

Abschlussbericht zum Vorhaben

„AeKo - Arbeitsmedizinische Forschung in epidemiologischen Kohortenstudien“

Kennziffer: FP295

Laufzeit

01.12.2011 – 31.12.2015

Bericht vom 31.12.2015

Autoren:

Manfred Antoni, Anja Burghardt, Anja Gruhl. Forschungsdatenzentrum (FDZ) der Bundesagentur für Arbeit (BA) im Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB)

Morten Wahrendorf, Thorsten Lunau, Nico Dragano. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf / Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD), Institut für Medizinische Soziologie

Sylvia Rabstein, Beate Pesch, Sibylle Robens, Thomas Behrens, Benjamin Kendzia, Daniel Weber, Georg Johnen, Tobias Weiß, Thomas Brüning. Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Lewin Eisele, Marina Arendt, Karl-Heinz Jöckel. Institut für Medizinische Informatik Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen

Kateryna Fuks, Leibniz Institut für Umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf

Barbara Hoffmann, Leibniz Institut für Umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf, Universität Düsseldorf

Monika Meyer-Baron, Christoph van Thriel. Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund.

Marcus Panning. Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH), Abteilung für Virologie, Universität Freiburg

Koordinierende Forschungsstelle:

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel, Tel. 0201-92239-201, email: k-h.joeckel@uk-essen.de, Fax: 0201-92239-333. Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen (Postanschrift IMIBE)

Wissenschaftliche Mitarbeiterin/Wissenschaftlicher Mitarbeiter für Studienkoordination/Wissenschaftliche Koordination:

Marina Arendt, Tel. 0201-92239-265, email: marina.arendt@uk-essen.de

(Bis 11/2013 Dipl.-Psych. Juliane Hardt, von 11/2013 bis 11/2015 Dr. med. Lewin Eisele)

Als weitere Antragsteller der Heinz Nixdorf Recall Studie - www.uk-essen.de/recall-studie/

Antragsteller: Prof. Dr. med. Raimund Erbel, em. Direktor der Abteilung für Kardiologie, Westdeutsches Herzzentrum Essen, Universitätsklinikum Essen / Universität Duisburg-Essen (Medizinische Fakultät)

Antragsteller: Prof. Dr. rer. nat. Susanne Moebus, Professur für Urbane Epidemiologie, IMIBE, Universität Duisburg-Essen (Medizinische Fakultät) / Universitätsklinikum Essen

Weitere Forschungsstellen:

Prof. Dr. phil. Nico Dragano (Antragsteller)

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf / Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD)

Institut für Medizinische Soziologie, Postanschrift: Postfach 10 10 07, 40001 Düsseldorf, Tel. 0211-81-14360, email: dragano@med.uni-duesseldorf.de, Fax: 0211-81-12390

Klinik für Endokrinologie, Zentrallabor Bereich Forschung und Lehre

Universitätsklinikum Essen / Universität Duisburg-Essen (Medizinische Fakultät),

Hufelandstraße 55, 45122 Essen, Prof. Dr. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel (Leiterin des Bereichs Forschung und Lehre)

Forschungsdatenzentrum (FDZ) der Bundesagentur für Arbeit (BA) im Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB)

Regensburger Str. 104, 90478 Nürnberg

Verantwortlich: Dr. Manfred Antoni (Kontakt: manfred.antoni@iab.de)

Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI), Kurfürsten-Anlage 62, 69115 Heidelberg, vertreten durch den Geschäftsführer Ass. Jur. Theodor Bülhoff

als betriebsführende Betreiberin handelnd für das

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin

Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

vertreten durch den Direktor Prof. Dr. Thomas Brüning

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

und als weiterer Kooperationspartner:

CAPNETZ Stiftung (Community Acquired Pneumonia)

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Verantwortlich: Prof. Dr. med. Gernot U. Rohde, Vorsitzender des Vorstands

Department of Respiratory Medicine, Maastricht University Medical Center

P. Debyelaan 25, 6202AZ Maastricht, Niederlande

g.rohde@mumc.nl

sowie als Unterauftragnehmer:

Abteilung Humanbiomonitoring

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) Institut der Ruhr-Universität Bochum

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Verantwortlich: Dr. Tobias Weiß

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH), Abteilung für Virologie
Universität Freiburg

Hermann-Herder-Str. 11, 79104 Freiburg

Verantwortlich: Dr. med. Marcus Panning

STR coding

Lenbachstrasse 11 in 90489 Nürnberg

Verantwortlich: Manuel Munz

Inhalt

Kurzfassung Deutsch	8
Kurzfassung Englisch	9
1. Problemstellung.....	10
Literatur	12
2. Forschungszweck/-ziel	13
3. Methodik.....	14
Arbeitspaket: Koordination (Studienkoordination, Wissenschaftliche Koordination)	15
Arbeitspaket: Vorbereitende Arbeiten	16
Arbeitspaket: Aufbereitung vorliegender HNR-Daten	16
Arbeitspaket: Analyse asservierter Biomaterialien der HNR-Baseline-Erhebung und der HNR-Dritterhebung	17
Arbeitspaket: Wiedereinbestellung einer HNR-Teilpopulation und Durchführung der Datenerhebung der HNR-Dritterhebung.....	18
Arbeitspaket: Ermittlung und Validierung von Berufsbiographien aus Primär- und Sekundärdaten	18
Arbeitspaket: Aufbau einer AeKo-Biobank	19
Arbeitspaket: Auswertungen und Analysen.....	19
Literatur	20
4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens.....	21
4.1 Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung	21
Entwicklung von Standardprozeduren zur Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung (SOP SV-Nr.).....	21
Entwicklung von Erhebungsbegleitenden und Erhebungsdokumenten: Probandeneinverständniserklärung (u.a. IAB) und CRFs	21
Ermittlung und Validierung von Berufsbiographien aus Primär- und Sekundärdaten	22
Literatur.....	28
4.2 Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen und Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie	29
Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren und kardiovaskulärer Erkrankungen.....	29
Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie.....	36
Publikationen und Beiträge aus dem Projekt	40
4.3 Schichtarbeit	41
Hintergrund	41
Methoden	42
Ergebnisse und Diskussion	46

Literatur	63
4.4 Mangan & Neurotoxizität	65
Ausgangslage und Fragestellung	65
Material und Methoden	66
Ergebnisse	76
Ergebnisse der Riechtest-Untersuchungen	99
Zusammenfassung	130
Literatur	131
4.5 Mangan und kognitive Leistungen	132
Einleitung und Hintergrund	132
Methoden	134
Ergebnisse	137
Literatur	153
4.6 Cotininbestimmung, Passivrauchen und kardiovaskuläre Outcomes	154
Hintergrund	154
Methodik	155
<i>Koronare Verkalkung (Coronary Artery Calcification, CAC)</i>	157
Ergebnisse	159
Diskussion	161
Literatur	161
4.7 Virologische Untersuchungen	163
Hintergrund	163
Methodik	164
Ergebnisse	164
4.8 Aufbau einer Biobank	165
Zielstellung	165
Bestimmung von Mangan im Blut (Ersterhebung und Dritterhebung) und von Cotinin im Urin (Ersterhebung)	165
AEKO-Biobank zur Tumormarkerforschung	165
Literatur	167
5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen	168

5.1. Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen und Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie	168
5.2 Schichtarbeit	169
5.3 Mangan & Neurotoxizität	170
5.4 Mangan und kognitive Leistungen.....	171
5.5 Cotininbestimmung, Passivrauch und kardiovaskuläre Outcomes	171
5.6 Aufbau einer Biobank.....	172
6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen	173
6.1 Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbestände der deutschen Sozialversicherung	173
6.2 Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie.....	173
6.3 Schichtarbeit	173
6.4 Mangan und Neurotoxizität	174
6.5 Mangan und kognitive Leitungen	175
6.6 Cotininbestimmung, Passivrauch und kardiovaskuläre Outcomes	175
6.7 Virologische Untersuchungen	175
6.8 Biobank.....	175
Zusammenfassung	177
7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan	178
7.1 Erhebung der Sekundärdaten zur Berufsbiographie.....	178
7.2 Lange Arbeitszeit	178
Einbettung der Analysen zu Arbeitszeiten im Rahmen internationaler Kooperationen .	178
Arbeitszeit	179
Vergleich Primär- und Sekundärdaten.....	179
7.3. Schichtarbeit	180
7.4 Tumormarkerforschung unter Benutzung der Biobank	180
8. Anhang/Anhänge.....	181
Anhang: Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats.....	181
Anhang: SOP IAB	182
Ziel und Geltungsbereich.....	183
Ziel.....	183
Geltungsbereich.....	183
Hintergrund	183
Prozesse während der Vorbereitungsphase	183
Abstimmung von erhebungsbegleitenden und Erhebungsdokumenten	183
Erhebungsbegleitende Dokumente	183
Erhebungsdokumente	184

Erstellung von Antrags- und Vertragsdokumenten zur Übermittlung von Sozialdaten	184
Entwicklung eines Antrags gemäß § 75 SGB X	184
Abschluss eines Datenvertrags	184
Schulungen.....	184
Interviewer.....	184
Datenerfasser.....	185
Erstellung einer Access-Datenbank sowie einer Erfassungsmaske	185
Anlegen einer Access-Datenbank	185
Erstellung einer Eingabemaske inkl. Plausibilitätsprüfungen	185
Einrichtung eines gesicherten Datenaustauschs für die Übermittlung von Sozialdaten ...	186
Prozesse während Erhebungsphase	186
Erfassung der Angaben auf Einverständniserklärung und Dokumentationsbogen	186
Ziehung von Sozialdaten	186
Ziehung bei vorhandener Versicherungsnummer	186
Ziehung durch Record Linkage.....	187
Aufbereitung der Sozialdaten	187
Übermittlung der Sozialdaten	187
Änderungen gegenüber der letzten Version	187
Erläuterung der verwendeten Abkürzungen und Fachbegriffe	187
Anhang: IAB Kodierrichtlinien	188
Anhang - Manuskript: "Agreement of recalled and administrative data on employment histories in a German cohort study: A sequence analysis"	191
Anhang: Berufe, die manuelles Geschick erfordern	217
Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte	219

Kurzfassung Deutsch

Das Forschungsvorhaben AeKo baut auf einer laufenden bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie, der Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR-Studie), auf. In diesem Abschlussbericht sind die Fortschritte und erste Ergebnisse der verschiedenen Arbeitspakete des Forschungsvorhabens dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass in diesem Bericht vorläufige Risikoschätzungen dargestellt werden.

Berufsbiographien: Für 2.836 Probanden, die ihr Einverständnis zur Erhebung der administrativen Berufsbiographie gegeben haben, konnten weiterverwertbare Daten für die Ermittlung der berufsbiographischen Datensätze aus den Meldedaten der Sozialversicherung erhoben werden. Insgesamt standen Informationen zu Berufsbiographien von 2.202 Probanden zur Verfügung, deren Angaben entweder über die Rentenversicherungsnummer oder über ein Linkage-Verfahren validiert werden konnten.

Lange Arbeitszeiten: Untersuchungen zu langen Arbeitszeiten und deren Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse wurden erstmalig für eine Stichprobe von Beschäftigten in Deutschland durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass lange Wochenarbeitszeiten infolge von Überstunden einen eigenständigen Risikofaktor für Herzkrankheiten darstellen können.

Schichtarbeit: Bezüglich der Auswertungen von Schichtarbeit auf die Entstehung von Krebs und kardiovaskulären Ereignissen und auf die Gesamtmortalität lässt sich zusammenfassend feststellen, dass Schicht- und Nachtarbeit starke Assoziationen zum Prostatakarzinom aufweisen, während dies für das Mamma-Karzinom nicht gefunden wurde. Schichtarbeit zeigte ebenso keinen Einfluss auf die Entstehung eines Herzinfarkts bzw. den Herztod und die Gesamtmortalität.

Mangan und Neurotoxizität: Für die Exposition mit Mangan (Mn) wurden verschiedene Fragestellungen bearbeitet. Zum einen wurde der Einfluss der Neurotoxizität von Mn auf die feinmotorische Leistungen und den Geruchssinn der Probanden ermittelt. Es wurden Männer und im Besonderen ehemalige Schweißer untersucht, die berufsbedingt einer Mn-Exposition ausgesetzt waren. Ein klarer Zusammenhang zwischen Einschränkungen in der Feinmotorik und des Geruchssinns mit der anhand von Messdaten geschätzten kumulativen Mn-exposition konnte jedoch nicht gefunden werden. Zum anderen wurde der Einfluss von Mn auf kognitive Leistungen untersucht. Die aktuelle Mn-belastung und die verhältnismäßig geringe kumulative Belastung standen nicht durchgängig zu kognitiven Leistungen in Beziehung. Allerdings deutete sich für beide Geschlechter an, dass einzelne Genotypen eine protektive Wirkung gegenüber der Neurotoxizität von Mn besitzen könnten.

Passivrauch: Die Exposition gegenüber Passivrauch geht mit einer erhöhten Chance für koronare Verkalkung einher. Neben der selbstberichteten Passivrauchexposition der Probanden wurden auch deren Cotininkonzentration im Urin gemessen und beide Parameter miteinander verglichen.

Virologie: Im Rahmen von virologischen Untersuchungen wurden 699 Probanden untersucht. Die Befunde der virologischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass bei gesunden Erwachsenen keine residuale oder persistierende Erreger-Nukleinsäure vorliegt. Ob diese Erreger evtl. mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale in Verbindung stehen, lässt sich abschließend nicht beurteilen.

Biobank: Die aufgebaute Biobank bietet eine wertvolle Ressource für eine bessere Bewertung der Performance von Biomarkern zur Diagnose von Erkrankungen. Durch die aufgebaute Biobank sind nun die notwendigen Grundvoraussetzungen für weitere Analysen gegeben. Entsprechende Studien für die möglichen Marker Kandidaten Mesothelin, Calretinin und weiteren Markern haben bereits begonnen.

Kurzfassung Englisch

The AeKo research project is based on an ongoing population-based cohort study, the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR study). In this final paper we present progress and results of the different work packages. The risk estimates in this report are preliminary.

Occupational history: The occupational history for 2,836 subjects was determined based on information provided by the social insurance registry. For 2,202 of these subjects occupational history could be either validated by the social security number or a specific linkage procedure.

Long working hours: For the first time long working hours and their influence on cardiovascular events were investigated in a sample of German employees. It was shown that long working hours were an independent risk factor for cardiovascular diseases.

Shift work: Regarding the influence of shift work on neoplasia, cardiovascular diseases and all-cause mortality, shift and night work showed strong associations to prostate cancer, but not to breast cancer. In addition, no influence of shift work on myocardial infarction, cardiac death and all-cause mortality could be observed.

Manganese and neurotoxicity: The influence of Manganese' (Mn) neurotoxicity on olfactory sense, motor and cognitive performances was investigated. Analyses on olfactory sense and motor function included men – and especially former welders – with work-related Mn exposure. There was no significant correlation between Mn exposure and motor function or an impaired olfactory sense. No consistent relationships between cognitive performance and current or cumulative Mn exposure were shown. There were indications however, that some genotypes may be protective against Mn neurotoxicity in men and women.

Second hand smoke: The exposition to second hand smoke goes along with an increase in coronary artery calcification. Beside the self-reported second hand smoke cotinine in the subjects' urine was measured and both parameters were compared.

Virology: 699 subjects were virologically examined. The results suggested that in healthy patients no nucleic acid of residual or persistent pathogens can be found. Whether these pathogens cause chronic obstructive pulmonary disease or asthma could not be evaluated.

Biobank: This biobank is a valuable resource for the assessment of biomarker performance to diagnose diseases. This biobank will be the base for further analyses. Hence, studies for the marker candidates Mesotheline, Calretinin and other markers have been started yet.

