der Durchführung der TAP nicht optimal.

Aus arbeitsmedizinischer Sicht ergibt sich als wesentliche Schlußfolgerung, daß die Beurteilung von Lösungsmittel-verursachten neurotoxischen Effekten im Bereich des zentralen Nervensystems nur auf der Basis einer synoptischen Bewertung aller Untersuchungsbefunde möglich ist. Die alleinige Interpretation von Befindlichkeitsstörungen und/oder neuropsychologischen Befunden ohne die Kenntnis der individuellen Lösungsmittel-Exposition kann zu gravierenden Fehleinschätzungen führen.

Vor der Anwendung des ANES in der betriebsärztlichen Praxis ist eine kurze Instruktion des Untersuchers erforderlich, um valide Ergebnisse zu erzielen.

zu Punkt 4.: Umsetzung der Resultate in Empfehlungen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Die Umsetzung der Studienergebnisse in die arbeitsmedizinische Vorsorge orientiert sich zweckmäßig an den seit vielen Jahren praktizierten und allgemein anerkannten berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Bekanntlich existieren bereits „Grundsätze“ für spezifische Lösungsmittel, wie die Beispiele Schwefelkohlenstoff (G 6), Perchlorethylen (G 17) und Benzolhomologe (Toluol, Xylole) (G 29) belegen.

Für die zahlenmäßig bedeutsamere Gruppe der organischen Lösungsmittelgemische ist demgegenüber bislang kein „Grundsatz“ verfügbar.

Die Untersuchung möglicher neurotoxischer Effekte stellt eine Erweiterung der bereits etablierten Untersuchungsmethoden dar, die sich auf weitere Gefahrstoff-spezifische gesundheitliche Effekte beziehen. In diesem Zusammenhang sind Funktionen der Leber und der Nieren, das hämatopoetische System und die Atemwege anzuführen. Aus diesem Grund ist die zeitliche Begrenzung auf maximal 10 bis 15 Minuten für die Anwendung der spezifischen neurotoxischen Verfahren erforderlich.

Die zweite Voraussetzung liegt darin begründet, daß die spezifischen Untersuchungsverfahren vom Betriebsarzt bzw. der Assistentin durchgeführt werden können.

Bei dieser Sachlage ergibt sich folgende Empfehlung für eine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung im Falle von potentiell neurotoxischen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen.

1. Erstuntersuchung  
(vor Aufnahme einer Tätigkeit an Arbeitsplätzen mit Lösungsmittel-Exposition)
- 1.1. Feststellung der Vorgeschichte
  - allgemeine Anamnese
  - Arbeitsanamnese
  - Erfassen der Beschwerden mittels eines speziellen Fragebogens (Q16 (modifiziert) oder PNF)
- 1.2. Untersuchung im Hinblick auf die Tätigkeit
  - körperliche Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung eines orientierenden neurologischen Status (Sensibilitätsprüfung im Bereich von Armen und Beinen)
  - bei der Exploration Einschätzung des Verhaltens des Beschäftigten



- weitere spezielle Untersuchungen im Hinblick auf den Gefahrstoff (z.B. Urinstatus, Blutstatus, Leberstatus)
- 1.3. neuropsychologische Untersuchung, z.B. das Arbeitsmedizinisch-Neurotoxische Evaluierungs-System (ANES), im Ermessen des untersuchenden Arztes
- 2. Nachuntersuchung
  - 2.1. 1. Nachuntersuchung
    - 12 bis 24 Monate
  - 2.2. Vorzeitige Nachuntersuchung
    - bei Erkrankungen oder Befunden, die Anlaß zu Bedenken gegen eine Weiterbeschäftigung geben
    - nach ärztlichem Ermessen in Einzelfällen
    - auf Wunsch eines Arbeitnehmers, der einen ursächlichen Zusammenhang zwischen seiner Erkrankung und seiner Tätigkeit am Arbeitsplatz vermutet
  - 2.3 Allgemeine Untersuchung
    - 2.3.1 Zwischenanamnese einschließlich Arbeitsanamnese
      - Erfassung der Beschwerden (siehe 1.1)
    - 2.3.2 Untersuchung im Hinblick auf die Tätigkeit (siehe 1.2)

zu Punkt 5.: Begründung für arbeitsmedizinische und arbeitsplatzhygienische Maßnahmen und deren Erfolgskontrolle.

Die Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden überwiegend in Kleinstbetrieben mit weniger als 10 Beschäftigten durchgeführt. Im Gegensatz zu größeren Unternehmen gilt grundsätzlich, daß die Akzeptanz der arbeitsmedizinischen Betreuung in Klein- und

Kleinstbetrieben noch verbesserungsbedürftig ist. Bereits der organisatorische Aufwand, der im Rahmen der Studie erforderlich war, unterstreicht die Notwendigkeit von entsprechenden Maßnahmen.

Neben dem Einsatz von technischen Einrichtungen zur Reduzierung der Lösungsmittel-Expositionen, wie sie in vielen der aufgesuchten Betriebe bereits Praxis ist, sind die spezifischen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen von exponierten Beschäftigten dringend zu empfehlen.

## 5. Zusammenfassung

### *Einleitung und Ziele*

Im Rahmen einer prospektiven Feldstudie mit einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren untersuchten wir in verschiedenen Betrieben aktuell tätige, Lösungsmittel-exponierte Männer.

Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, daß mit den eingesetzten arbeitsmedizinischen Untersuchungsmethoden in Abhängigkeit von Lösungsmittel-Belastung Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems sensitiv, spezifisch, praktikabel und ökonomisch festgestellt werden können.

Wesentliches Ziel der „ANES“-Studie war daher, zunächst die äußere und innere Lösungsmittel-Belastung an verschiedenen Arbeitsplätzen zu bestimmen. Weiterhin galt es, mögliche neurotoxische Effekte in Abhängigkeit von der Dauer, Art und Höhe der beruflichen Lösungsmittel-Exposition zu erfassen.

Schließlich sollten für die betriebsärztliche Tätigkeit - wegen bislang bestehender Erkenntnisdefizite - Anhaltspunkte für geeignete Untersuchungsverfahren in der arbeitsmedizinischen Prävention entwickelt werden.

### *Kollektiv und Methode*

Zum ersten Untersuchungszeitraum von 1993 bis 1995 haben wir N = 225 Männer aus N = 57 Betrieben untersucht. Die Nachuntersuchungen fanden im Zeitraum von 1995 bis 1997 statt.

Die Beschäftigten wurden jeweils zu Beginn und am Ende der Arbeitsschicht mit Hilfe des „ANES“ untersucht.

Das Untersuchungsprogramm besteht dabei aus folgenden Einzelschritten:

- Anamneseerhebung

- Anwendung von standardisierten Fragebögen zu Gesundheitsstörungen
- körperliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung des zentralen und peripheren Nervensystems
- Entnahme einer Blutprobe für das Biomonitoring
- die Abnahme psychometrischer Testungen (MWT-B, c.I.-Test, KAI, v. Zerssen Beschwerdenliste, PNF, mod. Q16, TMT, Wiener Reaktionsgerät, TAP)

Ferner haben wir ein Luftmonitoring unter Verwendung von Passivsammlern durchgeführt. Insgesamt haben N = 160 Männer an beiden Untersuchungsterminen teilgenommen. Dies entspricht einer Wiederfindungsrate von rund 70 %. Nach Anwendung der Ausschlußkriterien konnten insgesamt N = 127 Probanden (entspricht 56 % des Gesamtkollektivs) in die endgültige Auswertung einbezogen werden.

Hinsichtlich der aktuellen, subchronischen und chronischen Exposition wurden verschiedene und für die Expositionsbeurteilung relevante Untergruppen gebildet.

### *Ergebnisse und Diskussion*

Es finden sich für die gemessenen Einzelstoffe äußere und innere Lösungsmittel-Belastungen, die im allgemeinen unterhalb der arbeitsmedizinischen Grenzwerte liegen.

Während des Untersuchungszeitraumes fand keine wesentliche Änderung der Lösungsmittel-Belastung auf Kollektivebene statt. Tendenziell finden sich bei der Nachuntersuchung geringere Belastungen durch die Kohlenwasserstoffgemische.

Krankheitswertige Funktionsstörungen des Nervensystems lassen sich in der orientierenden körperlichen Untersuchung weder bei der Erst- noch bei der Nachuntersuchung feststellen.

In den besonders interessierenden neuropsychologischen und psychometrischen Testverfahren werden hypothesenkonforme Zusammenhänge beim Vergleich mit den

Kennwerten der Lösungsmittel-Belastung innerhalb der verschiedenen Belastungsmaße gefunden.

Die meisten Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, daß eine Lösungsmittel-Exposition im „Niedrig-Dosis-Bereich“ keine adversen Effekte hervorruft. Einzelne nicht-hypothesenkonforme Ergebnisse lassen sich am ehesten durch Lerneffekte erklären.

Die Indikatoren der aktuellen Lösungsmittel-Belastung lassen weder mit den kognitiven Leistungstests, mit den Angaben in den Befindlichkeitsfragebögen noch mit den psychomotorischen Leistungstests bedeutsame Zusammenhänge erkennen. Am Ende der Schicht erzielen die Teilnehmer unabhängig von der inneren und äußeren Lösungsmittel-Belastung in allen eingesetzten neuropsychologischen Verfahren bessere oder weitgehend unveränderte Ergebnisse wie am Beginn der Schicht. Ein Einfluß der aktuellen Lösungsmittelbelastung auf die Testergebnisse ist am Ende der Schicht und relativ kurz nach Beendigung der Tätigkeit im Betrieb am jeweiligen Untersuchungstag nicht festzustellen. Dies war aufgrund der geringen Lösungsmittel-Exposition zu erwarten.

Zwischen der Erst- und Nachuntersuchung kommt es zu keinen nennenswerten Verschlechterungen in den Testleistungen. Die Indikatoren der subchronischen Lösungsmittel-Exposition im 2-Jahres-Intervall zeigen jedoch in Ansätzen Zusammenhänge im Sinne von Expositions-Wirkungs-Beziehungen mit einzelnen Testvariablen.

So finden sich im PNF innerhalb der Subskalen „Neurologische Symptome“, „Antriebsminderung“ und „Spezifische Symptome“ mehr Beschwerdenangaben in den subchronisch höher exponierten als in den subchronisch geringer exponierten Gruppen. Beim Vergleich innerhalb des subchronischen Expositionsmaßes sind diese hypothesenkonformen Unterschiede signifikant.

In den anderen eingesetzten Testverfahren finden sich jedoch keine Anhaltspunkte für Effekte der subchronischen Exposition.

Im Zusammenhang mit dem Ausmaß der chronischen Exposition von im Mittel rund 15 Jahren zeigen sich die deutlichsten nachweisbaren Lösungsmittel-induzierten Effekte in

den eingesetzten Untersuchungsverfahren. Das im Kurztest für allgemeine Informationsverarbeitung gemessene fluide Intelligenzmaß nimmt mit steigender chronischer Lösungsmittel-Exposition ab.

Auch im Trailmaking Test und im Psychologisch-Neurologischen Fragebogen zeigen sich entsprechend der Hypothese Zusammenhänge mit der chronischen Lösungsmittelbelastung. Bei einer erweiterten Datenanalyse der Teilnehmer, die nur an der Erstuntersuchung teilgenommen haben, finden sich auch in den Reaktionszeitmessungen mit dem Wiener Testsystem entsprechende Ergebnisse.

Dagegen finden sich im untersuchten „Niedrig-Dosis-Bereich“ keine Effekte in Abhängigkeit vom Ausmaß der chronischen Lösungsmittel-Belastung im Arbeitsgedächtnis der TAP, in den allgemeinen körperlichen Beschwerdenangaben nach der Beschwerdenliste und im Q16 Beschwerdebogen. Diese Untersuchungsverfahren sind wahrscheinlich nicht sensitiv genug, um im „Niedrig-Dosis-Bereich“ meßbare Effekte anzuzeigen.

### *Schlußfolgerungen*

Beschäftigte, die chronisch gegenüber organischen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen am Arbeitsplatz exponiert sind, sollten regelmäßig arbeitsmedizinisch untersucht werden.

Das Untersuchungsprogramm orientiert sich dabei an dem allgemein akzeptierten Konzept der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Neben einer allgemeinen arbeitsmedizinischen Untersuchung ist die Anwendung von spezifischen neuropsychologischen Untersuchungsverfahren zu empfehlen, die vom Betriebsarzt nach Einweisung durchgeführt werden können.

Als besonders sensitiv im Rahmen der Diagnostik von Lösungsmittelleffekten sind die Gedächtnisleistungen im KAI und die Befindlichkeitsstörungen im PNF anzusehen. Als

besonders praktikabel haben sich der Trailmaking-Test (TMT) und der Q16 (modifiziert) erwiesen. Die Eignung von weiteren Untersuchungsverfahren, die in der Studie nicht zum Einsatz kamen, ist bei der Vielfalt der zur Verfügung stehenden Verfahren nicht auszuschließen. Die Verfahren sollten unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden.

Wegen der interindividuellen Variabilität der Befunde ist zur Bewertung primär ein intraindividueller Vergleich unter Berücksichtigung der bekannten Einflußfaktoren und der Exposition vorzunehmen.

Da leichte Lösungsmittel-induzierte Effekte bereits nach einer Expositionsdauer von zwei Jahren vorkommen können, ist in der Regel eine erste Nachuntersuchung nach zwei Jahren zu empfehlen.

## 6. Danksagung

Wir bedanken uns bei den beteiligten Firmen für die Kooperation bei der Durchführung der Untersuchungen im Betrieb. Insbesondere ist den Betrieben für die Möglichkeit zu danken, den jeweiligen Betriebsablauf ausgiebig zu studieren. Den beteiligten Betriebsärzten danken wir für ihre tatkräftige fachliche und organisatorische Unterstützung.

Ohne die Mitarbeiter der Betriebe, die sich freiwillig für eine Teilnahme an der Studie entschieden, wäre die Durchführung des Projektes nicht möglich gewesen. Ihnen möchten wir daher besonders danken.

Für die finanzielle Studienförderung ist dem Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V. in Sankt Augustin zu danken.

Besonderer Dank für sein Engagement während der aufwendigen Studiendurchführung gebührt Herrn Dipl.-Biol. H. Rumig. Allen weiteren beteiligten Personen aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin ist ebenfalls Dank für ihre Arbeit auszusprechen.