1. Problemstellung

Neben Berufskrankheiten und Arbeitsunfällen prägen zahlreiche weitere Erkrankungen das Morbiditäts- und Mortalitätsgeschehen in der erwerbstätigen Bevölkerung (BMAS, 2009; Seidel et al., 2007). Ein Großteil der Arbeitsunfähigkeitszeiten bis hin zur langfristigen Erwerbsminderung wird dabei durch chronische Erkrankungen verursacht. Zu nennen sind beispielsweise Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, muskuloskeletale Erkrankungen und zunehmend auch psychische und neurodegenerative Krankheiten. Für viele der unter diesen Obergruppen zusammengefassten Krankheitsbilder liegen Hinweise darauf vor, dass mit der Arbeit assoziierte Risikofaktoren an ihrer Entstehung einen Anteil haben. Dieser Anteil ist jedoch bei diesen arbeitsbedingten Erkrankungen nicht so eindeutig abzugrenzen, wie dies etwa bei Berufskrankheiten mit streng definierten Kausalitätskriterien der Fall ist. Vielmehr ist von einer komplexen Interaktion zwischen arbeitsbedingten Faktoren und außerhalb der Arbeit liegenden Einflüssen etwa umweltbedingter oder verhaltensbezogener Natur auszugehen (Galea et al., 2010).

Die gemeinsame Erforschung dieser unterschiedlichen Gruppen von Risikofaktoren ist in mehrerer Hinsicht von Nutzen: Das Grundlagenwissen über die Entstehung chronischer Krankheiten kann durch eine integrierte Forschung verbessert werden, der ätiologische Anteil arbeitsbezogener Faktoren wäre präziser einschätzbar und spezielle Risikokonstellationen, bei denen arbeitsbezogene Faktoren mit anderen Eigenschaften der Beschäftigten interagieren, könnten identifiziert werden. Praktischer Nutzen entsteht bei Verwendung dieser Erkenntnisse für die Entwicklung eines erweiterten Risikoassessments, bei dem nicht isoliert entweder auf arbeitsbezogene oder auf nicht-arbeitsbezogene Risiken geblickt wird, sondern beide Domänen gemeinsam erhoben und zur Prädiktion, Therapiezuweisung und betrieblichen Prävention herangezogen werden. Beispielsweise kann vermutet werden, dass es aufschlussreich wäre, neben den klassischen Risikofaktoren für das Auftreten von akuten Herzkrankheiten auch arbeitsbezogene Faktoren wie z.B. Schichtarbeit in die Bewertung des individuellen Risikos einzubeziehen.

Eine vielversprechende Möglichkeit, einen integrierten Untersuchungsansatz empirisch umzusetzen, bieten bevölkerungsbezogene Kohortenstudien. Die wissenschaftliche Betrachtung einer großen Zahl von berufsübergreifend rekrutierten Beschäftigten über einen längeren Zeitraum hinweg erlaubt es, Beziehungen zwischen Risikofaktoren und späteren Erkrankungen aufzudecken und auf diese Weise grundlegende Erkenntnisse über die Entstehung von Krankheiten unter natürlichen Bedingungen zu gewinnen (Rothman, 2002; Rothman, 1986). Eine große Stärke dieser Studien ist die Möglichkeit eine Vielzahl potentieller – einschließlich arbeitsbezogener – Expositionen gleichzeitig zu untersuchen. Somit können sowohl einzelne Wirkungszusammenhänge als auch die Interaktion verschiedener Faktoren erforscht werden, was eine enge Annäherung an die komplexe, multifaktorielle Genese der meisten chronischen Krankheiten erlaubt. Neben der Erfassung multipler Expositionen haben Kohortenstudien den weiteren Vorteil, dass im Verlauf der Beobachtung verschiedene Erkrankungen dokumentiert werden können. Im Vergleich zu Fall-Kontroll-Studien, die nur ein ausgewähltes Krankheitsbild untersuchen, eröffnet ein Kohortenansatz daher Analysemöglichkeiten zu unterschiedlichen Krankheitsbildern und damit eine umfassende Abbildung des allgemeinen Gesundheitszustandes einer Population

Weltweit existieren nur wenige prospektive Kohortenstudien, in denen arbeitsbezogene Risikofaktoren gemeinsam mit nichtberuflichen Risikofaktoren betrachtet werden. Vor diesem Hintergrund war die Rationale des vorliegenden AeKo Vorhabens, dass es ein wesentlicher Gewinn für die arbeitsepi-

demiologische Forschung wäre, wenn es gelänge, berufliche Belastungen in einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie umfassender zu untersuchen. Das war die vorrangige Zielstellung des AeKo Forschungsvorhabens.

Erreicht werden sollte es in zwei Schritten. Der erste Schritt war die Integration arbeitsmedizinischer Untersuchungsmodule in eine laufende Kohortenuntersuchung. Die Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR Studie (Schmermund et al., 2002) beobachtet seit über 10 Jahren eine Stichprobe von 4.814 Männern und Frauen im Alter von 45 bis 75 Jahren der Allgemeinbevölkerung in drei Städten des Ruhrgebiets. Für diese Stichprobe lagen bereits umfangreiche medizinische, demographische und lebensstilbezogene Angaben vor. Arbeitsbezogene Daten hingegen waren vor dem AeKo Vorhaben nur in begrenztem Umfang erhoben worden. Innerhalb von AeKo sollten nun, unter Rückgriff auf vorhandene Angaben der Probanden zu früheren Messzeitpunkten und durch Wiedereinbestellung und arbeitsmedizinische Untersuchung einer Teilgruppe der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, der Datensatz derart angereichert werden, dass die oben genannten Bedingungen für integrierte Analysen erfüllt werden können. Ein übergeordnetes Ziel war es also, eine Datenbasis zu schaffen, mit der aktuelle Probleme der arbeitsbezogenen Gesundheit eingehender untersucht werden können.

Für die Auswertungen waren im Einzelnen folgende Schwerpunkte geplant:

- Quantität der Arbeitszeit und Erkrankungs- sowie Sterblichkeitsrisiken
- Schichtarbeit als Einflussfaktor auf Krebserkrankungen und Sterblichkeitsrisiken
- Metall-Exposition (insb. Manganexposition) und neurodegenerative Erkrankungen sowie Kognition; zu den übrigen Metallen Chrom, Nickel, Cadmium und Blei werden deren Konzentrationen stratifiziert nach Geschlecht, Rauchstatus und Metallberufen dargestellt
- Zusammenhänge zwischen Passivrauch-Exposition am Arbeitsplatz und kardiovaskulären Erkrankungen sowie Krebserkrankungen und der Vergleich mit Cotininmesswerten im Urin

Der zweite Schritt bestand im Aufbau einer Biobank für biologische Materialien (Blut-, Serum-, Plasma- und Urinproben) als Ressource für zukünftige Fragestellungen im Zusammenhang mit dem arbeitsmedizinischen Biomonitoring. Diese sollen insbesondere dazu dienen, Referenzwerte für Biomarker arbeitsassoziierter Erkrankungen im biologischen Material für eine ältere Kohorte ermitteln zu können.

Literatur

BMAS (2009). Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit. Bericht der Bundesregierung über den Stand von Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit und über das Unfall- und Berufskrankheitengeschehen in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 2009. Berlin: Bundesministerium für Arbeit und Soziales.

Seidel, D., Solbach, T., Fehse, R., Donker, L., & Elovainio, M. (2007). Arbeitsunfälle und Berufskrankheiten. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 38. Berlin: Robert-Koch-Institut.

Galea, S., Riddle, M., & Kaplan, G. A. (2010). Causal thinking and complex system approaches in epidemiology. *Int J Epidemiol*, 39, 97-106.

Rothman, K. J. (1986). *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown.

Rothman, K. J. (2002). *Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press.

Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, Mann K, Siffert W, Lauterbach K, Siegrist J, Jöckel KH, Erbel R. 2002. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *Am Heart J* 144(2):212-8. doi:10.1067/mhj.2002.123579

2. Forschungszweck/-ziel

Vorhabensziele:

- Die Entwicklung und Validierung von arbeitsmedizinischen Erhebungsverfahren zur Ermittlung von Berufsbiographien, Schichtarbeit und speziellen beruflichen Tätigkeiten für die Verwendung in bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Langzeitstudien.
- Die Gewinnung von biologischen Proben zum Aufbau einer Biobank für die Ermittlung von bevölkerungsbezogenen Referenzwerten (Status und Veränderung) für das arbeitsmedizinische Biomonitoring in aktuellen und zukünftigen Studien und für die Entwicklung von Biomarkern zur Früherkennung ausgewählter Erkrankungen.
- Die Erforschung der Verbindungen zwischen Arbeitsbelastungen im Verlauf der Berufsbiographie, neuen Biomarkern der Exposition und Erkrankungen des mittleren und höheren Erwachsenenalters. Bei den Arbeitsbelastungen wird der Schwerpunkt auf die Expositionsgruppen Schichtarbeit, Mangan und Eisen, lange Arbeitszeiten sowie Passivrauchen am Arbeitsplatz gelegt. Als Endpunkte werden u.a. Krebserkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, die allgemeine Sterblichkeit und funktionelle Störungen (z.B. kognitive Funktionen) untersucht.

3. Methodik

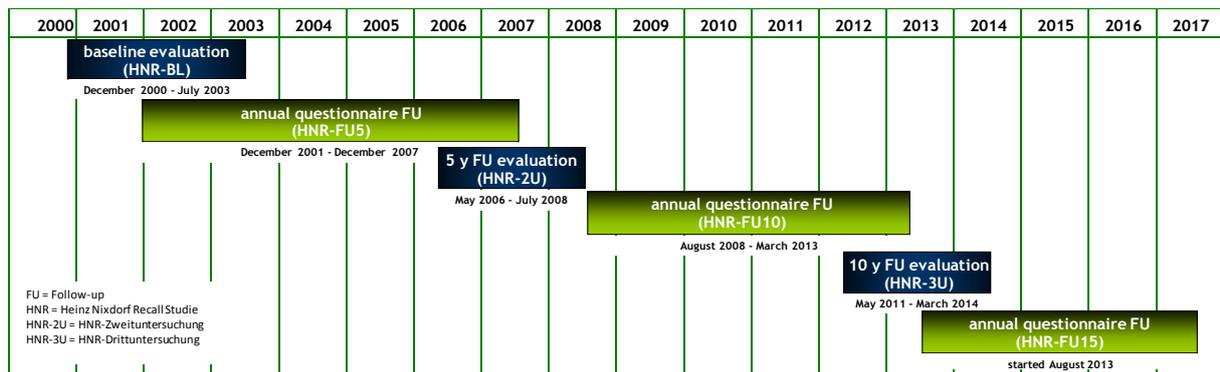
Das AeKo Forschungsvorhaben nutzt eine bestehende Kohortenstudie, die Heinz Nixdorf Recall Studie, um verschiedene Aspekte arbeitsmedizinischer Forschung im Kontext epidemiologischer Studien empirisch zu untersuchen. Dabei werden nicht nur die bereits vorhandenen Daten innerhalb der Heinz Nixdorf Recall Studie genutzt und durch weitere Erhebungen angereichert, sondern es werden auch Vorgehensweisen zur Integration und Implementierung arbeitsmedizinischer Fragestellungen in einer Kohortenstudie getestet und validiert.

Die Heinz Nixdorf Recall Studie (Risk factors, evaluation of coronary calcium and lifestyle) ist eine populationsbasierte Studie, die in der Metropolregion Ruhr repräsentative Quer- und Längsschnittdaten über gesundheitliche, soziale und umweltbezogene Risikovariablen und Endpunkte erhebt. Ein wichtiges Ziel ist die verbesserte Bestimmung des Herzinfarkttrisikos bei asymptomatischen Personen jenseits der klassischen Risikofaktoren durch die Einbindung bildgebender Verfahren und hier insbesondere die Evaluation der prognostischen Bedeutung der Quantifizierung subklinischer koronarer Kalzifikationen der Herzkranzgefäße (Coronary artery calcification, CAC) (Erbel et al.).

Die Studie wurde Ende der 1990er-Jahre initiiert und rekrutierte von Dezember 2000 bis August 2003 4.814 Männer und Frauen im Alter zwischen 45 und 75 Jahren aus den Ruhrgebietsstädten Bochum, Essen und Mülheim an der Ruhr. Für die Studie wurde ein eigenes Studienzentrum in direkter Nähe, aber außerhalb des Universitätsklinikums Essen und gut zugänglich über öffentliche Verkehrsmittel eingerichtet. Die Kohorte stellt eine Zufallsstichprobe aus Listen der Einwohnermeldeämter dar. Es wurde eine Rekrutierungsrate von 55,8 % erreicht.

Zwischen 2006 und 2008 wurden die Probanden zur Fünf-Jahres-Verlaufsuntersuchung eingeladen, die sich durch eine sehr hohe Wiederteilnahmerate von 90,2 % auszeichnete. Seit Juni 2011 lief die Zehn-Jahres-Verlaufsuntersuchung, die 2015 abgeschlossen werden konnte. Abgesehen von den Untersuchungen im Studienzentrum werden die Probanden seit der Basis-Erhebung in jährlichen Abständen postalisch kontaktiert und schriftlich zu verschiedenen Aspekten wie Veränderungen des Gesundheitszustandes oder zu Arzt- beziehungsweise Krankenhausbehandlungen befragt. Die Validierung dieser Angaben erfolgt durch Einsichtnahme in die entsprechenden Behandlungsunterlagen, für die eine Einverständniserklärung der Probanden eingeholt wurde. Die pseudonymisierten Daten stellen die Basis für die Endpunktbestimmung durch ein externes Endpunkt-Komitee dar. Durch die kontinuierliche Dokumentation des Gesundheitszustandes konnten inzwischen zahlreiche primäre Endpunkte erfasst und validiert werden. Zudem konnten weitere Erkrankungen, wie beispielsweise inzidente Krebserkrankungen oder Diabetes mellitus, dokumentiert werden (Erbel et al.). Abbildung 3.1. zeigt einen Überblick der HNR Studie (Erbel et al. 2012).

Abbildung 3.1: Die HNR Studie



Das Forschungsvorhaben begann nach Bewilligung des Antrags durch die DGUV am 01.12.2011, zunächst mit einer Projektlaufzeit bis 30.11.2013. Im ursprünglichen Antrag des Forschungsvorhabens ist eine Nachuntersuchung und -befragung von HNR-Probanden in drei Protokollstufen (Protokoll 1 – Protokoll 3, vgl. Abb. 1 und Tab. 3 des Antrags) beschrieben. So war für das Forschungsvorhaben zum Zeitpunkt des Antrags geplant, dass für die AeKo-Studie 700 der noch ca. 4000 lebenden Kohortenmitglieder für ausführliche arbeitsmedizinische Untersuchungen und Befragungen in das Heinz Nixdorf Studienzentrum (**HNSZ**) eingeladen werden (Protokoll 1). Für Protokoll 2 war vorgesehen, dass weitere 700 Kohortenmitglieder im Rahmen der Machbarkeitsstudien zur Nationalen Kohorte für Nachuntersuchungen ins HNSZ eingeladen werden. Als Protokollstufe 3 war beschrieben, dass die verbleibenden, ca. 1880 HNR-Probanden telefonisch befragt und ihr Einverständnis zur Erhebung der Berufsbiographie aus den Sozialversicherungsdaten erfragt wird.

Durch intensive Bemühungen der HNR-Studiengruppe ist es gelungen, weitere Fördermittel für die Dritterhebung der HNR-Studie (**HNR-3U**) einzuwerben, die ergänzend zum Antrag des Forschungsvorhabens die Einladung der weiteren Probanden in Protokoll 3 in das HNSZ zur Nachuntersuchung und -befragung ermöglichte. Diese Fördermittel erlaubten es auch, für die Projektziele von AeKo die Erhebung der Berufsbiographie im Interview sowie das Erfragen des Einverständnisses zur Erhebung der Berufsbiographie aus den Sozialversicherungsdaten bei allen Kohortenmitgliedern durchzuführen und ermöglichten auch die Probenzahl für die AeKo-Biobank am IPA auszuweiten.

Im Einzelnen wurden im Rahmen des AeKo Forschungsvorhabens folgende Arbeitspakete bearbeitet:

Arbeitspaket: Koordination (Studienkoordination, Wissenschaftliche Koordination)

In der Koordination des Forschungsvorhabens wurden Kooperationsverträge mit den einzelnen Kooperationspartnern geschlossen und eine Datenschutzrechtliche Zusatzvereinbarung für die Weitergabe und Nutzung von Sekundärdaten zwischen dem IMIBE und dem IAB vorbereitet. Die Bearbeitung der wissenschaftlichen Fragestellungen mit den Kooperationspartnern wurde u.a. im Rahmen von Projekttreffen abgestimmt. Im Rahmen der Projektkoordination wurde außerdem ein wissenschaftlicher Beirat (Mitglieder siehe Anhang) benannt. Es wurden während der Projektlaufzeit insgesamt zwei Treffen des wissenschaftlichen Beirats organisiert (25.10.2013, 1.7.2015).