## 7. Literatur

- Ahrend, K., H. Dupuis:  
Zur Diagnostik neurologischer Symptome des Vibrationsbedingten Vasospastischen Syndroms.  
Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 30 (1995), 301-306.
- Altenkirch, H.:  
Schnüffelsucht und Schnüfflerneuropathie. Sozialdaten, Praktiken, klinische und neurologische Komplikation sowie experimentelle Befunde des Lösungsmittelmisßbrauchs.  
Springer Verlag, Berlin (1982).
- Anger, W.K.: Worksite Behavioral Research: Results, Sensitive Methods, Test Batteries and the Transition from Laboratory Data to Human Health.  
NeuroToxicology, 11 (1990), 629-720.
- Anshelm Olson, B.:  
Effects of Organic Solvents on Behavioral Performance of Workers in the Paint Industry.  
Neurobehav. Toxicol. Teratol. 4 (1982), 703-708.
- Araki, S. (Hrsg):  
Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health.  
Academic Press (1993), 193-203.
- Aratani, J., H. Suzuki, K. Hashimoto:  
Measurement of Vibratory Perception Threshold (VPT) in Workers Exposed to Organic Solvents.  
Environ. Res. 61 (1993), 357-361.
- Arlie-Søborg, P., P. Bruhn, C. Gyldensted, B. Melgaard:  
Chronic Painters' Syndrome. Chronic Toxic Encephalopathy in House Painters.  
Acta Neurol. Scandinav. 60 (1979), 149-156.
- Arlie-Søborg, P., L. Hansen, O. Ladefoged, L. Simonsen:  
Report on a Conference on Organic Solvents and the Nervous System.  
Neurotoxicology and Teratology 14 (1992), 81-82.
- Atkinson, R.C., R.M. Schiffrin:  
Human memory: a proposed system and its control processes.  
In: K.W. Spence und J.T. Spence (Eds.): The Psychology of Learning and Motive: Advances in Research and Theory. Vol.II.  
Academic Press, New York (1968), 89-195.
- Axelsson, O., M. Hane, C. Hogsted:  
A Case-Referent Study on Neuropsychiatric Disorders among Workers Exposed to Solvents.  
Scand. J. Work Environ. Health 2 (1976), 14-20.

Baker E.L.:

A Review of Recent Research on Health Effects of Human Occupational Exposure to Organic Solvents: A Critical Review.  
Journal Occup. Med. 36 (1994), 1079-1092.

BArbBl:

Luftgrenzwerte für komplexe Kohlenwasserstoffhaltige Gemische.  
Bundesarbeitsblatt 6 (1996).

Blanke, D.:

Über den Zusammenhang von Leistungen im HAWIK-R zu Persönlichkeitsmerkmalen und Schulnoten bei Kindern im Alter von 10-14 Jahren.  
Dissertation, Medizinische Hochschule Hannover (1983).

Bleecker, M.L., K.I. Bolla, J. Agnew, B.S. Schwartz, D.P. Ford:

Dose-Related Subclinical Neurobehavioral Effects of Chronic Exposure to Low Levels of Organic Solvents.  
Am. J. Ind. Med. 19 (1991), 715-728.

Bolla, K.I., R. Roca:

Neuropsychiatric Sequelae of Occupational Exposure to Neurotoxins.  
In: M.L. Bleecker (Hrsg.): Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology.  
Williams & Wilkins, Baltimore (1994), 133-159.

Bolle, L., H. Herrera, E. Lorétan, M.-A. Boillat:

Neurobehavioral test performance among apprentice painters: Baseline data.  
Am. J. Ind. Med. 29 (1996), 539-546.

Borbely, F.:

Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen.  
Hans Huber, Berlin (1946).

Bortz, J.:

Lehrbuch der Statistik.  
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1977).

Bortz, J., G.A. Lienert, K. Bloehnke:

Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.  
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1990).

Buse, L., Pawlik, K.:

Differenzierung zwischen Tages-, Setting- und Situationskonsistenz ausgewählter Verhaltensmerkmale, Maßen der Aktivierung, des Befindens und der Stimmung in Alltagssituationen.  
Diagnostica, 40 (1994), 2-26.

Cherry, N., H. Hutchins, P. Pace, H.A. Waldron:  
Neurobehavioral Effects of Repeated Occupational Exposure to Toluene and Paint Solvents.  
Brit. J. Ind. Med. 42 (1985), 291-300.

Chouanière, D., M.G. Cassitto, A. Spurgeon, A. Verdier, R. Gilioli:  
An International Questionnaire to Explore Neurotoxic Symptoms.  
Environmental Research 73 (1997), 70-72.

Claus, D., V.P. Carvalho, B. Neundörfer, J.F. Blaise:  
Zur Untersuchung des Vibrationsempfindens.  
Nervenarzt 59 (1986), 138-142.

Cranmer, J.M., L. Golberg:  
Proceedings of the Workshop on Neurobehavioral Effects of Solvents.  
Neurotoxicology 7 (1986), 1-95.

DFG -Deutsche Forschungsgemeinschaft:  
MAK- und BAT-Werte-Liste.  
Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 33.  
Wiley-VCH, Weinheim (1998).

Dick, R.B., E.F. Krieg, J. Setzer, B. Taylor:  
Neurobehavioral Effects from Acute Exposures to Methyl Isobutyl Ketone and Methyl Ethyl Ketone.  
Fundamental and Applied Toxicology 19 (1992), 453-473.

Dietz, M.C.:  
Neurotoxizität organischer Lösungsmittelgemische.  
Inauguraldissertation, Mainz (1989).

Dietz, M.C., G. Triebig:  
Zum Verlauf als differentialdiagnostisches Kriterium für eine chronisch-toxische Encephalopathie durch organische Lösungsmittel anhand von drei Kasuistiken.  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, 33 (1993), 697-700.

Dietz, M.C., G. Triebig:  
Arbeitsmedizinisch-neurotoxikologische Aspekte zur Psychopathometrie im Rahmen der Begutachtung von Berufskrankheiten. In: Bedeutung der Psychopathometrie im Rahmen der Begutachtung. Hrsg.: Landesversicherungsanstalt Württemberg. Schriftenreihe zur Sozialversicherung Band 15 (1995), 29-36.

Dietz, M.C., S. Enders, H. Scherg, G. Triebig:  
Feldstudie zur Erfassung und Bewertung von lösungsmittelinduzierten Effekten auf das zentrale Nervensystem in der betriebsärztlichen Praxis.  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 35 (1995), 137-142.

Dietz, M.C., A. Ihrig, S. Enders, G. Triebig:  
Follow-up Studie zur Neurotoxizität von Lösungsmitteln im Niedrig-Dosis-Bereich.  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 37  
(1997a), 29-34.

Dietz, M.C., A. Ihrig, S. Enders, G. Triebig:  
Zur Bedeutung von standardisierten Fragebögenuntersuchungen bei Lösungsmittel-  
expositionen im Niedrig-Dosis-Bereich  
Zbl. Hyg. 199/5 (1997b), 411.

Dietz, M.C., A. Ihrig, S. Enders, M. Bader, O. Stelzer, G. Triebig:  
Arbeitsmedizinische Feldstudie zur Frage des Vorkommens neurotoxischer Effekte  
nach chronischer beruflicher Mangan-Exposition im Niedrig-Dosis-Bereich.  
Abschlußbericht eines Forschungsvorhabens der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und  
Arbeitsmedizin, Berlin (1997c).

Dourson, M.L.:  
Reference Dose of the United States Environmental Protection Agency.  
Scand. J. Work Environ. Health 19, Suppl 1 (1993), 115-118.

Dufouil, C., P. Ducimetière, A. Apérovitch:  
Sex Differences in the Association between Alcohol Consumption and Cognitive Per-  
formance.  
Am. J. Epidemiol. Vol. 146, No. 5 (1997), 405-412.

Edling, C., K. Ekberg, G. Ahlborg, R. Alexandersson, L. Barregard, L. Ekenvall, L.  
Nilsson, B.G. Svensson:  
Long Term Follow Up of Workers Exposed to Solvents.  
Br. J. Ind. Med. 47 (1990), 75-82.

Ellingsen, D.G., P. Lorentzen, S. Langård:  
A neuropsychological study of patients exposed to organic solvents.  
Int. J. Occup. Environ. Health 3 (1997), 177-183.

Fischer, F.D.:  
An Introduction to Epidemiology.  
Prentice-Hall, New York (1975).

Friis, L., D. Norbäck, C. Edling:  
Occurrence of Neuropsychiatric Symptoms at Low Levels of Occupational Exposure to  
Organic Solvents and Relationships to Health Lifestyle, and Stress.  
Int. J. Occup. Environ. Health 3 (1997), 184-189.

Gamberale, F., A. Iregren, A. Kjellberg:  
SPES: Assessing the effects of the work environment on man with computerized per-  
formance testing.  
In: W. Karwowski, A.M. Genaidy, S.S. Asfour (Eds.): Computer aided ergonomics: A  
researchers guide.  
Taylor and Francis, London (1990).

- Gregersen, P., B. Angelso, T.E. Nielsen, B. Norgaard, C. Udal:  
Neurotoxic Effects of Organic Solvents in Exposed Workers: An Occupational, Neuropsychological and Neurological Investigation.  
Am. J. Ind. Med. 5 (1984), 201-225.
- Grosch, J.W., A.V. Neal, R.Y. Demers  
Neurobehavioral and health-related deficits in solvent-exposed painters.  
Am. J. Ind. Med. 30 (1996), 623-632.
- Gross, R., M. Löffler:  
Prinzipien der Medizin.  
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1997).
- Hänninen, H.:  
The psychological performance profile in occupational intoxications.  
Neurotoxicology and Teratology 10 (1988), 485-488.
- Hänninen, H., M. Antti-Poika, J. Juntunen, M. Koskenvuo:  
Exposure to organic solvents and neuropsychological dysfunction: a study on monozygotic twins.  
Br. J. Ind. Med., 48 (1991), 18-24.
- Hauner, H.:  
Gesundheitsrisiken von Übergewicht und Gewichtszunahme.  
Dtsch. Ärztebl. 93 (1996), C-2385-2389.
- Hein, H.O., P. Suadicani, F. Gyntelberg:  
Mixed Solvent Exposure and Cerebral Symptoms among Active and Retired Workers. An Epidemiological Investigation of 3387 Men Aged 53-75 Years.  
Acta Neurol. Scand. 81 (1990), 97-102.
- Hogstedt, C., M. Hane, O. Axelson:  
Diagnostic and health care aspects of workers exposed to solvents.  
In: C. Zenz (Ed.): Developments in occupational medicine.  
Year book medical publishers, inc. Chicago (1980), 249-258.
- Hooisma J., H. Hänninen, H.H. Emmen, B.M. Kulig:  
Behavioral Effects of Exposure to Organic Solvents in Tuch Painters.  
Neurotoxicology and Teratology, Vol. 15 (1993), 397-406.
- Hopf, H.C, B. Neundörfer: Erbliche sensomotorische Neuropathie (ESMN). In: Hopf H.C., Poeck, K., Schliack, H. (Hrsg.): Neurologie in Praxis und Klinik.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York (1992).
- Husman, K., P. Karli:  
Clinical Neurological Findings among Car Painters Exposed to a Mixture of Organic Solvents.  
Scand. J. Work Environ. Health 6 (1980), 33-39.

HVBG (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften) (Hrsg.):  
BGZ-Report 6/95 Lösemittel  
St. Augustin (1995).

HVBG (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften) (Hrsg.):  
BIA-Report 8/97 Komplexe Kohlenwasserstoffhaltige Gemische.  
St. Augustin (1997).

Kaeser, H.E.:  
Polyneuropathien.  
In: H.C. Hopf, K. Poeck, H. Schliack (Hrsg.): Neurologie in Praxis und Klinik, 2. Aufl.,  
Bd. III.  
Georg Thieme, Stuttgart (1993).

Kahneman, D.:  
Attention and Effort.  
Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey (1973).

Kentner, M.:  
Gesundheits- und Arbeitsschutz in kleineren und mittleren Unternehmen.  
Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 32, 12 (1997), 493-496.

Kiesswetter, E., B. Sietmann, A. Seeber:  
Standardization of a questionnaire for neurotoxic symptoms.  
Environmental Research 73 (1997), 73-80.

Knabenhans, P.J.:  
Über psychische Symptome bei Vergiftungen mit modernen gewerblichen Lösungsmitteln.  
Art. Institut Orell., Zürich (1941).

Konietzko, J.:  
Polyneuropathie und Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische.  
Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 32, 10 (1997), 404-407.

Küster, F.W.:  
Rechentafeln für die chemische Analytik  
de Gruyter, Berlin, New York (1993).

Lee, B., K.T. Kelsey, D. Hashimoto, B. Yakes, T. Seitz, D.C. Christiani:  
The Prevalence of Pulmonary and Upper Respiratory Tract Symptoms and Spirometric Test Findings Among Newspaper Pressroom Workers Exposed to Solvents.  
JOEM Vol. 39, No. 10 (1997), 960-969.

Lehmacher, E.J., und P.-J. Jansing:  
Prävention peripherer Nervenerkrankungen: Vergleich diagnostischer Verfahren zur Prüfung der Vibrationsempfindung.  
In: Bericht über die 33. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft f. Arbeitsmed. e.V. Hrsg.:  
Triebig, G., O. Stelzer.  
Gentner Verlag, Stuttgart (1993).

Lehmann, K.B., F. Flury:  
Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel.  
Springer Verlag Berlin (1938).

Lehrl, S.:  
Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B). 2. Auflage.  
perimed Verlag, Erlangen (1989).

Lehrl, S., H. Jeske, G. Schäcke, R. Lüdersdorf:  
Cerebrale Insuffizienz durch Lösemittelgemische am Arbeitsplatz von Holzlackierern?  
Bericht über die 24. Jahrestagung der Dtsch. Ges. f. Arbeitsmed. Gentner Verlag, Stuttgart (1984).

Lehrl, S., W. Kinzel, B. Fischer, W. Weidenhammer:  
Psychiatrische und mediznpsychologische Messverfahren des deutschsprachigen Raumes.  
Vless Verlag, Ebersberg (1986).