Arbeitspaket: Vorbereitende Arbeiten

Grundbestandteil des AeKo Forschungsvorhabens waren die vom IMIBE entwickelten abgestuften Studienprotokolle und Standardprozeduren (Standard Operating Procedures, **SOP**) für die Erhebungen der HNR-Studie. SOPs für die Erhebung von Bioproben für die AeKo-Biobank wurden in Zusammenarbeit mit dem IPA und dem Zentrallabor des UK Essen entwickelt. Grundlage dafür sind bereits vorhandene SOPs für den Laborbereich aus der HNR-Studiengruppe. Die SOP und Erhebungsdokumente für die Erfassung der nötigen Angaben zur Erhebung der Sozialversicherungsdaten wurden in Zusammenarbeit mit dem IAB entwickelt. Die Interviewmodule für die Erfassung der Berufsbiographie sowie der Fragenkomplexe zu berufsbedingten Belastungen im computergestützten Interview (**CAPI**) wurden in Zusammenarbeit mit dem IPA sowie in Abstimmung mit der Arbeitsgruppe „Occupational Epidemiology“ des Konsortiums der Nationalen Kohorte entwickelt.

Die Qualität der Datenerhebung wurde durch die Erstellung eines Untersucherhandbuchs, Schulungen zur Anwendung der SOPs und zur standardisierten Gestaltung des Interviews (u.a. Vorgaben zum Probing) unterstützt. Dies ist Teil der standardisierten Qualitätssicherungsprozesse im Rahmen der HNR-Studie, in die daher auch Eigenmittel der HNR-Studiengruppe in der Feldvorbereitung eingeflossen sind.

Zudem wurde das bestehende Datenschutzkonzept der HNR-Studie unter dem Aspekt der datenschutzrechtlichen Erfordernisse des Transfers von Sozialdaten zwischen den Kooperationspartnern geprüft und die nötigen Ergänzungen entwickelt sowie ein mehrfach gesicherter Datenaustausch-Server für die Übermittlung von Daten zwischen dem IMIBE-Datenmanagement und dem IAB (Forschungsdatenzentrum der Bundesagentur für Arbeit) eingerichtet.

Das IPA leistete mit Entwicklung eines Verfahrens auf Basis der mit Tandemmassenspektroskopie gekoppelten Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC-MS/MS) zur Bestimmung des Cotinins sowie des trans-3-Hydroxycotinins wesentliche Vorarbeiten im Bereich analytischer Verfahren für eine der AeKo-Fragestellungen.

Darüber hinaus wurde für die Einbestellung und Untersuchung von Probanden eine umfangreiche Logistik entwickelt und implementiert, in allgemeinen SOPs dokumentiert und das Studienpersonal entsprechend geschult.

Arbeitspaket: Aufbereitung vorliegender HNR-Daten

Ein Teil der Fragestellungen des Projekts sollten laut Antrag mit bereits vorhandenen Daten aus der HNR-Erhebung beantwortet werden. Durch das Follow-up-Team der HNR-Studie wurden fortlaufend folgende für die AeKo-Fragestellungen relevante Ereignisse identifiziert:

Kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse sowie inzidente Krebserkrankungen. Die Erfassung der Endpunkte erfolgt in den Follow-up-Untersuchungen im HNSZ im Rahmen der medizinischen Anamnese sowie zwischen den Follow-up-Untersuchungen mit Hilfe von jährlich versandten papierbasierten Follow-up-Erhebungsbögen. Von den Probanden berichtete inzidente Ereignisse oder Diagnosen werden zunächst vom Follow-up-Team durch die Anforderung von Unterlagen bei den behandelnden

Ärzten und Krankenhäusern sowie im Fall tödlicher Ereignisse zusätzlich durch Todesbescheinigungen geprüft. Danach erfolgt im Rahmen von regelmäßig stattfindenden Sitzungen des „Criteria & Endpoint Committees (CEK)“ eine externe Validierung der Diagnosen durch unabhängige Experten (Kardiologen, Neurologen). Grundlage der Qualitätssicherung der Erfassung relevanter Ereignisse sind die Kapitel „Follow-up“ und „Anamnese“ des Operationshandbuchs der HNR-Studie, die die Kriterien und Validierung von Endpunkten ausführlich beschreiben. Für die Auswertungen der speziellen Fragestellungen in den unterschiedlichen Arbeitsgruppe (siehe unten) wurden entsprechende Datentransferanträge vorbereitet und die entsprechenden angeforderten Daten an die Arbeitsgruppen ausgeliefert. Dies erfolgte im Rahmen der in der HNR Studie getroffenen Regelungen zum Datenaustausch mit Kooperationspartnern.

Arbeitspaket: Analyse asservierter Biomaterialien der HNR-Baseline-Erhebung und der HNR-Dritterhebung

Aus schon asservierter Bioproben der HNR Baseline Erhebung (2001-2003) erfolgte die Analyse beruflicher Expositionsfaktoren (Mangan- und Eisenbelastung, Passivrauchen am Arbeitsplatz). Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Essen wurde die Nachbestimmung der Konzentrationen von Ferritin, Transferrin und löslichem Transferrinrezeptor in den verfügbaren Serum-Proben der Basisuntersuchung durchgeführt. Aus Urin-Aliquots der HNR Baseline Erhebung erfolgt die Bestimmung des Cotinins und trans-3-Hydroxycotinins durch die Abteilung Humanbiomonitoring des IPA.

Für die Frage der beruflichen Metallbelastung wurde außerdem in verfügbaren Proben der Basiserhebung der HNR-Studie die Bestimmung der Konzentrationen von Mangan, Chrom, Nickel, Blei und Cadmium im Blut durchgeführt. Die Bestimmung der Mangankonzentration soll zudem auch der Entwicklung von Referenzdaten der Normalbevölkerung dienen, da bisher international zu dieser Fragestellung nur wenig wissenschaftliche Evidenz vorliegt.

Im Sinne einer Verlaufsmessung wurden auch in der laufenden Nachuntersuchung der HNR Studie verschiedene Parameter aus den Blut- und Urinproben der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen für die Fragestellungen der AeKo-Studie bestimmt. Dazu gehört auch die Bestimmung der Mangankonzentration in den Blutproben der HNR-3U (ca. 1200 Männer, für die es Angaben aus dem Metallfragebogen gibt). Auch für diese Proben bietet die Massenspektrometrie die Möglichkeit der zusätzlichen Bestimmung der Konzentrationen von Chrom, Nickel, Blei und Cadmium im selben Arbeitsschritt. Für die virologischen Fragestellungen wurden zudem Rachenabstriche der Probanden erhoben, die beim Unterauftragnehmer Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH, Abteilung für Virologie) der Universität Freiburg untersucht wurden.

Arbeitspaket: Wiedereinbestellung einer HNR-Teilpopulation und Durchführung der Datenerhebung der HNR-Dritterhebung

Dieses Arbeitspaket umfasst die für das AeKo Vorhaben relevanten Teile der laufenden Nachuntersuchung von HNR-Probanden. Bis zum Ende des 1. Förderjahres des AeKo Vorhabens konnten ca. 1800 Probanden für die HNR-3U rekrutiert, untersucht, befragt (CAPI: Berufsbiographie u. berufliche Belastungen; Gesundheitsverhalten, psychosoziale Aspekte der Lebensqualität) und ihr Einverständnis für die Abfrage der IAB-Daten zur Berufsbiographie mit Hilfe der Sozialversicherungsnummer (**SV-Nr.**) eingeholt werden. Bis zum Ende dieses Projektzeitraumes von AeKo konnten 3.087 (64 %) Pb zur 10-Jahres Nachuntersuchung untersucht werden

Die Untersuchungen beinhalten eine umfassende Phänotypisierung der Probanden mit medizinischen Befragungen (Anamnese, Medikation), Erhebung von Bioproben (Blut, Urin, Rachenabstriche) und medizinischen Untersuchungen (Anthropometrie; oraler Glukosetoleranztest; Blutdruckmessung; Ultraschalluntersuchungen: Halsschlagader, Herz; Belastungsergometrie; Ruhe-EKG; kognitive Tests; motorische Leistungsserie; klinische Prüfung der Beweglichkeit der Gelenke; Magnetresonanztomographie des Kopfes). Für Rekrutierung, Betrieb des Erhebungszentrums und Personalkosten des Untersucherteams wurden vom IMIBE in großem Umfang Eigenleistungen aus Fördermitteln der Heinz Nixdorf Recall Stiftung, der DFG¹, des BMBF² und weiterer Sponsoren in die Durchführung des Forschungsvorhabens AeKo sowie das Datenmanagement der Studie eingebracht.

Arbeitspaket: Ermittlung und Validierung von Berufsbiographien aus Primär- und Sekundärdaten

Das Arbeitspaket „Berufsbiographien“ war im ursprünglichen Arbeits- und Zeitplan des Antrags noch nicht als eigenes Arbeitspaket ausgewiesen. Da sich dieser Teil des Forschungsvorhabens aber als umfangreicher als angenommen erwiesen hat - insbesondere aufgrund der hohen Anforderungen an den Datenschutz beim Austausch von Daten der Sozialversicherung - wurde er als separates Arbeitspaket eingefügt. Das Arbeitspaket besteht aus der Aufbereitung von Berufsbiographie-Daten aus Primär- und Sekundärdaten und dem Vergleich der Datenqualität und ihrer Nutzbarkeit für epidemiologische Studien. **Primärdaten** sind dabei die berufsbiographischen Angaben der Studienteilnehmer im Interview (mit dem primären Ziel der Forschung erhobene Daten). **Sekundärdaten** sind die routinemäßig durch die Arbeitgeber für die Sozialversicherung gemeldeten Angaben (Meldedaten zur Sozialversicherung), die nicht gezielt für Forschungszwecke erhoben wurden, aber „sekundär“ für die Forschung genutzt werden.

Aus diesen Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung können retrospektiv Berufsbiographien (z.T. bis zurück ins Jahr 1975) erhoben werden. Ein Ziel ist dabei der Vergleich der Berufsbiographie-Daten beider Datenquellen und eine methodische Validierung der Erfassungsqualität der Daten sowie eine inhaltliche Validierung der Expositionsgeschichte.

¹ Deutsche Forschungsgemeinschaft

² Bundesministerium für Bildung und Forschung

Für die Nutzung von Meldedaten zur Sozialversicherung ist nach §75 Sozialgesetzbuch X (**SGB X**) ein Antrag auf Übermittlung von Sozialdaten für ein Forschungsvorhaben an das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (**BMAS**) zu stellen. Ein solcher Antrag nach §75 SGB X wurde in Abstimmung mit dem IAB erarbeitet. Voraussetzung für die Antragstellung war die gemeinsame vertragliche Verpflichtung der Projektpartner zur Einhaltung aller gesetzlichen Datenschutzaufgaben nach §9 Bundesdatenschutzgesetz (**BDSG**) sowie die zusätzliche Gewährleistung von Datensicherheit und Datenschutz für die besonders schutzbedürftigen Sozialdaten nach §75ff SGB X in Form einer sog. Datenschutzrechtlichen Zusatzvereinbarung. Eine solche Datenschutzrechtliche Zusatzvereinbarung wurde in Abstimmung mit dem IAB entwickelt.

Die Erhebung der Primärdaten zur Berufsbiographie (Befragungsdaten CAPI: Berufsbiographie, berufliche Belastungen) im HNSZ und das Einholen der Einverständniserklärung für die Abfrage der im Rahmen der Sozialversicherung dokumentierten Berufsbiographie und die Erfassung der SV-Nr. erfolgte im Rahmen der 10-Jahres Nachuntersuchung der HNR Studie.

Arbeitspaket: Aufbau einer AeKo-Biobank

Für das Projektziel des Forschungsvorhabens „Gewinnung von Bioproben zum Aufbau einer systematischen Biobank für die Ermittlung von bevölkerungsbezogenen Referenzwerten (Status und Veränderung) für das arbeitsmedizinische Biomonitoring in aktuellen und zukünftigen Studien und für die Entwicklung von Biomarkern zur Früherkennung ausgewählter Erkrankungen“ erfolgten in der HNR-3U die Entnahme und Asservierung von Bioproben. Zudem wurden auch Proben aus der Basis Erhebung in die Biobank mit aufgenommen.

Arbeitspaket: Auswertungen und Analysen

Für die verschiedenen Fragestellungen wurden Arbeitsgruppen gebildet, die eigenständig die entsprechenden Auswertungen durchführten. Die Abstimmung z.B. bzgl. des Datenmanagements erfolgte über die Projektkoordination am IMIBE in Essen. Die folgende Tabelle 3.2 führt nochmals die im Rahmen von AeKo bearbeiteten Fragestellungen und die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen auf.

Tabelle 3.2: Übersicht über die Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder	Abschnitt
Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung	Manfred Antoni, IAB Anja Burghardt, IAB Anja Gruhl, IAB Juliane Hardt (bis 11/2013) Karl-Heinz Jöckel	4.1
Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren und kardiovaskulärer Erkrankungen und Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie	Nico Dragano, MSoz Morten Wahrendorf, MSoz Thorsten Lunau, MSoz	4.2
Schichtarbeit	Sylvia Rabstein, IPA Thomas Behrens, IPA Lewin Eisele, IMIBE Marina Arendt, IMIBE Anja Marr, IMIBE	4.3
Mangan & Neurotoxizität	Beate Pesch, IPA Silvia Robens, IPA Benjamin Kendzia, IPA	4.4
Mangan und kognitive Leistungen	Christoph van Thriel, IfaDo Monika Meyer-Baron, IfaDo	4.5
Cotininbestimmung, Passivrauchen und kardiovaskuläre Outcomes	Tobias Weiß, IPA Lewin Eisele, IMIBE Marina Arendt, IMIBE Kateryna Fuks, IUF Düsseldorf Barbara Hoffmann, IUF, Uni Düsseldorf	4.6
Virologische Untersuchungen	Marcus Panning, Virologie Freiburg	4.7
Biobank	Daniel Weber, IPA Georg Johnen, IPA	4.8

Literatur

R. Erbel, L. Eisele, S. Moebus, N. Dragano, S. Möhlenkamp, M. Bauer, H. Kälsch, K.-H. Jöckel. Die Heinz Nixdorf Recall Studie. Bundesgesundheitsbl 2012, 55:809–815

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

4.1 Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung

Entwicklung von Standardprozeduren zur Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung (SOP SV-Nr.)

Gemäß der Verwaltungsvereinbarung zwischen dem IMIBE und dem IAB oblag dem IAB die Erstellung einer Standardprozedur (Standard Operation Procedure, SOP) zur Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung. Das IAB hat dieses Dokument in Anlehnung an eine Vorlage des IMIBE erstellt. Die SOP liegt diesem Abschlussbericht als Anlage bei.

Entwicklung von Erhebungsbegleitenden und Erhebungsdokumenten: Probandeneinverständniserklärung (u.a. IAB) und CRFs

HNR 3U CRF_Einverständniserklärung SV-Nr. (IAB)

Eine notwendige Bedingung für die Verknüpfung von Primärdaten der Heinz Nixdorf Recall (HNR) Studie mit den Sekundärdaten des IAB ist die informierte Einwilligung durch die Probanden. So war es nötig, mit den Kooperationspartnern und den jeweiligen Datenschutzbeauftragten eine Einverständniserklärung auszuarbeiten, die datenschutzrechtlichen Belangen genügt und gleichzeitig aber die Betroffenen nicht von der Einwilligung abschreckt.

Die informierte Einwilligung muss durch die Studienteilnehmer schriftlich erklärt werden. Mit ihrer Unterschrift stimmen sie der zweckgebundenen Verwendung der über sie gespeicherten erwerbsbiographischen Sekundärdaten zu. Beim Ausfüllen der Einverständniserklärung werden die Betroffenen zum einen nach ihrer Rentenversicherungsnummer gefragt, zum anderen sollen sie Angaben zu Namen, ggf. abweichenden Geburtsnamen, Geburtsdatum und ihrem letzten Arbeitgeber machen. Über den Zweck und das Ausmaß der herangezogenen Informationen und ihre Weiterverarbeitung werden die Teilnehmer vorab im Informationsmaterial zur Studie, schriftlich in Form der Einverständniserklärung und mündlich durch die durchführenden Interviewer in Kenntnis gesetzt. Nur mit gültiger Unterschrift des Probanden ist nachgewiesen, dass die betroffene Person ausreichend informiert wurde.