Lehrl, S., A. Gallwitz, L. Blaha, B. Fischer:  
Geistige Leistungsfähigkeit - Theorie und Messung der biologischen Intelligenz mit dem Kurzttest KAI (3.Auflage).  
Vless Verlag, Ebersberg (1992).

Lehrl, S., B. Fischer:  
c.I.-Test zur Frühdiagnostik von Demenzen (4.Auflage)  
Vless Verlag, Ebersberg (1992).

Lehrl, S., G. Triebig, B. Fischer:  
Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence.  
Acta. Neurol. Scand. 91 (1995), 335-345.

Letz, R.  
Occupational screening for neurotoxicity computerized techniques.  
Toxicology, 49 (1988), 417-424.

Lewalter, J. und Neumann, H.G.:  
Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte (Biomonitoring). Teil VIII: Bewertung der Hintergrundbelastung bei beruflich nicht-exponierten Personen.  
Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 31 (1996), 418-432

- Lindström, K., M. Antti-Poika, S. Tola, A. Hyytiäinen: Psychological prognosis of diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4 (1982), 581.
- Lundberg, I., M. Högberg, H. Michélsen, G. Nise, Ch. Hogstedt: Evaluation of the Q 16 questionnaire on neurotoxic symptoms and a review of its use. *Occup. and Environ. Med.* 54 (1997), 343-350.
- Lundström, R., T. Strömberg, G. Lundborg: Vibrotactile Perception Threshold Measurements for Diagnosis of Sensory Neuropathy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64 (1992), 201-207.
- Maizlish, N.A., L.J. Fine, J.W. Albers, L. Whitehead, G.D. Langolf: A neurological evaluation of workers exposed to mixtures of organic solvents. *Br. J. Ind. Med.*, 44 (1987), 14-25.
- Matikainen, E., J. Juntunen: Anatomic nervous system dysfunction in workers exposed to organic solvents. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 48 (1985), 1021-1024.
- Mergler, D.: Measuring Neurotoxic Deficits. In: *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. J.M. Stellmann (Ed.), 4th Ed. Geneva, International Labour Office (1998) S. 7.20-7.23.
- Mergler, D., G. Huel, R. Bowler, A. Iregren, S. Bélanger, M. Baldwin, R. Tardif, A. Smargiassi, L. Martin: Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environmental Research* 64 (1994), 151-180.
- Mergler, D., G. Huel, A. Bélanger, R.M. Bowler, G. Truchon, D. Drolet, C. Ostiguy: Surveillance of early neurotoxic dysfunction. *NeuroToxicology* 17 (1996), 803-812.
- Michélsen H. und I. Lundberg: Neuropsychological verbal tests may lack „hold“ properties in occupational studies of neurotoxic effects. *Occup. Environ. Med.* 53 (1996), 478-483.
- Mikkelsen, S.: A Cohort Study of Disability Pension and Death among Painters with Special Regard to Disabling Presenile Dementia as an Occupational Disease. *Scand. J. Soc. Med. Suppl* 16 (1980), 34-43.
- Mikkelsen, S., M. Jorgensen, E. Browne, C. Gyldensted: Mixed Solvent Exposure and Organic Brain Damage. A Study of Painters. *Acta Neurol. Scand.* 78 (1988).



- Morrow, L.A., C.M. Ryan et al.:  
Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure.  
J. Occup. Med. 32 (1990), 444-450.
- Morrow, L.A., C.M. Ryan, M.J. Hodgson, N. Robin:  
Risk Factors Associated with Persistence of Neuropsychological Deficits in Persons  
with Organic Solvent Exposure.  
J. Nerv. Ment. Dis. 179 (1991), 540-545.
- Morrow, L.A., H. Kamis, M.J. Hodgson:  
Psychiatric Symptomatology in Persons With Organic Solvent Exposure.  
J. Consulting Clinical Psychology Vol. 61, No.1 (1993), 171-174.
- Morrow, L.A., S.R. Steinhauer, C.M. Ryan:  
The Utility of Psychophysiological Measures in Assessing the Correlates and Conse-  
quences of Organic Solvent Exposure.  
Toxicol. Ind. Health, Vol. 10, No. 4/5 (1994), 537-544.
- Murata, K., S. Araki, K. Yokoyama, K. Maeda:  
Autonomic and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to mixed  
organic solvents.  
Int. Arch. Occup. Environ. Health 63 (1991), 335-340.
- Nasterlack, M., O. Stelzer, G. Triebig:  
Messung der luftgetragenen Exposition und Biomonitoring zur arbeitsmedizinischen  
Bewertung typischer Malerarbeitsplätze.  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 34  
(1994), 191-194.
- Nasterlack, M., K. Franke, W. Hacke, H. Scherg, H. Schmittner, O. Stelzer, A. Zimmer,  
G. Triebig:  
Die Heidelberger Malerstudie der ARGE Bau.  
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. (1997), Sonderheft 23.
- Neundörfer, B., D. Claus:  
Periphere Nervenerkrankungen und ihre berufliche Verursachung. Teil 2.  
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 27 (1992), 495-499.
- Ng, T.P., S.G. Ong, W.K. Lam, G.M. Jones:  
Neurobehavioural Effects of Industrial Mixed Solvent Exposure in Chinese Printing and  
Paint Workers.  
Neurotoxicol. Teratol. 12 (1990), 661-664.
- Olsen, J., S. Sabroe:  
A Case-Reference Study of Neuropsychiatric Disorders among Workers Exposed to  
Solvents in the Danish Wood and Furniture Industry.  
Scand. J. Soc. Med. Suppl. 16 (1980), 44-49.

Oswald, W.D., E. Roth:

Zahlen-Verbindungs-Test

In: Lehl, S., W. Kinzel, B. Fischer, W. Weidenhammer (Hg): Psychiatrische und medizinpsychologische Messverfahren des deutschsprachigen Raumes. Vless Verlag, Ebersberg (1986), 243.

Pannwitz, K.H.:

ORSA 5 - Ein neuer Probenehmer für organische Lösungsmittel.

Drägerheft 321 (1981), 1-6

Pauling, T.L., J.A. Ogden:

Screening and neuropsychological assessment of spray painters at risk for organic solvent neurotoxicity.

Int J Occup Environ Health (1996), 286-293.

Pfister, E., C. Conrad, S. Darius, Th Ferl and S. Förste:

Ermittlung einer chronischen bleibenden Neurotoxizität mittels standardisierter psychologischer Testverfahren.

Zbl. Arbeitsmed. 47 (1997), 252-260.

Poeck, K.(Hsg.):

Klinische Neuropsychologie.

Thieme, Stuttgart (1989).

Rasmussen, K., C.-H. Brogren, S. Sabroe:

Subclinical Affection of Liver and Kidney Function and Solvent Exposure.

Int. Arch. Occup. Environ. Health 64 (1993), 445-448.

Reitan, R. M.:

Trail Making Test.

Reitan Neuropsychology Labatory, Tucson Arizona (1992).

Sachs, L.:

Statistische Auswertungsmethoden.

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1972).

Sader, M.:

Möglichkeiten und Grenzen psychologischer Testverfahren.

Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart (1961).

Schaller, K.H., G. Triebig:

Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring)

Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 31 (1996), 504-512.

Schuhfried, G.:

Wiener Reaktionsgerät - Grundprogramm Version 8.00.