Entwicklung und Abstimmung eines Antrags nach §75 SGB X und einer Datenschutzrechtlichen Zusatzvereinbarung

In der HNR Studie wurden zu den Erhebungszeitpunkten in einem Interview Daten zur Berufsbiographie der Studienteilnehmer erhoben. Neben diesen sollen dafür auch Erwerbsbiographien aus Sekundärdaten herangezogen werden. Diese Sekundärdaten werden aus dem administrativen Behördenhandeln, wie dem Meldeverfahren zur Sozialversicherung und aus den Geschäftsprozessen der

Bundesagentur für Arbeit gewonnen und liegen dem IAB vor. Diese sind nach §35 Abs. 1 SGB I schützenswerte Sozialdaten im Sinne des §67 Abs. 1 SGB X. Eine Übermittlung dieser Daten für Forschung und Planung ist nach §75 SGB X unter bestimmten datenschutzrechtlichen Auflagen möglich und bedarf der Zustimmung des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS). Ein Antrag auf Datenübermittlung gemäß §75 SGB X wurde in Abstimmung zwischen dem IMIBE und dem IAB verfasst und beim BMAS eingereicht. Die Genehmigung der Datenübermittlung durch das BMAS erfolgte am 12. Juli 2013.

Ein Datenvertrag/Datenschutzvertrag wurde am 03. September 2013 unterzeichnet. Dieser war Voraussetzung für die Datenlieferung seitens des IAB an das IMIBE. Diese vertragliche Verpflichtung der Projektpartner sichert die Einhaltung aller gesetzlichen Datenschutzaufgaben nach §9 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) sowie die zusätzliche Gewährleistung von Datensicherheit und Datenschutz für die besonders schutzbedürftigen Sozialdaten nach §75ff SGB X.

Einrichtung eines gesicherten Datenaustausch für die Übermittlung von Primär- und Sekundärdaten

Für den Austausch sensibler Daten zwischen IMIBE und IAB wurde von der Abteilung „IT- und Informationsmanagement“ des IAB Ende Januar 2013 eine WebDAV-Ablage eingerichtet. Diese erlaubt den gesicherten Austausch von Daten, wie z.B. die in der HNR Studie erhobenen Berufsbiographien oder die vom IAB gezogenen und aufbereiteten Sekundärdaten. Zugriff auf dieses Austauschverzeichnis war beschränkt auf einen kleinen Kreis namentlich festgelegter Personen. Seitens des IAB konnten darauf während der Projektlaufzeit bis zu drei Personen zugreifen, jeweils unter Nutzung ihrer digital signierten Dienstkarte. Seitens des IMIBE waren nur Personen zugriffsberechtigt, die vom IAB per Zertifikatsversand und PIN-Brief zugelassen wurden.

Ermittlung und Validierung von Berufsbiographien aus Primär- und Sekundärdaten

Dieses Arbeitspaket bestand aus der Aufbereitung von Berufsbiographiedaten aus Primär- und Sekundärdaten und dem Vergleich der Datenqualität und ihrer Nutzbarkeit für epidemiologische Studien. „Primärdaten“ sind dabei die berufsbiographischen Angaben der Studienteilnehmer im Interview (mit dem primären Ziel der Forschung erhobene Daten). „Sekundärdaten“ sind die routinemäßig durch die Arbeitgeber für die Sozialversicherung gemeldeten Angaben (Meldedaten zur Sozialversicherung), die nicht gezielt für Forschungszwecke erhoben wurden, aber sekundär für die Forschung genutzt werden.

Aus diesen Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung können Berufsbiographien z. T. bis zurück ins Jahr 1975 verfolgt werden. Die Berufsbiographiedaten beider Datenquellen sollen verglichen werden. Das Ziel dieser Forschungsarbeiten ist eine methodische Validierung der Erfassungsqualität der Daten und eine inhaltliche Validierung der Expositionsgeschichte.

Erfassen der erhobenen Angaben zu SV-Nummern und weiterer Identifikatoren für die IEB-Datensätze

Die zuvor entwickelte Einverständniserklärung zu den abgefragten Merkmalen diente dem IAB zur Identifikation der Befragten in den administrativen Daten des IAB (Integrierte Erwerbsbiographien, IEB). Da in den Einverständniserklärungen unter anderem die Rentenversicherungsnummer abgefragt wird, dürfen diese nur die am IAB beteiligten Mitarbeiter einsehen. Aus diesem Grund gaben die Befragten ihren ausgefüllten Einwilligungsbogen in einem geschlossenen Umschlag ab. Diese wurden beim Projektpartner in Essen gesammelt. Das Heinz Nixdorf Studienzentrum (HNSZ) Essen hat die Erfassungsbögen in fünf Tranchen per Kurier an das IAB verschickt, wodurch jeweils eine persönliche Übergabe der Bögen an ein Mitglied des Kooperationsprojekts gewährleistet werden konnte. War die Lieferung in Nürnberg angekommen, wurden die in der Marge enthaltenen Bögen gezählt und die Anzahl mit der Zählung in Essen verglichen, um sicherzustellen, dass alle Umschläge angekommen waren. Mit dieser Prozedur wurde dem Datenschutz Genüge getan. Tabelle 4.1.1 stellt die zeitlichen Bezüge und Fallzahlen der einzelnen Tranchen dar.

Tabelle 4.1.1: Aufteilung der an das IAB versendeten Einverständniserklärungen nach Tranche

Tranche	Zeitbezug (Interviewdatum)	Anzahl Bögen
1	10.11.2001 - 15.01.2012	619
2	16.01.2012 - 26.08.2012	714
3	27.08.2012 - 28.01.2013	429
4	29.01.2013 - 30.06.2013	585
5	01.07.2013 - 30.09.2014	510
unbekannt ^a		10

^a Durch fehlendes Datum bei Unterschriften auf Einverständniserklärung; tritt nur bei Bögen aus Tranchen 1-4 auf

Auf der Einverständniserklärung zur Erfassung der Versicherungsnummer (VSNR) werden die Befragten gebeten, ebenfalls ihren Vor- und Nachnamen (ggf. abweichenden Geburtsnamen), ihre Geburtsdaten, das Datum der letzten sozialversicherungspflichtigen Beschäftigung, den letzten Arbeitgeber sowie den Ort der Arbeitsstätte anzugeben.

Qualitätssicherung für die Standardprozeduren zur Erfassung von Sozialversicherungsnummern

Die Versicherungsnummer dient der Identifikation von versicherten Personen in der Gesetzlichen Rentenversicherung und besteht aus einer Kombination von Buchstaben und Zahlen. Eine einmal einem Versicherten zugeordnete Versicherungsnummer ändert sich im Regelfall zeitlebens nicht. Aus der Versicherungsnummer können Rückschlüsse auf bestimmte Merkmale des Versicherten gezogen werden. So enthält sie u.a. den Geburtstag, den Geburtsmonat und das Geburtsjahr, den Anfangsbuchstaben des Geburtsnamens sowie eine Ziffernkombination, die das Geschlecht des Versicherten erkennen lässt.

Um die in der Einverständniserklärung abgefragten Angaben am IAB in einer Datenbank erfassen zu können, wurde im ersten Projektzeitraum eine Access-Datenbank mit einer entsprechenden Eingabemaske am IAB programmiert und getestet. Die Eingabemaske prüfte bei Eingaben direkt auf Plausibilität, also z.B. ob die Versicherungsnummer der gesetzlich vorgegebenen Struktur entspricht oder das angegebene Geburtsdatum den entsprechenden Feldern in der Versicherungsnummer ent-

spricht. So fielen Abweichungen bereits bei diesem Schritt auf und konnten - z.B. im Falle von Eingabefehlern – direkt korrigiert werden.

Tabelle 4.1.2 zeigt auf, wie oft und warum die VSNR ggf. nicht verwendet werden konnte. Insgesamt gingen über die Tranchen 1 - 5 hinweg 2.867 Erfassungsbögen am IAB ein. Davon gaben 2.836 (99 %) Probanden ihr Einverständnis zur Verwendung ihrer Berufsbiographie in den Daten des IAB.

Tabelle 4.1.2: Ausfallanalyse Versicherungsnummer, Tranchen 1-5

	Tranche						Gesamt
	1	2	3	4	5	unbekannt ^a	
Korrekte VSNR^b	428	526	345	478	383	3	2.163
Fehlende VSNR	166	153	71	83	78	2	553
Falsche VSNR^c	19	29	9	18	45	0	120
Verweigerung	6	6	4	6	4	5	31
Gesamt	619	714	429	585	510	10	2.867

^a durch fehlendes Datum bei Unterschriften auf Einverständniserklärung; tritt nur bei Bögen aus Tranchen 1-4 auf

^b Rentenversicherungsnummer

^c syntaktisch falsch oder stimmt nicht mit anderen Angaben überein

In 2.283 Fällen (81 % aller Einwilligenden) war eine Versicherungsnummer angegeben, jedoch war sie nur in 2.163 Fällen plausibel. Plausibel meint in diesem Zusammenhang, dass die Nummer syntaktisch richtig war und nicht anderen, durch den Probanden gemachten Angaben widersprach. Hier wurde versucht, die Datensätze aus den IEB direkt zu ermitteln.

Ziehung von Probandendatensätzen aus den IEB (bei verfügbarer Versicherungsnummer)

Für die 2.836 Probanden, die ihr Einverständnis zur Erhebung der administrativen Berufsbiographie gegeben hatten, konnten weiterverwertbare Daten für die Ermittlung der berufsbiographischen Datensätze aus den Meldedaten der Sozialversicherung erhoben werden. Weiterverwertbare Informationen waren in diesem Fall entweder die Versicherungsnummer oder Angaben zu Namen und Geburtsdatum. Für 1938 dieser Fälle (68 % aller Zustimmenden, 85 % derer mit VSNR) konnten direkt Datensätze aus den IEB ermittelt werden (siehe Tabelle 4.1.3). Hierfür war entscheidend, dass die Rentenversicherungsnummer korrekt angegeben wurde, diese nicht aus zu weit zurückliegenden Jahren (50er bis frühe 70er Jahre) stammt und nicht zwischenzeitlich ungültig geworden war. Bei 898 Fällen war es auf diesem Wege nicht möglich, Datensätze aus den IEB zu ermitteln. Dazu zählen die 553 Fälle, bei denen keine Rentenversicherungsnummer angegeben war.

Zu 225 Fällen konnten trotz syntaktisch richtig angegebener Versicherungsnummer kein Eintrag in den IEB gefunden werden. Hier kann es sich um Personen handeln, die zum Interviewzeitpunkt selbstständig, Beamte oder nicht erwerbstätig waren, sowie Personen deren Versicherungsnummer aus weit zurückliegenden Jahren stammt und somit in den Daten nicht auffindbar ist. Zudem gibt es eine geringe Zahl von Erwerbsformen oder Arbeitsmarktsituation, die von vornherein keinen Einzug in die IEB finden. Hiervon betroffene Personen können zwar eine Versicherungsnummer erhalten haben, die IEB würde für diese jedoch keine Berufsverläufe aufweisen. Letztlich kann in diesen Fällen auch

eine nur scheinbar richtige Versicherungsnummer angegeben worden sein. Dies wäre durch die eigentlich richtige Struktur der angegebenen Nummer bei der Plausibilitätsprüfung nicht aufgefallen. Die Ziehung läuft jedoch ins Leere, wenn diese Nummer tatsächlich nie vergeben worden ist.

Record-Linkage für Probanden ohne eindeutige Identifikationsmerkmale

Bei zustimmenden Probanden, zu denen keine Versicherungsnummer vorlag oder die Ziehung der IEB-Daten darüber nicht erfolgreich war, wurden Record-Linkage-Techniken (vgl. Herzog et al. 2007) eingesetzt,³ um die Personen anhand ihrer übrigen persönlichen Angaben in den Daten des IAB zu identifizieren. Diese Verknüpfung ist aufwendiger, da im Gegensatz zum ersten Schritt kein gemeinsamer, fehlerfreier Schlüssel wie die Versicherungsnummer vorliegt. Die Verknüpfung fand daher im Folgenden über einen Abgleich der Merkmale Vorname, Nachname (ggf. Geburtsname), Geburtstag, -monat und -jahr statt.⁴ Bei diesem Vorgehen wird die Verknüpfung weiter erschwert, dass bei Namensangaben mit Tipp- und Schreibfehlern sowie einer Variation der Schreibweise zu rechnen ist. Aus diesem Grunde muss ein Verfahren angewendet werden, das eine Verknüpfung über fehleranfällige Schlüssel ermöglicht. Die Datenbasen für das Record-Linkage stellten zum einen die Angaben der Probanden in den Zustimmungsbögen und zum anderen die Adressdaten des DWH (Data Warehouse) der Bundesagentur für Arbeit dar.

Vor der eigentlichen Verknüpfung wurden die oben genannten Datenbestände im sogenannten Preprocessing aufbereitet und weitestgehend standardisiert, um unterschiedliche Schreibweisen derselben Namensinformation zu minimieren. Bestandteil dieser Aufbereitung waren unter anderem eine Umwandlung aller Buchstaben in Großbuchstaben, die Umkodierung von Umlauten (Ä = AE, ...), die Löschung von Sonderzeichen (z.B.: >!;/;) die Löschung von Leerzeichen sowie die Bereinigung um Namenszusätzen (z.B. akademische Titel). Da derartige Variation bei der händischen Erfassung der Angaben auf der Einverständniserklärung weitestgehend ausgeschlossen wurde, war das Preprocessing insbesondere für die Qualität und Vergleichbarkeit der personenidentifizierenden Angaben aus dem DWH wichtig.

Das Geburtsdatum wurde einer zusätzlichen Prüfung und Korrektur unterzogen. Bei Fällen, in denen das Datum fehlte, unvollständig war oder es einen Widerspruch zu der Versicherungsnummer gab, wurde die vollständige Angabe unter Nennung der Probanden-ID vom IMIBE erfragt. Eine derartige Verbesserung der Eingangsdaten reduziert bei fehlertolerantem Record-Linkage erfahrungsgemäß die Anzahl fälschlicher Zuordnung („false-positives“) und das Ausmaß von fehlenden Zuordnungen („false-negatives“). Nach diesen Aufbereitungsschritten lagen in beiden verwendeten Datensätzen konsistent folgende für das Record-Linkage verwendbare Informationen vor: Vorname, Nachname, ggf. Geburtsname (nur im Probandendatensatz), Geburtstag, -monat und -jahr.

³ Das Projekt hat hier von der Expertise des German Record Linkage Center (GRLC) profitiert, einem gemeinsamen Projekt des FDZ und des Lehrstuhls für Empirische Sozialforschung der Universität Duisburg-Essen. Zum einen konnte auf den vom GRLC entwickelten Preprocessingroutinen aufgebaut werden, zum anderen wurde die selbst entwickelte Software Merge ToolBox (MTB, vgl. Schnell et al. 2005) für Abgleich und Klassifizierung der Datenpaare verwendet.

⁴ Die ebenfalls erhobenen Angaben zur letzten Erwerbstätigkeit wurden für das Record-Linkage nicht herangezogen, da diese Information sehr selten gefüllt war. Sehr häufig wurde lediglich das Datum der letzten sozialversicherungspflichtigen Beschäftigung angegeben. Hinzu kommt, dass die Arbeitgeberangaben in erster Linie zur Auflösung von Mehrfachzuordnungen gedient hätte, die im Rahmen des Linkage über die persönlichen Angaben ggf. auftauchen. Da es keine solchen Mehrfachzuordnungen gab, mussten die Arbeitgeberangaben nicht verwendet werden.

Vor der Anwendung fehlertoleranter Verknüpfungsverfahren wurden die beiden Datenbestände einem exakten Abgleich unterzogen. Hierbei musste eine Beobachtung aus dem Datenbestand der Probandendatei auf ausgewählten Variablenkombinationen vollständig mit einer Beobachtung aus dem BA Datenbestand übereinstimmen, um als gültige Verknüpfung klassifiziert zu werden.