Dr. G. Schuhfried GmbH, Mödling (1993).

Schütz, H., E.W. Baader:

Über akute kombinierte Lösungsmittelvergiftungen.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Springer Verlag Berlin, 7. Bd. (1936).

Seeber, A., H. Schneider, H.J. Zeller:

Ein psychologisch-neurologischer Fragebogen (PNF) als Screening-Methode zur Beschwerdeerfassung bei neurotoxisch Exponierten.

Prob. u. Ergebn. Psychologie 65 (1978), 23-43.

Seeber, A., K. Blaszkewicz, K. Golka, E. Kiesswetter, M. Kempkes, B. Sietmann, M. Zupanic, H.M. Bolt:

Lösemittelgemische bei der Farbenherstellung und verhaltenstoxikologische Effekte.

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin 35 (1995), 125-129.

Seeber, A., B. Sietmann and M. Zupanic:

In Search of Dose-Response Relationships of Solvent Mixtures to Neurobehavioural Effects in Paint Manufacturing and Painters.

Food and Chemical Toxicology 34 (1996), 1113-1120.

Spencer, P.S., H.H. Schaumburg:

Organic Solvent Neurotoxicity.

Scand. J. Work Environ. Health 11 (1985), 53-60.

Spurgeon, A.:

Current approaches to neurobehavioural testing in occupational health.

Occup. Environ. Med. 53 (1996), 721-725.

Spurgeon, A., C.N. Gray, J. Sims, I. Calvert, L.S. Levy, P.G. Harvey, J.M. Harrington:  
Neurobehavioral Effects of Long-Term Occupational Exposure of Organic Solvents:  
Two Comparable Studies.

American Journal of Industrial Medicine 22 (1992), 325-335.

Spurgeon, A., D.C. Glass, I.A. Calvert, M. Cunningham-Hill, J.M. Harrington:

Investigation of Dose Related Neurobehavioural Effects in Paintmakers Exposed to Low Levels of Solvents.

Occup. Environ. Health 51 (1994), 626-630.

Struwe, G., B. Knave, P. Mindus:

Neuropsychiatric Symptoms in Workers Occupationally Exposed to Jet Fuel - a Combined Epidemiological and Casuistic Study.

Acta Psychiat. Scand. 67, Suppl. 303 (1983), 55-67.

Titze, I. und Tewes, U.:

Messung der Intelligenz bei Kindern mit dem Hawik-R.

Verlag Hans Huber, Bern Stuttgart Wien (1984).

- Triebig, G. (Hrsg.):  
Erlanger Malerstudie.  
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. (1986), Sonderheft 9.
- Triebig, G. (Hrsg.):  
Die Erlanger Spritzlackierer - Studie.  
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. (1989), Sonderheft 13.
- Triebig, G.:  
Toxische Enzephalopathie als Berufskrankheit.  
Dtsch. med. Wschr. 115 (1990), 1287-1290.
- Triebig, G.:  
Untersuchungen zur peripheren Neurotoxizität von einigen Arbeitsstoffen. Arbeitsmedi-  
zinische Feldstudien bei Beschäftigten unter gegenwärtigen Arbeitsplatzbedingungen.  
Arbeitsmed. aktuell, 30. Lieferung.  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - Jena (1992).
- Triebig, G., G. Lehnert (Hrsg.):  
Handbuch Neurotoxikologie in Arbeitsmedizin und Umweltmedizin.  
Gentner Verlag Stuttgart (1998).
- Valentin, H., K.H. Schaller:  
Was sind „adverse Effekte“?  
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 16 (1981), 109-112.
- Weber, A., G. Lehnert:  
Forschungsbericht Leber und Beruf. Hinweise für die arbeitstechnische und medizini-  
sche Sachaufklärung.  
Schriftenreihe des HVBG (1991).
- Wechsler, D.:  
Die Messung der Intelligenz Erwachsener, 3. Auflage.  
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart (1964).
- White, R.F., S.P. Proctor:  
Research and Clinical Criteria for Development of Neurobehavioral Test Batteries.  
JOM 2 (1992), 140-148.
- White, R.F., T.G. Robins, S. Proctor, D. Echeverria, A.S. Rocskey:  
Neuropsychological Effects of Exposure to Naphtha among Automotive Workers.  
Occup. Environ. Med. 51 (1994), 102-112
- White, R.F., S.P. Proctor, D. Echeverria, J. Schweikert, R.G. Feldmann:  
Neurobehavioral Effects of Acute and Chronic Mixed-Solvent Exposure in the Screen  
Printing Industry.  
American Journal of Industrial Medicine 28 (1995), 221-231.

WHO:

Early Detection of Health Impairment in Occupational Exposure to Health Hazards.  
Technical Report Series 571, WHO, Geneva (1975).

WHO:

Chronic Effects of Organic Solvents on the Central Nervous System and Diagnostic  
Criteria.

WHO, Document 5, Copenhagen (1985).

WHO:

Chronic Effects of Organic Solvents on the Central Nervous System. Core Protocol for  
an International Collaborative Study.

Environmental Health Series No. 36 (1989).

Williams C.W., P.R. Lees-Haley:

Neurotoxicity of chronic low-level exposure to organic solvents: caveats for applied  
neuropsychologists.

Applied Neuropsychology 3/4 (1996), 104-115.

Williamson, A.M., C. Winder:

A Prospective Cohort Study of the Chronic Effects of Solvent Exposure.

Environ. Res. 62 (1993), 256-271.

Zerssen, v. D.

Die Beschwerdenliste

Beltz Test Gesellschaft, Weinheim (1976).

Zielhuis RL.:

Permissible Limits for Occupational Exposure to Toxic Agents.

Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974), 1-13.

Zimmermann, P., B. Fimm:

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).

Psytest, Würselen (1993).

## 8. Anhang

### 8.1. Glossar /Abkürzungsverzeichnis

11	Indizes für Beginn der Schicht in der Erstuntersuchung
12	Indizes für Ende der Schicht in der Erstuntersuchung
21	Indizes für Beginn der Schicht in der Nachuntersuchung
22	Indizes für Ende der Schicht in der Nachuntersuchung
95%	95. Perzentil
ANES	Arbeitsmedizinisch-Neurotoxisches Evaluierungs-System
B	Blut
BAC	Butylacetat
BAT	Biologischer Arbeitsstofftoleranzwert
C	Konzentration
CEE	Einschätzung der chronischen Exposition bei der Erstuntersuchung
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
ECE	Einschätzung der chronischen Exposition (N = 3 Gruppen)
EI <sub>1</sub>	Expositionsindex am Tag der Erstuntersuchung
EI <sub>2</sub>	Expositionsindex am Tag der Nachuntersuchung
ESE	Einschätzung der subchronischen Exposition (N = 5 Gruppen)
ETB	Ethylbenzol
GC/FID	Gaschromatographie/Flammenionisationsdetektion
ges	gesamt
GK	Gesamtkollektiv
IQ	Intelligenzquotient
KAI	Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung
KAI-CK	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
KAI-TR	Gegenwartsdauer
KW	Kohlenwasserstoffe
KWG	Kohlenwasserstoffgemische
L	Luft