Im Rahmen des fehlertoleranten Abgleiches wurden nach bestimmten, vor dem Linkage festgelegten Qualitätskriterien auch solche Verknüpfungen als gültig eingestuft, die bestimmte Abweichungen zwischen den verglichenen Merkmalen der verwendeten Dateien aufwiesen. Hierdurch konnten u.a. Abweichungen, die auf unterschiedliche Schreibweisen zurückgingen, bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen und weitere Fälle verknüpft werden.

Durch den exakten und den fehlertoleranten Abgleich konnten 180 bzw. 84 weitere Personen im DWH der BA identifiziert werden. Tabelle 4.1.3 stellt den Beitrag der verschiedenen Arbeitsschritte des Record-Linkage zur Gesamt-Verknüpfungsquote von 77,6 % (bezogen auf die Zustimmenden) dar.

Tabelle 4.1.3: Darstellung des Verknüpfungserfolgs nach Linkage-Arbeitsschritt

	Anzahl	Anteil
Eingegangene Erfassungsbögen	2867	
Gültige Einverständniserklärungen	2836	100,0 %
Matches über VSNR	1938	68,3 %
Matches über exaktes Linkage	180	6,3 %
Matches über fehlertolerantes Linkage	84	3,0 %
Matches gesamt	2202	77,6 %

^a keine Verweigerung

Für manche der über das Record-Linkage im DWH identifizierten Probanden war es anschließend nicht möglich, ihre Berufsverläufe in den IEB zu finden. Die Differenz ergibt sich aus einer Reihe von Gründen. Die Namen und Adressen von Personen können noch im Data Warehouse der BA aufgeführt gewesen sein (z.B. wegen eines zum Interviewzeitpunkt laufenden Leistungsbezugs oder einer Beratung zu Maßnahmen der Rehabilitation), ohne dass Erwerbsbiographien vorliegen. Dies kann auftreten, wenn die Person noch nie sozialversicherungspflichtig beschäftigt war, z.B. weil sie zeitlebens ausschließlich im Haushalt, selbständig oder als Beamte tätig war oder die letzte abhängige Beschäftigung vor 1975 beendet wurde. Wie in einem vorhergehenden Abschnitt beschrieben, gibt es darüber hinaus Arbeitsmarktsituationen, die von vornherein keinen Einzug in die IEB finden. Zu hiervon betroffenen Personen kann zwar aus genannten Gründen ein Namenseintrag im DWH der BA vorliegen, die IEB würde für diese jedoch keine Berufsverläufe aufweisen, so dass das Fehlen dieser Personen in den verknüpften Daten keinen Verlust für die Analysen darstellt.

Aufbereitung der Berufsbiographien aus den IEB-Daten

Für die allermeisten der erfolgreich im DWH der BA identifizierten Probanden war es möglich, administrative Berufsverläufe aus den IEB zu ziehen. Diese Daten wurden im Anschluss aufbereitet und in eine Struktur analog der vom Forschungsdatenzentrum (FDZ) der BA im IAB angebotenen „Stichprobe der Integrierten Arbeitsmarktbiographien (SIAB)“ überführt. Die SIAB baut auf den IEB auf und enthält Personen, die im Beobachtungszeitraum mindestens einmalig sozialversicherungspflichtig (ab 1975) oder geringfügig beschäftigt (ab 1999) waren, Leistungen aus den Rechtskreisen SGB III (ab 1975) oder SGB II (ab 2005) erhalten hatten oder die bei der BA als arbeitsuchend gemeldet waren (ab 2000). Zudem können Informationen zu den beschäftigenden Betrieben, wie Wirtschaftszweig und Anzahl der Beschäftigten, den Personendaten zugespielt werden.⁵

Kodierung der Berufsphasen aus den Interviewdaten

Im Rahmen der HNR Studie wurden im Interview per offener Angaben Berufsverläufe erhobenen (Primärdaten), also durch Abfrage einer möglichst genauen Bezeichnung pro Erwerbstätigkeit. Da sich solche offenen Angaben nicht direkt mit den in den Sekundärdaten des IAB enthaltenen Berufscodes abgleichen lassen, wurden diese Angaben durch das IAB in die 8-stellige Dokumentationskennziffer (DKZ) der BA kodiert. Die DKZ basiert auf der vom IAB mitentwickelten Klassifikation der Berufe 2010 (KldB2010, vgl. Paulus/Matthes 2013).

Die während der HNR Studie erhobenen Berufsverläufe wurden zunächst in Tranchen⁶ vom IMIBE aufbereitet, pseudonymisiert und elektronisch an das IAB versandt. Die offenen Angaben wurden dort zunächst einer automatischen Kodierung unterzogen. Während dieses Verfahrens wurden die offenen Angaben mit einer der Forschungsgruppe „Berufliche Arbeitsmärkte“ des IAB vorliegenden, umfassenden Liste von Tätigkeitsbezeichnungen abgeglichen. Dabei kam es zu sogenannten Endpunkt(EP)- bzw. Suchwort(SW)-Treffern, je nach Art und Grad der Übereinstimmung mit der Vergleichsliste. Beobachtungen, die einen eindeutigen SW-Treffer, einen EP-Treffer oder beides aufwiesen, wurden als automatisch kodiert klassifiziert. Falls sowohl Codes aus EP- als auch aus eindeutiger SW-Treffer-Kodierung vorlagen, wurden die SW-Treffer-Codes verwendet.

Die nicht automatisch kodierten Episoden wurden anschließend einer manuellen Kodierung unterzogen. Dafür wurden diese Fälle nach den Anfangsbuchstaben der Berufsangabe sortiert und zahlenmäßig gleich auf die zuständigen Mitarbeiter des FDZ aufgeteilt. Die manuelle Kodierung erfolgte gemäß der Kodierregeln wie sie in der Anlage „Kodierregeln“ festgesetzt sind. Bei besonders schwer zu kodierenden Fällen fand darüber hinaus eine Abstimmung mit der Leiterin der Forschungsgruppe „Berufliche Arbeitsmärkte“ des IAB statt, die zuvor schon die Schulung der Kodierer durchgeführt hat. Die Erfolgsquoten über die verschiedenen Kodierungsschritte wird in Tabelle 4.1.4 nach Tranchen aufgeteilt dargestellt.

⁵ Siehe http://fdz.iab.de/de/FDZ_Individual_Data/integrated_labour_market_biographies.aspx für mehr Details.

⁶ Für die physische Übermittlung der Einverständniserklärung per Kurier wurden aus Gründen der Wirtschaftlichkeit andere Zeitintervalle gewählt als bei den in diesem Abschnitt benannten Tranchen der Berufskodierung.

Tabelle 4.1.4: Erfolg der Kodierung nach Tranche und Methode

	Tranche 1			Tranche 2			Tranche 3			Tranche 4			Gesamt		
	N ^a	%	Prob. ^b	N	%	Prob.	N	%	Prob.	N	%	Prob.	N	%	Prob.
Gesamt	6750	100	1736	9036	100 %	2292	1585	100	398	1146	100	295	11767	100	2985
Automatische Kodierung	3132	46	816	3715	41	1110	684	43	171	579	51	149	4978	42	1430
Manuelle Kodierung	3618	54	920	5321	59	1182	901	57	227	567	49	146	6789	58	1555

^a Anzahl der Berufsepisoden

^b Anzahl der von den Episoden betroffenen Probanden

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Kodierer zu überprüfen, wurden nach Tranchen 1 und 4 vom IMIBE zufällig ausgewählte Fälle (255 bzw. 150) erneut manuell kodiert. Dabei wurde jeder ausgewählte Fall einer/m anderen Kodierer/in als bei der Erstkodierung zugewiesen. Die Übereinstimmung der Erst- und Zweitkodierung, gewöhnlich bezeichnet als Interdecoderreliabilität (ICR), lag bei 77 - 82 %.

Die Literatur bezüglich bisher durchgeführter Berufskodierungen zeigt auf, dass bei einer Doppelkodierung beruflicher Angaben eine Übereinstimmung von etwa 50 bis 80 Prozent zu erwarten ist, je nachdem wie differenziert die Reliabilitätsüberprüfung durchgeführt wird (Drasch et al., 2012; Maaz et al., 2009). Die hier erreichte Interdecoderreliabilität ist daher als sehr gut einzuschätzen.

Als Ursache für die Fehlerquote von knapp 20 Prozent sind folgende Erklärungen denkbar: Zum einen bilden die Berufsangaben bei der Codierung mit der KldB2010 selbst eine Fehlerquelle: „Oftmals ist eine trennscharfe Zuordnung [der Codes zu den Berufsangaben] auch unter Zuhilfenahme sämtlicher zur Verfügung stehenden Informationen nicht möglich. Insbesondere betrifft dies neue Berufsfelder, vor allem Dienstleistungsberufe“ (Drasch et al., 2012). Zum anderen sind Abweichungen zwischen den Codes darauf zurückzuführen, dass bei der Eingabe, Edition und Kodierungen der Berufe Fehler entstehen, denen beispielsweise unterschiedliche Interpretationen der Berufsangaben zwischen den Kodierern, Konzentrationsprobleme oder anderes menschliches „Versagen“ zugrunde liegen.

Literatur

Drasch, K., Matthes, B., Munz, M. Paulus, W., Valentin, M. (2012): Arbeiten und Lernen im Wandel. Teil V: Die Codierung der offenen Angaben zur beruflichen Tätigkeit, Ausbildung und Branche. FDZ-Methodenreport 04/2012, Nürnberg.

Herzog, T.N., Scheuren, F.J., Winkler, W.E. (2007): Data quality and record linkage techniques. New York, Springer.

Maaz, K., Trautwein, U., Gresch, C., Lüdtke, O., Watermann, R. (2009): Interdecoder-Reliabilität bei der Berufscodierung nach der ISCO-88 und Validität des sozioökonomischen Status. Zeitschrift für Erziehungswissenschaft. 12(2): 281-30.

Paulus, W., Matthes, B. (2013): Klassifikation der Berufe: Struktur, Codierung und Umsteigeschlüssel. FDZ-Methodenreport 08/2013 (de), Nürnberg.

Schnell, R., Bachteler, T., Reiher, J. (2005). MTB: Ein Record-Linkage-Programm für die empirische Sozialforschung, ZA-Information 56: 93–103.

4.2 Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen und Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie

Das Institut für Medizinischen Soziologie führte Arbeiten in zwei der Arbeitspakete durch: Zum einen die inhaltlichen Analysen zum Thema "Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren und kardiovaskulärer Erkrankungen", zum anderen die Durchführung der Analysen zum Vergleich der aufbereiteten Primär- und Sekundärdaten. Im Einzelnen waren die Ziele hierbei wie folgt:

Ziel im Arbeitspaket "Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren und kardiovaskulärer Erkrankungen" war eine Ausweitung des Forschungsstandes zum Zusammenhang zwischen langen Arbeitszeiten und kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Mortalität in drei Schritten. (1) Zunächst untersuchten wir für Deutschland den Zusammenhang zwischen langer Arbeitszeit und kardiovaskulären Erkrankungen im Längsschnitt. (2) Als nächstes wurden mögliche Erklärungen eines solchen Zusammenhangs analysiert, so speziell die Rolle von Gesundheitsverhalten und klassischer KHK-Risikofaktoren als intervenierende Faktoren. (3) Schließlich erfolgte eine exemplarische Ausweitung der Messung von langen Arbeitszeiten mit Hilfe der gesammelten Retrospektivdaten.

In einem weiteren Arbeitspaket sollten die verfügbaren Informationen aus den Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie verglichen werden (vgl. Abschnitt 4.1). Im Fokus stand dabei die Frage, in welchem Ausmaß die berufsbiographischen Angaben der Studienteilnehmer (Primärdaten) mit den gelieferten Informationen des Instituts für Arbeitsmarkt und Berufsforschung (IAB) übereinstimmen (Sekundärdaten) und welche Vor- und Nachteile beide Verfahren zur retrospektiven Ermittlung individueller Berufsbiographien bieten.

Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren und kardiovaskulärer Erkrankungen

Die Analysen zur Untersuchung der gesundheitlichen Folgen von langen Arbeitszeiten, stützen sich zunächst auf Angaben zur durchschnittlichen wöchentlichen Arbeitszeit, welche die erwerbstätigen Probanden während der Basiserhebung gemacht haben. Dann wurde die Arbeitszeit bei Baseline in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen im Längsschnitt betrachtet. Dabei ordneten wir die Befragten in fünf unterschiedlichen Gruppen (nicht erwerbstätig; <35 Stunden; 35-44 Stunden; 35 - 44 Stunden; 45 - 54 Stunden) zu und berechneten die Erkrankungswahrscheinlichkeit in einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren.

Insgesamt konnten so Daten von 3.974 Befragten ohne Baseline KHK-Erkrankung genutzt werden (darunter 1.714 Beschäftigte). Während des Beobachtungszeitraums wurden insgesamt 166 Ereignisse gemeldet und validiert (KHK-Erkrankungen inklusive KHK-Mortalität). Multivariable Schätzer wurden für Geschlecht, Alter, Bildung und Einkommen adjustiert und sind in Tabelle 4.2.1 (Modell 1) zusammengefasst. Als statistische Referenzgruppe dienten beschäftigte Probanden, die zur Basiserhebung Wochenarbeitszeiten zwischen 35 und 44 Stunden berichteten. Zudem zeigt Abbildung 4.2.1 getrennt nach Arbeitszeit die jeweilige Wahrscheinlichkeit im Beobachtungszeitraum eine KHK-Erkrankung zu bekommen.

Die Ergebnisse deuten auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen langer Arbeitszeit und KHK-Inzidenz hin (Abb. 4.2.1 & Tab.4.2.1). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit im Beobachtungszeitraum eine KHK-Erkrankung zu erleben für Beschäftigte mit 55 Stunden oder mehr etwa doppelt so hoch wie bei

Beschäftigten mit einer wöchentlichen Arbeitszeit von 35-44 Stunden. (Hazard ratio (HR)=2,01; p=0.04). Erwähnenswert ist auch das erhöhte HR bei Personen mit geringen Arbeitszeiten unter 35 Wochenstunden. Es zeigt sich also eine Art U-förmiger Verlauf des Risikoanstiegs.

Tabelle 4.2.1: Ergebnisse multivariabler Cox Regressionen zur Berechnung des Zusammenhangs zwischen langer Arbeitszeit und KHK-Inzidenz (12-Jahres Zeitraum, n=3974): Hazard Ratios (HR) Signifikanzlevel und p-Wert.

	Modell1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert
nicht erwerbstätig	0.91	0.76	0.91	0.75	0.94	0.84	0.93	0.81
< 35 Stunden	1.72	0.18	1.74	0.17	1.79	0.15	1.81	0.15
35 - 44 Stunden	1.00	.	1.00	.	1.00	.	1.00	.
45 - 54 Stunden	1.04	0.91	1.03	0.93	1.07	0.87	1.06	0.89
> 54 Stunden	2.01*	0.04	2.00*	0.04	1.99*	0.04	1.98*	0.04
HDL			0.99*	0.04			0.99	0.07
LDL			1.00	0.23			1.00	0.23
Hoher Blutdruck			1.17	0.33			1.19	0.29
Diabetes			1.60*	0.04			1.54	0.06
Nichtraucher					1.00	.	1.00	.
Ex-Raucher					0.89	0.55	0.89	0.52
derzeitig Raucher					1.32	0.19	1.27	0.26
Sportlich aktiv					1.00	.	1.00	.
nicht sportlich aktiv					1.53**	0.01	1.49*	0.01
N	3974		3974		3974		3974	

* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Überlebenskurve

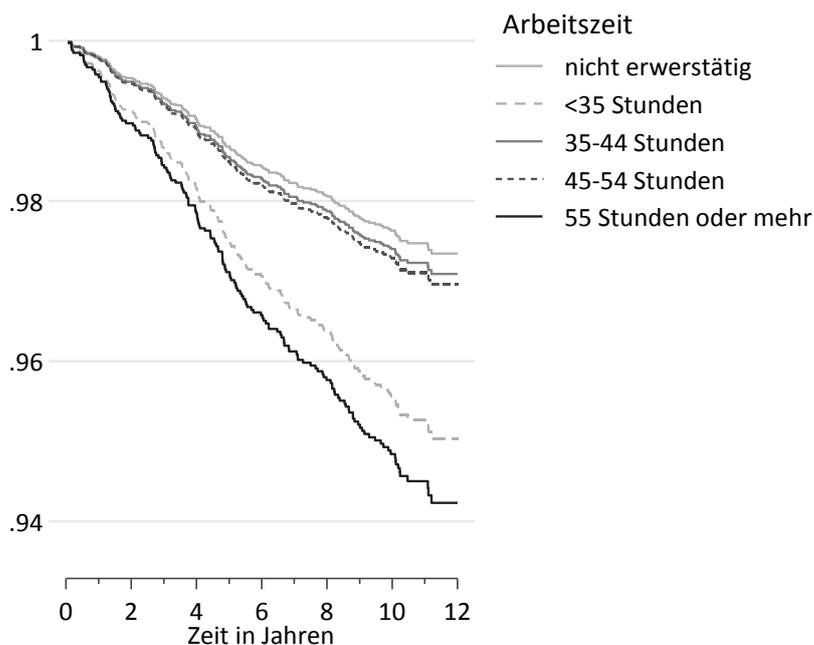


Abbildung 4.2.1: Überlebenskurve nach Arbeitszeit

Als nächstes wurde die Rolle von zwei Variablengruppen zur Erklärung des Zusammenhangs untersucht. Auf der einen Seite sind dies vier klassische KHK-Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes, HDL, LDL, Modell 2). Auf der anderen Seite stehen zwei verhaltensbezogene Maße (Rauchen und Sport, Modell 3). In beiden Fällen zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen langer Arbeitszeit und KHK auch nach Einschluss dieser Variablen konstant bleibt. Klare Anzeichen für einen vermittelnden Effekt gab es nicht.

Diese Ergebnisse zeigen erstmalig für eine Stichprobe von Beschäftigten in Deutschland, dass lange Wochenarbeitszeiten infolge von Überstunden einen eigenständigen Risikofaktor für Herzkrankheiten darstellen könnten. Diese Ergebnisse werden derzeit zur Publikation in einer Zeitschrift mit peer-review vorbereitet. Weitere Analysen sind zudem in Planung, z.B. zu einzelnen subklinischen KHK-Risikofaktoren wie der Entwicklung der Hypertonie oder der Atherosklerose. Jedoch ist festzuhalten, dass Replikationen notwendig sind und dass die Stichprobengröße insgesamt eher klein ist, sodass nur sehr starke Effekte schätzbar sind. Aus diesen und anderen Gründen, hat sich das Konsortium des AeKo Projekts auch im Rahmen internationaler Kooperationsnetzwerke mit dem Thema überlanger Arbeitszeiten beschäftigt.

Neben den HNR-spezifischen Analysen konnte auch eine bestehende internationale Kooperation (WORK-IPD Konsortium; OSH ERA-Net; Förderung durch die DGUV) genutzt werden, an der sich neben der HNR Studiengruppe auch eine Vielzahl von Teams aus weiteren europäischen Kohortenstudien beteiligten. Die von der DGUV geförderte WORK-IPD Studie hatte ursprünglich zum Ziel die gesundheitlichen Auswirkungen von psychosozialen Arbeitsbelastungen wie job strain und effort reward imbalance zu untersuchen. Um dies mit einer möglichst großen Präzision und Generalisierbarkeit zu tun, wurde ein Konsortium gegründet, das Datensätze aus über 20 Studien mit über 200.000 Beschäftigten zusammen bringt. Im Zuge der Kooperation erschienen zahlreiche Publikationen in hochrangigen internationalen Journalen. Details sind dem Abschlussbericht zu entnehmen (IPD Work Consortium 2013a; IPD Work Consortium 2013b). Näheres dazu ist auch in Abschnitt 7.2 aufgeführt.

Wissenschaftliche Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von langen Arbeitszeiten auf Gesundheit und Krankheit verwenden hauptsächlich Messungen von Arbeitszeit, die sich nur auf einen Zeitpunkt beziehen. Das trifft auch auf die ersten AeKo-Analysen zu, so wie es im vorangegangenen Kapitel dargestellt wurde. Es stellt sich jedoch die Frage, wie stabil Arbeitszeiten im Verlauf der Berufsbiographie sind und ob eine Einmalmessung nicht zu zufälligen Verzerrungen nach oben oder unten führt. Aus diesem Grund sind während der Erhebung zum AeKo-Projekt neue Wege der Erfassung gegangen worden. Im Rahmen der Befragungen zur retrospektiven Berufsbiographie sind nämlich auch Informationen zur durchschnittlichen Arbeitszeit (inklusive Überstunden) für jede Berufsphase erfragt worden. Konkret wurde dabei für jede bisherige Erwerbsphase nach der durchschnittlichen wöchentlichen Arbeitszeit gefragt, so dass wir für jedes Altersjahr ermittelt konnten, ob der oder die Befragte beschäftigt war und wenn ja, wie hoch die durchschnittliche Arbeitszeit im jeweiligen Altersjahr war. Abbildung 4.2.2 fasst die Fülle dieser Daten zusammen. Gezeigt ist für die einzelnen Lebensjahre der Anteil von Erwerbstätigkeit in langer Arbeitszeit (definiert als 55 oder mehr Stunden wöchentliche Arbeitszeit). Gleiches gilt für den Anteil an Erwerbstätigkeit ohne lange Arbeitszeit und Nicht-Erwerbstätigkeit. Dabei ist deutlich, dass sich Erwerbsbiographien zwischen Männern und Frauen unterscheiden: Der Anteil an erwerbstätigen Männern steigt im Alter von 20 Jahren rapide an, und ist danach durchweg hoch. Auch bei Frauen ist ein starker Anstieg der Erwerbstätigkeit mit 20 Jahren erkennbar, jedoch nimmt dieser ab 20 wieder deutlich ab (wahrscheinlich aufgrund von Kindeserziehung). Erst mit 40 Jahren sind wieder mehr als die Hälfte der Frauen erwerbs-

tätig. Im Hinblick auf Phasen langer Arbeitszeit erkennen wir, dass der Anteil bei Männern in jedem Alter höher ist der bei Frauen.

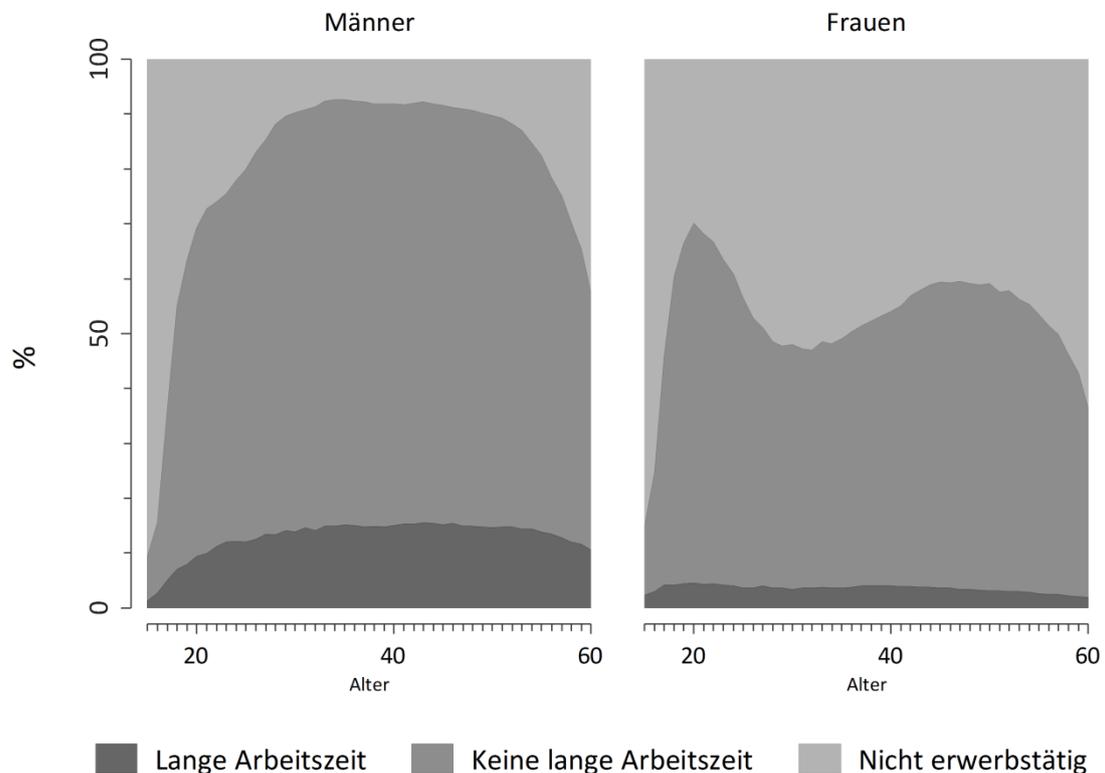


Abbildung 4.2.2: Erwerbsverläufe von Männern und Frauen

Mit Hilfe dieser umfangreichen Informationen können zwei Maße zur verfeinerten Messung von langer Arbeitszeit ermittelt werden: Erstens liefert jeder Befragte Daten, mit denen wir die kumulative Exposition im Beobachtungszeitraum bestimmen können, also die Anzahl der Jahre, in denen er oder sie bisher unter langer Arbeitszeit erwerbstätig war. Zweitens können wir durch Verfahren der Sequenzanalyse Erwerbsverläufe mit ähnlichen Mustern (sogenannte "Typologien" oder "Cluster") identifizieren und somit auch berücksichtigen zu welchem Zeitpunkt lange Arbeitszeiten vorlagen. Die Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben. Sie zeigen exemplarisch wie anhand retrospektiver Befragungsdaten die Messung langer Arbeitszeiten verfeinert werden kann.

Kumulative Belastung mit langer Arbeitszeit

Tabelle 4.2.2 zeigt die kumulative Belastung für Männer und Frauen (gemessen anhand der Jahre unter langer Arbeitszeit zwischen 15 und 60 Jahren). Zudem ist die Verteilung nach Bildung, Erwerbsstatus und Branche präsentiert.

Vergleicht man die Gesamtwerte von Männern und Frauen, so berichten Männer im Durchschnitt mehr Jahre mit längerer Arbeitszeit als Frauen. Während Männer einen Mittelwert von 5,9 Jahren haben, beträgt dieser bei Frauen 1,6 Jahre. Wir sehen auch, dass selbstständige Frauen wie Männer im Vergleich zu abhängig Beschäftigten insgesamt mehr Jahre in langer Arbeitszeit verbringen (der Durchschnitt für Männer liegt bei fast 14 Jahren). Ausgeprägte Bildungsunterschiede sind an dieser Stelle nicht zu beobachten: In allen Gruppen sind es durchweg knapp 6 Jahre. Wenn man hingegen die Branchen vergleicht, zeigen eher Beschäftigte im Handwerk und in der Gruppe der sonstigen Dienstleistungen eine hohe Anzahl an Jahren in langer Arbeitszeit – wahrscheinlich da dies die Branchen mit einem hohen Anteil an Selbständigen sind.

Tabelle 4.2.2: Durchschnittliche Jahre in langer Arbeitszeit (>55 Wochenstunden) nach Kovariaten (N=2486; n, Mittelwert und Standardabweichung (SD))

		Frauen			Männer		
		N	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD
Bildung	Niedrig	778	1.65	6.08	666	5.94	12.45
	Mittel	278	1.27	8.28	209	5.85	12.55
	Hoch	196	1.99	7.10	358	5.92	11.87
Selbständig	Ja	87	8.59	13.13	121	13.94	16.89
im Hauptberuf	Nein	1126	1.10	4.76	1102	5.05	11.35
Branche des Hauptberufs	Öffentlicher Dienst	299	1.25	5.69	300	3.85	9.99
	Industrie/Bergbau	160	0.77	3.87	428	4.86	10.77
	Handwerk	93	2.52	8.21	172	6.72	13.18
	Handel	348	1.72	6.25	125	11.07	16.26
	Sonstige Dienstleistungen	180	2.79	7.68	141	7.88	13.54
	Andere Bereiche	133	1.15	3.95	55	6.78	14.55
Total		1253	1.62	6.08	1236	5.90	12.28

Typen von Berufsbiographien

Während die Anzahl an Jahren in langer Arbeitszeit ein Gesamtmaß für die kumulative Exposition ist, wird bei der Identifizierung von Typologien auch der Zeitpunkt langer Arbeitszeiten berücksichtigt. So kann es beispielsweise sein, dass drei unterschiedliche Fälle 6 Jahre in langer Arbeitszeit verbracht haben, diese Jahre aber unterschiedlich innerhalb der individuellen Erwerbskarrieren verteilt sind (z.B. am Anfang der Erwerbskarriere, in der Mitte und am Ende). Genau dies wird im Rahmen der Sequenzanalyse bei der Typenbildung berücksichtigt. In unserem Fall, wurden für Männer und Frauen jeweils sieben Typen an Erwerbsbiographien mit ähnlichen Mustern ("Cluster") ermittelt. Diese Cluster sind in Abbildung 4.2.3 zusammengefasst, in der – für jedes Cluster - erneut der Anteil an den drei möglichen Erwerbsituationen für die einzelnen Lebensjahre dargestellt ist. Zusätzlich zeigen wir, wie viele Personen den einzelnen Clustern zugewiesen sind.

Für Männer ist in allen Fällen eine Berufsbiographie mit kontinuierlicher Erwerbstätigkeit zu beobachten, mit einer Ausnahme im Fall von Cluster 5. Lange Arbeitszeit spielt in drei Clustern eine Rolle. Cluster 3 besteht zum Großteil aus Männern, die insbesondere zu Beginn ihrer Erwerbstätigkeit lange Arbeitszeiten aufweisen. Im Berufsverlauf gehen die Arbeitszeiten allerdings zurück. In Cluster 7 sind dagegen eher zum Ende der Erwerbsphase lange Arbeitszeiten zu beobachten und Cluster 6

beinhaltet Männer, die fast über die gesamte Erwerbsspanne lange Arbeitszeiten hatten. Bei Frauen existiert nur ein Cluster (Cluster 5), in dem Frauen verstärkt Phasen mit langen Arbeitszeiten hatten, so vor allem zwischen 35 und 45 Jahren.

In weiteren Analysen haben wir zudem untersucht, ob bestimmte Bevölkerungsgruppen verstärkt in den Clustern mit spezifischen Mustern von langen Arbeitszeiten vertreten sind. Interessanterweise zeigt sich dabei für Männer, dass der Anteil von Menschen mit niedriger Bildung größer in den Clustern 3 und 6 ist, das heißt, in den Clustern, in denen bereits eher früh und auch kontinuierliche Phasen langer Arbeitszeit existieren. Hingegen, ist der Anteil an Menschen mit höherer Bildung größer im Cluster 7, in welchem eher im späteren Verlauf der Biographie (ab 40 Jahren) Phasen an langen Arbeitszeiten auftreten. Es zeigt sich also, dass Bildung im Falle von Männern zwar nicht mit der kumulativen Exposition an langer Arbeitszeit zusammenhängt (wie in Tabelle 4.2.2 beobachtet), aber anscheinend mit dem Zeitpunkt zu dem Phasen langer Arbeitszeit auftreten.

In den bisherigen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen langen Arbeitszeiten und bestimmten Erkrankungen wurde lange Arbeitszeit zu einem Zeitpunkt gemessen. Die retrospektive Erfassung der Arbeitszeit erlaubt es auch kumulative Belastungen bzw. bestimmte Berufsbiographien und deren Zusammenhang zu Erkrankungen zu bestimmen. In ersten explorativen Analysen wird derzeit geprüft, ob sich Zusammenhänge zwischen Typen (Clustern) von Berufsbiographien und depressiven Symptomen feststellen lassen. So wurde beispielsweise getestet, ob die Anzahl von depressiven Symptomen (CES-D) zwischen den Clustern variiert. Die vorläufigen Ergebnisse weisen allerdings nicht unbedingt darauf hin, dass bestimmte Cluster mit langen Arbeitszeiten mit höheren depressiven Symptomen im höheren Alter einhergehen. Die Ergebnisse deuten eher auf wichtige Selektionseffekte hin, beispielsweise darauf, dass Personen mit guter Gesundheit eher in der Lage sind, lange zu arbeiten als Personen mit einer eher schlechten Gesundheit. Da sich die retrospektiven Daten allerdings auf einen erweiterten Zeitrahmen beziehen, ist die Berücksichtigung solcher Selektionseffekte ungemein schwieriger. Hierzu bedarf es - neben den Daten zu langen Arbeitszeiten über den Erwerbverlauf - auch Daten zur Gesundheit über den gleichen Zeitrahmen.