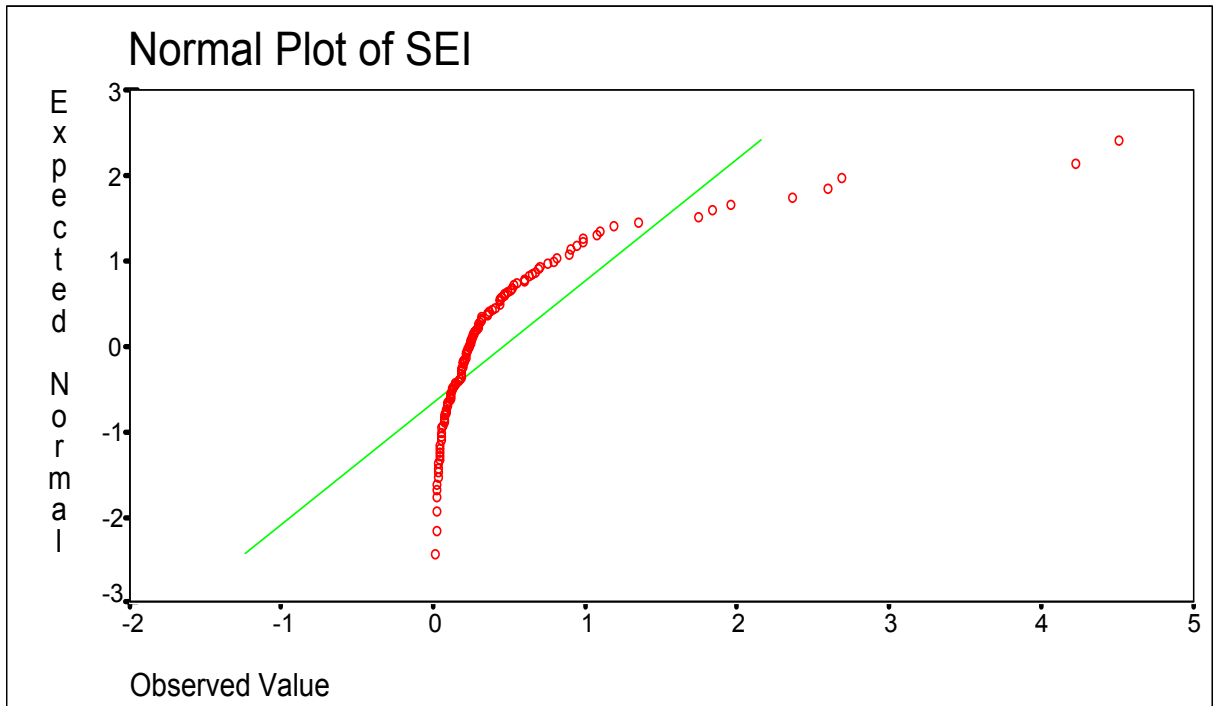
LM	Lösungsmittel
m	Median
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MWT-B	Mehrfachwahl Wortschatztest
N	Anzahl
NG	Nachweisgrenze
p	Wahrscheinlichkeit, nach der ein statistisches Verfahren kein signifikantes Ergebnis liefert
PNF	Psychologisch-Neurologischer Fragebogen
ppm	parts per million
Q16	Questionnaire 16
r	Indizes für Rohwert
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
SEI	Logarithmierter subchronischer Expositionsindex
SEI <sub>r</sub>	Subchronischer Expositionsindex
SKW	Logarithmierte gewichtete Summe der Kohlenwasserstoffe im Blut
SKW <sub>r</sub>	Summe der Kohlenwasserstoffe im Blut
STX	Logarithmierte gewichtete Summe der Toluol- und Xylol-Konzentrationen im Blut
STX <sub>r</sub>	Index für die gewichtete Summe der Toluol- und Xylol-Konzentrationen im Blut
TAP-AG	Untertest Arbeitsgedächtnis der Testatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TAP-GA	Untertest Geteilte Aufmerksamkeit der Testatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TMT	Trailmaking Test (Teil A und B)
TOL	Toluol
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
U1	Erstuntersuchung (Untersuchungszeitpunkt 1)
U2	Nachuntersuchung (Untersuchungszeitpunkt 2)
VA	Varianzanalyse

WT	Wiener Testsystem
$x \pm s$	Mittelwert und Standardabweichung
XYL	Xylole

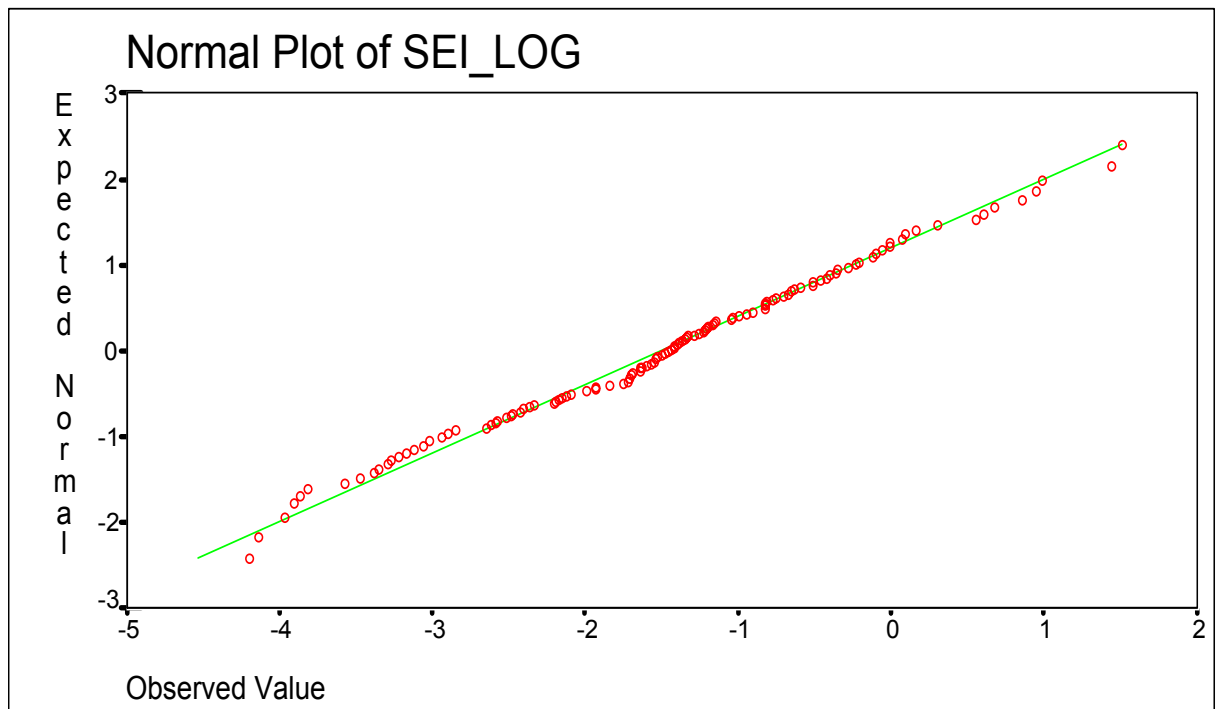


## 8.2. Grafische Darstellung der Verteilung der $SEI_r$ und SEI Werte.

Normal-probability-plot des  $SEI_r$ -Wertes.



Normal-probability-plot des logarithmierten SEI<sub>r</sub>-Wertes.