Insgesamt zeigen diese Darstellungen, dass die beiden dargestellten Methoden zur retrospektiven Erfassung der Arbeitszeit unterschiedliche Möglichkeiten bieten, um lange Arbeitszeiten zu messen. Ein Maß zur kumulativen Messung langer Arbeitszeiten bietet die Möglichkeit das gesamte Ausmaß an langen Arbeitszeiten über den Lebensverlauf zu erfassen. Dieses Maß gibt allerdings nicht wieder zu welchem Zeitpunkt des Lebenslaufs lange Arbeitszeiten aufgetreten sind. Zu betonen ist an dieser Stelle, dass beide Verfahren in Bezug zu wichtigen Prinzipien der Lebenslaufperspektive in der Epidemiologie stehen (Kuh et al. 2003): einerseits die Berücksichtigung kumulierter Exposition (im Gegensatz zu einmaliger Messung), und andererseits, dass der Zeitpunkt der Exposition innerhalb des Lebenslaufes wichtig ist.

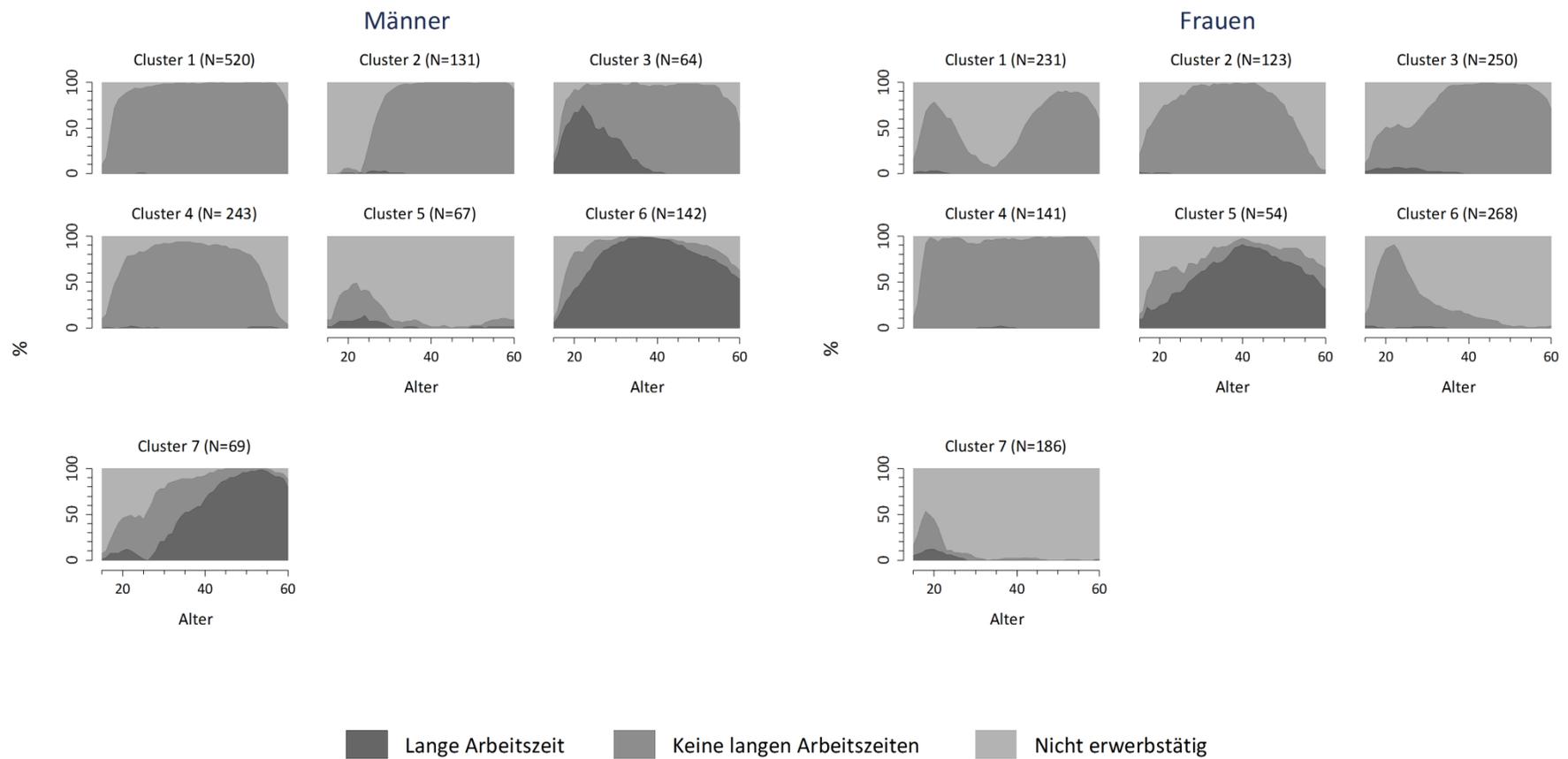


Abbildung 4.2.3: Typologien von Berufsbiographien für Männer und Frauen

Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie

Nachdem die Daten zu den Berufsbiographien der Befragten im Rahmen des Interviews gesammelt (Primärdaten), und mit Hilfe des IAB entsprechende Information (Sekundärdaten) ermittelt wurden (vgl. Abschnitt 4.1), bestand der nächste Schritt in der vergleichenden Analyse beider Quellen. Drei Vergleiche standen im Vordergrund: Erstens, der Vergleich beider Stichproben mit Informationen zu Primär- und Sekundärdaten, zweitens, der Vergleich der individuellen Berufsbiographien, und drittens, der Vergleich spezifischer Berufsangaben (DKZ-codes). Zu den methodischen Einzelheiten inklusive einer umfassenden Analyse der ersten beiden Punkte liegt dem Bericht ein längeres englischsprachiges Manuskript bei, aus welchem auch die folgenden Tabellen und Abbildungen stammen⁷.

Tabelle 4.2.3: Vergleich der Stichproben (entnommen aus Manuskript)

Variables	Survey data(N=2983)		Adm. data(N=1927)		
	No.	%	No.	%	
Sex	Male	1472	49.3	1029	53.4
	Female	1511	50.7	898	46.6
	Total	2983	100.0	1927	100.0
Age	55-64 years	1023	34.3	731	38.0
	65-74 years	1246	41.8	822	42.7
	75-85 years	713	23.9	373	19.4
	Total	2982	100.0	1926	100.0
Education	Low	1671	56.1	1150	59.7
	Medium	586	19.7	396	20.6
	High	722	24.2	380	19.7
	Total	2979	100.0	1926	100.0
Self-employed^a	Yes	247	8.4	121	6.4
	No	2682	91.6	1782	93.6
	Total	2929	100.0	1903	100.0
Job sector^a	Industry / Mining	676	23.1	530	27.9
	Public service	748	25.6	384	20.2
	Craft and trade	300	10.2	205	10.8
	Sale	560	19.1	366	19.2
	Other services	420	14.3	289	15.2
	Other sectors	223	7.6	129	6.8
	Total	2927	100.0	1903	100.0
Physical inactivity	Yes	1150	38.7	735	38.3
	No	1823	61.3	1184	61.7
	Total	2973	100.0	1919	100.0
Depressive symptoms	Yes	285	9.9	196	10.5
	No	2585	90.1	1676	89.5
	Total	2870	100.0	1872	100.0

^a according to longest job in survey data

⁷ Titel: "Agreement of recalled and administrative data on employment histories in a German cohort study: A sequence analysis."

Vergleich der Stichproben

Die Stichproben weisen deutliche Unterschiede in Bezug auf ihre Zusammensetzung auf. Primärdaten stehen für eine größere Stichprobe zur Verfügung, so insbesondere für mehr Frauen und Befragte die selbständig oder im öffentlichen Sektor erwerbstätig waren. Dies ist im Einzelnen aus Tabelle 4.2.3 ersichtlich.

Obwohl diese Ergebnisse erwartet sind und vor dem Hintergrund existierender Bestimmungen des Meldeverfahrens durch Arbeitgeber (DEÜV-Meldeverfahren) gesehen werden müssen, zeigt es trotzdem, dass Sekundärdaten selektive Stichproben aufweisen können, da sie in unserem Fall nur für bestimmte Gruppen erfasst sind. Dies kann insbesondere für deskriptive Zwecke problematisch sein, für analytische Studien mag dies jedoch eine untergeordnete Rolle spielen (Batty et al. 2014).

Vergleich der individuellen Berufsbiographien

Die vergleichende Aufbereitung der Datenquellen ermöglichte die Bestimmung von individuellen Berufsbiographien (bzw. "Berufssequenzen") für einen Zeitraum von insgesamt 36 Jahren (von 1975 bis 2010) für 1927 Befragte. Für jedes Jahr unterscheiden wir dabei zwischen drei Kategorien: "nicht-erwerbstätig", "teilzeit-erwerbstätig" und "vollzeit-erwerbstätig". Der Vergleich dieser Berufsbiographien kann entlang von vier Punkten zusammengefasst werden:

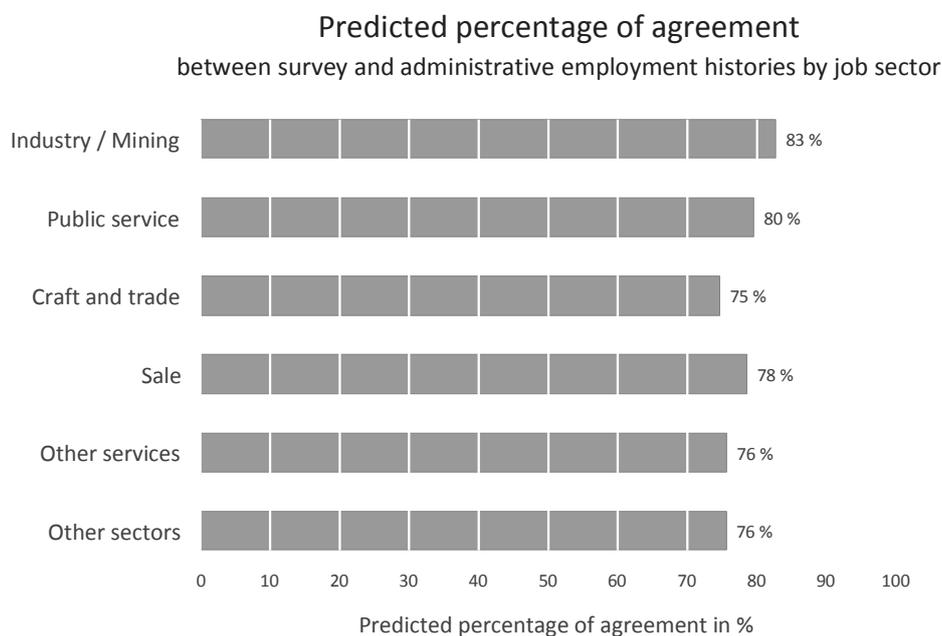


Abbildung 4.2.4: Ausmaß der Übereinstimmung nach Berufszweig (entnommen aus Manuskript)

1. Die durchschnittliche Zahl der Jahre in Nichterwerbstätigkeit ist in den Sekundärdaten höher als in den Befragungsdaten. Gleichzeitig sind die Biographien der Befragungsdaten homogener. Auf der einen Seite könnte dies durch die Tendenz der Befragten zur Vereinfachung ihrer Biographien im Rahmen des Interviews zustande kommen (inklusive der Verdrängung von Phasen der Arbeitslosigkeit). Auf der anderen Seite allerdings, deutet dies auch darauf hin, dass einzelne Erwerbsphasen in den Sekundärdaten nicht enthalten sind, zum Beispiel Zeiten der Selbständigkeit.
2. Das zweite Ergebnis ist, dass die Übereinstimmung der Information im gesamten Zeitraum (zwischen 1975 und 2010) ähnlich ist – also nicht geringer wenn Episoden lang zurück liegen. Vielleicht ist dies der Fall, weil sich die Befragten mit hoher Genauigkeit erinnern - auch dann wenn Erwerbsphasen lang zurück liegen. Doch könnte es auch sein, dass Angaben zu jüngeren Erwerbsphasen in den administrativen Daten ungenauer sind, möglicherweise wegen zunehmender "irregulärer" Beschäftigung oder Selbständigkeit in den letzten Jahren.
3. Die dritte und wohl wichtigste Erkenntnis der Sequenzvergleiche ist, dass wir im Rahmen von Sequenzanalysen insgesamt eine hohe Vergleichbarkeit der Berufsbiographien finden, die bei den Erwerbsphasen inklusive ihrem Beginn und Ende gut übereinstimmen. Speziell, beobachten wir für mehr als die Hälfte der Befragten eine Übereinstimmung von 86 % oder höher. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 31 Jahren (im Zeitraum von 36 Jahren).
4. Viertens zeigt sich, dass das Ausmaß einer Übereinstimmung für bestimmte Erwerbsmerkmale geringer bzw. höher ist, es allerdings keine Unterschiede entlang von Geschlecht, Alter, Bildung oder Gesundheit gibt. Unterschiede finden sich vor allem dann, wenn Befragte im Rahmen der Primärdaten angaben, selbständig tätig gewesen zu sein, oder – in geringerem Ausmaß - wenn Befragte im Dienstleistungs- oder im Handwerkssektor arbeiteten (siehe Abbildung 4.2.4). Obwohl dieses Ergebnis erneut nicht verwunderlich ist (da die Sekundärdaten keine selbständigen Erwerbsphasen und Beamten erfassen) unterstreicht es dennoch, dass Selektionsprozesse nicht nur auf Ebene der Stichprobenauswahl stattfinden (wie der Vergleich der Stichproben gezeigt hat), sondern auch, weil Informationen für bestimmte Job-Episoden nicht verfügbar sind (obwohl Sekundärdaten vorliegen). Mit anderen Worten, auch bei denjenigen die Teil der Sekundärdaten sind kann ein längerer Zeitraum nicht abgedeckt werden, beispielsweise wenn Sie als Selbstständige arbeiteten.

Analyse der Übereinstimmung der Angaben zur Berufsbezeichnung (DKZ-codes)

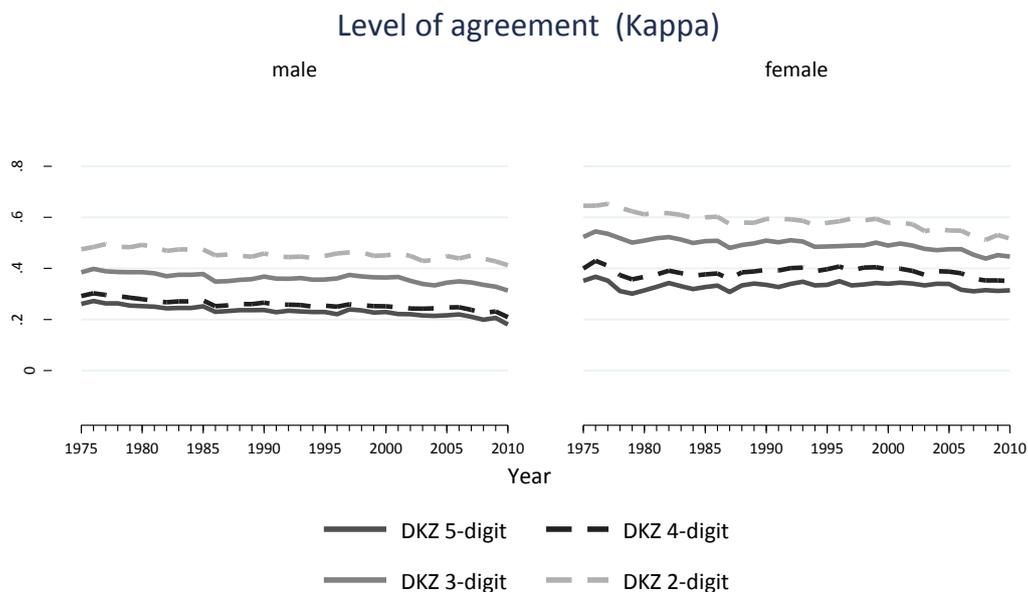
Neben den Informationen zu den Berufsbiographien untersuchten wir die genauen Berufsbezeichnungen, die in beiden Datenquellen im Falle einer Erwerbsphase ermittelt wurden. Diese liegen in beiden Quellen als 5-stelliger DKZ-code vor (Dokumentationsziffer). Ähnlich wie beim Vergleich der Biographien wurde zunächst für jedes Jahr zwischen 1975 bis 2010 der DKZ-code ermittelt (bzw. "nicht erwerbstätig" wenn keine Beschäftigung für das entsprechende Jahr vorlag). Anschließend überprüften wir ob in beiden Quellen für das jeweilige Jahr der gleiche Code vergeben ist. Dabei unterschieden wir auch nach Klassifikationstiefe der DKZ-Klassifikation.⁸ Die Ergebnisse lassen sich anhand von drei Punkten zusammenfassen:

⁸ Hierbei stehen die ersten zwei Ziffern für 37 "Berufshauptgruppen", die ersten drei für 144 mögliche "Berufsgruppen", 700 möglichen "Berufsuntergruppen" werden anhand der ersten vier Ziffern unterschieden, und schließlich – auf feinsten Klassifikationsebene anhand von fünf Ziffern – 1286 "Berufsgattungen".