### 8.3. Zeitliche Struktur des Untersuchungsablaufs

Im folgenden wird der Untersuchungsablauf mit Zeitangaben der jeweiligen Untersuchungsschritte beschrieben. Durch die Angabe des Zeitbedarfes können Aussagen zur Ökonomie und Praktikabilität der einzelnen Untersuchungsschritte gemacht werden.

#### Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes

##### Vorherige Organisation

In schriftlicher und mündlicher Form wurden Kontakte zu den Betrieben geknüpft. Den Betrieben und Arbeitnehmern wurden im voraus das Datum der geplanten Untersuchungen sowie allgemeine Informationen zur Studie mitgeteilt. Diese umfangreichen organisatorischen Maßnahmen erfolgten von Heidelberg aus über einen Zeitraum von 4 Jahren, d.h. von Anfang 1993 bis zum Juli 1997.

##### Untersuchung im Betrieb

- Anreise der Untersucher zum Betrieb. Die hierfür benötigte Zeit war abhängig vom jeweiligen Untersuchungsort. Aufgrund der z.T. großen Entfernung von mehreren hundert Kilometern mußte in Einzelfällen eine Übernachtung am Ort des Betriebes vorgesehen werden. Die zeitliche Belastung für An- und Abreise betrug somit mehrere Stunden bis zu einem Tag.
- Nach Kontaktaufnahme und Organisation des Tagesablaufes mit der Betriebsleitung, i.d.R. mit dem Schichtmeister, erfolgte der Aufbau der Untersuchungsgeräte in den zugewiesenen Räumlichkeiten. (Dauer ca. 10-15 Minuten).
- Am jeweiligen Untersuchungstag im Betrieb wurden die berufstätigen Teilnehmer möglichst vor dem Erscheinen an ihrem Arbeitsplatz zur Untersuchung einbestellt. Die Begrüßung der einzelnen Arbeitnehmer mit persönlicher Einführung und allge-

meinen Erläuterungen dauerte ca. 2-5 Minuten. Einigen Arbeitnehmern mußte zur positiven Verstärkung im Hinblick auf die Teilnahme die gesundheitliche Bedeutung der Untersuchungen im Sinne eines „check up“ ausführlicher dargelegt werden.

- Vor den eigentlichen Untersuchungen wurden den Teilnehmern der Aufbau und die Zielsetzungen der Studie mitgeteilt und der Untersuchungsablauf erläutert. Falls eine Zustimmung zur Teilnahme erfolgte, wurde dies schriftlich vermerkt. Ihnen wurde freigestellt, die Untersuchungen zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen ohne weitere Folgen abbrechen zu können.
- Nur einzelne Arbeitnehmer zogen es zu diesem Zeitpunkt vor, nicht an der Studie teilzunehmen. Für die Teilnehmer war kein Probandengeld vorgesehen. Zur Feststellung dieser Aspekte bedurfte es weniger Minuten.
- Anschließend erfolgte die Erhebung der Anamnese (Dauer ca. 10-20 Minuten).
- Darauffolgend wurde nach einer Dauer von ca. 8-15 Minuten die körperliche Untersuchung einschließlich Blutdruckmessung und Blutentnahme abgeschlossen. Das Blut wurde direkt anschließend in hierfür speziell vorgesehene Rollrandampullen überführt. Hierfür waren die Verwendung von speziellen Schutzhandschuhen sowie eine sachgerechte Entsorgung der Kanülen notwendig.
- Die Durchführung der psychometrischen Testbatterie bei der Erstuntersuchung betrug insgesamt ca. 40-50 Minuten, bei der Nachuntersuchung war sie mit 60-70 Minuten etwas länger.
- Unterweisung im Tragen und Anbringung des Passivsammlers Orsa 5 (Dauer ca. 1 Minute).
- Für die Arbeitsplatzbegehung wurden mehrere Stunden je nach Organisationsmöglichkeiten veranschlagt und auch benötigt.

- Am Ende der Schicht wurde der Teilnehmer nochmals in den Untersuchungsraum gebeten und erschien je nach betrieblicher und individueller Organisation sofort oder bis zu einer halben Stunde später im Untersuchungsraum. Alle zwischenzeitlichen Aktivitäten des Probanden konnten nicht erfaßt werden.
- Der Passivsammler wurde kontrolliert und luftdicht verschlossen (Dauer ca. 1 Minute).
- Die Zeit für die standardisierte Befragung des Teilnehmers zum Tagesablauf. belief sich auf eine Zeitspanne von ca. 5-10 Minuten.
- Die erneute Blutentnahme dauerte ca. 2-3 Minuten.
- Durchführung der parallelisierten Testbatterie mit einer Dauer von insgesamt ca. 30-40 Minuten bei der Erstuntersuchung. Bei der Nachuntersuchung erfolgte dies in etwa 60 Minuten.
- Befragung des Teilnehmers zu den Erfahrungen mit der Studienteilnahme. (Dauer ca. 1 Minute)
- Besprechung der Werte des Luftmonitorings bei der Erstuntersuchung und einiger neuropsychologischer und psychometrischer Testergebnisse. (Dauer ca. 5-10 Minuten)

#### 8.4. Berechnung eines präorbiden Intelligenzquotienten aufgrund anamnestischer Angaben der Probanden und Vergleich mit den Ergebnissen im MWT-B

Aufgrund der mit dem Raven-Matrizen-Test ermittelten durchschnittlichen IQ-Werte in verschiedenen Schularten werden folgende IQ-Werte (=Schul\_IQ) als Basis für die Schätzung des präorbiden IQ verwendet (siehe Tabelle I):

Tabelle I: Durchschnittliche IQ-Werte in verschiedenen Schultypen

Schultyp	IQ-Wert
Sonderschule (Schulabbruch)	75
Hauptschule	92
Realschule	104
Gymnasium	107

Mit der Formel ( $F_{A1}$ ) wird ein Vorschlag für eine Berechnung der individuellen präorbiden IQ-Werte ( $I\_IQ$ ) mit Hilfe der angegebenen Schulnoten vorgestellt (siehe 4. Zwischenbericht):

$$(F_{A1}): I\_IQ = Schul\_IQ + (15 - 5 * Deutschnote) + (15 - 5 * Rechnennote)$$

Dies bedeutet, daß eine angegebene Schulnote von „1“ diesen Wert um 10 IQ-Punkte verbessert, während z.B. eine „4“ ihn um 5 IQ-Punkte verschlechtert. Als minimaler  $I\_IQ$ -Wert werden für einen im Berufsleben aktiv tätigen Arbeitnehmer 75 Punkte festgesetzt.

Die Verteilung des  $I\_IQ$  stellt sich wie folgt dar (siehe Tabelle II):

Tabelle II: Statistische Kennwerte des I\_IQ-Werts (N=127)

I_IQ-Wert	IQ
Mittelwert	95,8
Standardabweichung	8,1
Median	94,5
Minimum	75
Maximum	120

Der berechnete I\_IQ-Wert korreliert mit dem MWT-IQ-Wert signifikant ( $r=0,43$ ,  $p<0,01$ ). Dieses Ergebnis bestätigt die Erfassung der prämorbidem Intelligenz mit dem MWT-B.

## **8.5. ANES - Untersuchungsbögen und Testformulare**