Tabelle 4.2.4: Übereinstimmung der DKZ-codes (für den Gesamtzeitraum von 1975 bis 2010, wenn Information aus beiden Quellen verfügbar ist)

%	DKZ-5	DKZ-4	DKZ-3	DKZ-2
Keine Übereinstimmung	70.39	66.28	55.04	44.15
Übereinstimmung	29.61	33.72	44.96	55.85

1. Zunächst zeigte sich, dass für über 10 % der Fälle Informationen ausschließlich aus den Survey-Daten vorlagen (in knapp 6 % nur administrative Daten). Vermutlich handelt es sich hier im Fall der Survey-Daten erneut um selbständige Berufe.
2. Beschränkt man die Analysen auf Befragte mit DKZ-codes aus beiden Quellen (Tabelle 4.2.4) zeigt sich: Je geringer die Klassifikationstiefe beim Vergleich der DKZ-codes, desto größer ist das Ausmaß einer Übereinstimmung. Im Falle der feinsten Klassifikationsstufe (1286 Berufsgattungen) liegt sie bei unter 30 % - im Falle der größten Klassifikation bei fast 56 %.
3. Vergleicht man die Übereinstimmung für Männer und Frauen getrennt für jedes Jahr (Abbildung 4.2.5) werden zwei Dinge deutlich. Einerseits sieht man, dass die allgemeine Übereinstimmung der Berufsbezeichnungen für Frauen höher ist. Andererseits, wird klar dass die Übereinstimmung im Verlauf der Jahre abnimmt. Die allgemeine Abnahme deutet vielleicht darauf hin, dass die Angaben zum Beruf in den administrativen Daten im Verlauf der Zeit ungenauer werden. Grund hierfür könnte sein, dass Angaben, die für die Bestimmung von Sozialversicherungsansprüchen (z.B. Lohn) eher auf dem aktuellen Stand sind, wobei Angaben zu anderen Merkmale (z.B. Beruf) im Rahmen des Meldeverfahren nicht zwingend erneuert werden, zum Beispiel wenn ein Befragter oder eine Befragte innerhalb eines Betriebs den Job wechselt.



Note. The sample includes only respondents if information on DKZ is available from both sources

Abbildung 4.2.5: Ausmaß der Übereinstimmung der DKZ-Nummer für Männer und Frauen im Zeitverlauf

Publikationen und Beiträge aus dem Projekt

Batty, G. D., M. Shipley, A. Tabak, A. Singh-Manoux, E. Brunner, A. Britton, and M. Kivimaki. 2014. "Generalizability of occupational cohort study findings." *Epidemiology* no. 25 (6):932-3. doi: 10.1097/EDE.000000000000184.

Kuh, D., Y. Ben Shlomo, J. Lynch, J. Hallqvist, and C. Power. 2003. "Life course epidemiology." *Journal of Epidemiology and Community Health* no. 57 (10):778-783.

Virtanen, M., M. Jokela, S. T. Nyberg, I. E. Madsen, T. Lallukka, K. Ahola, L. Alfredsson, G. D. Batty, J. B. Bjorner, M. Borritz, H. Burr, A. Casini, E. Clays, D. De Bacquer, N. Dragano, R. Erbel, J. E. Ferrie, E. I. Fransson, M. Hamer, K. Heikkila, K. H. Jockel, F. Kittel, A. Knutsson, M. Koskenvuo, K. H. Ladwig, T. Lunau, M. L. Nielsen, M. Nordin, T. Oksanen, J. H. Pejtersen, J. Pentti, R. Rugulies, P. Salo, J. Schupp, J. Siegrist, A. Singh-Manoux, A. Steptoe, S. B. Suominen, T. Theorell, J. Vahtera, G. G. Wagner, P. J. Westerholm, H. Westerlund, and M. Kivimaki. 2015. "Long working hours and alcohol use: systematic review and meta-analysis of published studies and unpublished individual participant data." *BMJ* no. 350:g7772. doi: 10.1136/bmj.g7772.

IPD Work Consortium. 2013a. Work-related psychosocial factors and health in subgroups: Individual-participant-datameta-analysis. Final Scientific Report.

IPD Work Consortium. 2013b. Work-related psychosocial factors and health in subgroups: Individual-participant-datameta-analysis.

Dragano N, Wahrendorf M, Lunau T, Rabstein S, Eisele L, Marr A, Behrens T, Brüning T, Erbel R, Moebus S, Pesch B, Jöckel K-H. Sind lange Arbeitszeiten ein Risikofaktor für tödliche und nicht-tödliche kardiale Ereignisse? Prospektive Ergebnisse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie. 01.10.2015. 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Universität Potsdam.

Dragano N, Antoni M, Jöckel K-H, Pesch B, Brüning T, Wahrendorf M. Die Verknüpfung von Primärdaten mit Sekundärdaten zu Erwerbsbiographien - Erkenntnisse aus AeKo für die Nationale Kohorte. 29.09.2015. „Wie ist arbeitsepidemiologische Forschung mit Sekundärdaten in Deutschland möglich?": Gemeinsamer Workshop der Arbeitsgruppen Epidemiologie in der Arbeitswelt und Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der DGEpi, GMDS, DGSMP und DGAUM und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). BAuA, Berlin.

4.3 Schichtarbeit

Hintergrund

Schichtarbeit wird mit einer Reihe von chronischen Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus und verschiedene Krebserkrankungen. Im Jahr 2007 stuft die *International Agency for Research on Cancer* (IARC) Schichtarbeit, die mit zirkadianen Störungen verbunden ist, als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen (Gruppe 2A) ein (Straif et al. 2008). Grundlage für die Einschätzung bildeten eine Reihe von tierexperimentellen und wenige humanepidemiologische Studien insbesondere zu Brust- und Prostatakrebs.

Seit der Einstufung der IARC sind eine Reihe von neuen Studien, die die Aspekte der zirkadianen Störungen und Schichtarbeit auf unterschiedliche Weise untersucht haben, publiziert worden. Insbesondere in den systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen wurde deutlich, dass konkrete Schlussfolgerungen für die Prävention schwierig zu ziehen sind, da die bisher publizierten Einzelstudien im Hinblick auf die Expositionserhebung heterogen sind. Eine Harmonisierung der Variablen für die statistische Analyse und abschließende Beurteilung der Sachlage ist hierdurch nicht immer möglich. Im Jahr 2011 formulierte eine internationale Expertengruppe deshalb Empfehlungen, welche Aspekte der Schichtarbeit in epidemiologischen Studien erhoben werden sollten (Stevens et al. 2011).

Hintergrund des vermuteten Zusammenhangs zwischen Schichtarbeit und Krebs ist die potentielle Rolle des von der Zirbeldrüse freigesetzten Neurohormons Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). Melatonin wirkt als interner Zeitgeber für die Harmonisierung der zellulären Uhren des Körpers. Es vermittelt das Zeitsignal aus der Umwelt hauptsächlich durch die Wirkung des Lichts im Auge zu den Körpergeweben und hat Einfluss auf verschiedene zelluläre Prozesse und zirkulierende Hormone. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Nachtarbeit und Brust- bzw. Prostatakrebs ergibt sich aus einer hormonellen Dysregulation von Sexualhormonen durch eine Lichtexposition während der Nacht (Stevens 2005; Sigurdardottir et al. 2012, Papantoniou et al. 2015).

Eine Reihe von neueren Studien hat sich mit dem Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Brustkrebs befasst. Eine aktuelle schwedische Kohortenstudie an 13.656 Frauen zeigte bei den unter 60-Jährigen ein um 70 % erhöhtes Risiko für Brustkrebs nach langjähriger Nachtarbeit (Åkerstedt et al. 2015). Drei Übersichtsarbeiten haben die Studien zu Schichtarbeit und Brustkrebs seit der IARC Bewertung von 2007 zusammengefasst (Ijaz et al. 2013; Kamdar et al. 2013; Wang et al. 2013). Insgesamt zeigten die meisten dieser Studien erhöhte Risiken für Brustkrebs bei langjähriger Nachtarbeit. Die Schlussfolgerungen der einzelnen Übersichtsarbeiten fielen je nach Einschätzung der Qualität der Einzelstudien jedoch unterschiedlich aus und werden seither kritisch diskutiert (Stevens und Hansen 2013; Ijaz et al. 2013).

Für das Prostata-Ca berichteten Sigurdardottir und Co-Autoren in der isländischen, prospektiven Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Studie über einen inversen Zusammenhang zwischen Urinmelatoninkonzentrationen und der Inzidenz für Prostatakarzinome. Ein mehr als 4-fach erhöhtes Risiko wurde für fortgeschrittene und tödliche Prostatakarzinome beobachtet (Sigurdardottir et al. 2015). Darüber hinaus zeigte eine Studie stark erhöhte Konzentrationen des PSA-Wertes bei Arbeitern in Nachtschicht oder mit rotierender Schichttätigkeit (Flynn-Evans et al. 2013). Eine systematische Übersichtsarbeit aus 16 früheren epidemiologischen Untersuchungen zu zirkadianer Disruption

und Schlafstörungen stellte fest, dass bisherige epidemiologische Arbeiten zwar ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs nahelegen, viele Fragen hinsichtlich der individuellen und plausiblen Expositionsabschätzung jedoch noch nicht ausreichend geklärt sind (Sigurdardottir et al. 2012). Auch aktuelle Publikationen, die den Zusammenhang zwischen Prostatakrebs und Schicht- bzw. Nachtarbeit untersucht haben, zeigen nach wie vor kein einheitliches Bild (z.B. Yong et al. 2014, Gapstur et al. 2014, Sigurdardottir et al. 2013, Papantoniou et al. 2014).

Der Chronotyp beschreibt die innere biologische Uhr des Menschen im Hinblick auf die zeitliche Lage ihrer zirkadianen biologischen Rhythmen. Es werden beispielsweise *Frühtypen* (auch „Morgentypen“) und *Spättypen* („Abendtypen“) unterschieden, wobei beim Frühtyp z.B. Konzentrationsfähigkeit und Leistungsvermögen früher am Tag ansteigen und früher am Tag wieder abnehmen. Hierbei wird weniger die Länge des Schlafs, sondern die zeitliche Lage des Schlafmittelpunkts betrachtet. Hansen und Lassen (2012) untersuchten langjährige Nachtarbeit in Subgruppen des Chronotyps und identifizierten höhere Risiken für Brustkrebs bei ‚Morgentypen‘ (OR=3,9; 95 % CI 1,6-9,5). Weiterhin zeigten sich in einer australischen Studie erhöhte Risikoschätzer für Brustkrebs bei häufigen Verschiebungen zwischen innerer biologischer Uhr und externer Zeit (OR=1,22; 95 % CI=1,01-1,47) (Fritschi et al. 2013).

In einer spanischen Fall-Kontrollstudie, in der der Einfluss des Chronotyps auf das Prostata-Ca-Risiko untersucht wurde, wurden erhöhte Risikoschätzer sowohl für Abend- als auch Morgentypen berichtet (Papantoniou et al. 2014).

Die im Rahmen des AeKo Forschungsprojektes gestellten Zielsetzungen beinhalten methodische Aspekte bei der Untersuchung von Schichtarbeit in epidemiologischen Studien sowie die Analyse der Assoziation zwischen Schichtarbeit mit verschiedenen Krankheits-Endpunkten. Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Untersuchung der Machbarkeit und Zuverlässigkeit eines nach den Empfehlungen der IARC-Gruppe (Stevens et al. 2011) entwickelten Fragebogens im Rahmen der Heinz Nixdorf Recall Studie und Schlussfolgerungen zu Erhebungsverfahren für Schichtarbeit in epidemiologischen Studien. Weiterhin soll die Assoziation zwischen Schichtarbeit und gesundheitlichen Endpunkten für Brustkrebs, Prostatakrebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie die Gesamtmortalität untersucht werden

Methoden

Untersuchung von unterschiedlichen Erhebungsverfahren von Schichtarbeit in der Heinz Nixdorf Recall Studie

Die Baseline-Befragung der Heinz Nixdorf Recall (HNR) Studie zwischen 2000-2003 beinhaltete insgesamt zwei Fragen zu Schichtarbeit, die allen erwerbstätigen Teilnehmern bzw. Teilnehmern, die nicht länger als 2 Jahre arbeitssuchend waren, gestellt wurden: 1) „Haben Sie in Ihrem Arbeitsleben Schichtarbeit gemacht?“ (Antwortmöglichkeiten: nein; ja, aber ohne Nachtschicht; ja, mit Nachtschicht.) und 2) „Wie lange haben Sie insgesamt Schichtarbeit gemacht?“ (Antwortmöglichkeiten in Monats- und/oder Jahresangaben). Der Begriff Schichtarbeit wurde im Fragentext und in den Anmerkungen für die Interviewer nicht definiert. Somit ist eine Ableitung einer Tätigkeit in Nachtarbeit als Parameter für eine mögliche circadiane Störung nicht möglich. In der Baseline-Befragung wurden insgesamt 2.121 Teilnehmer und Teilnehmerinnen (n=1.244 Männer und n=877 Frauen) zu Schichtarbeit befragt.

Für die Erstellung von Algorithmen für die Ableitung von Expositionsvariablen mit Daten aus Baseline- und/oder AeKo-Schichtarbeits-Interview führte das IPA vorab eine Analyse der Übereinstimmungen der Schichtarbeitsangaben aus den beiden Interviews (Baseline Schichtarbeitsfragen und AeKo-Interview) durch. Ziel dieser Analyse war es, die Datenqualität zu überprüfen und hieraus Strategien für die Erstellung der Expositionsvariablen bei Vorliegen von Daten aus beiden Interviews abzuleiten. Hierbei standen dem IPA aus der AeKo-Befragungen bis November 2013 Daten für $n = 1.181$ Männer und $n = 1.215$ Frauen zur Verfügung. In der AeKo-Untersuchung wurden wichtige Parameter der Schichtarbeit nach den Empfehlungen der IARC-Expertengruppe anhand eines vom IPA erstellten Fragebogens umgesetzt. Dieser beinhaltete in der finalen Version sechs Fragen zu Kernparametern der Schichtarbeits-Exposition (jemals Schichtarbeit, Dauer der Schichtarbeit in Jahren, jemals Nachtarbeit; Dauer der Nachtarbeit / in permanenter Nachtarbeit; Zeit seit letzter Nachtschicht, Anzahl Nachtschichten je Monat / Gesamtzahl Nachtschichten im Laufe des Lebens). Weiterhin wurde die detaillierte Schichtarbeits-Biographie in Berufsphasen mit unterschiedlichen Schichtsystemen retrospektiv erhoben. Diese Fragen beinhalteten den Zeitraum einer Tätigkeit in einem Schichtsystem sowie die spezifischen Merkmale dieses Schichtsystems. Dabei wurde die Tätigkeit in Nachtschicht, Frühschicht, Spätschicht, Bereitschaftsdienst, Tagschicht, Andere (z.B. 24h-Schicht) erhoben, die Anzahl von Nachtschichten pro Monat insgesamt, und die Anzahl Nachtschichten, die im Monat hintereinander gearbeitet wurde. Weiterhin wurde die Abfolge der Schichten erfasst (überwiegend vorwärts rotierend, überwiegend rückwärts rotierend, irregulär, permanent, sonstige). Die Angaben zur Tätigkeit in Schichtarbeit aus Baseline- und AeKo-Interview bis zum Zeitpunkt des Baseline-Interviews konnte für 1.217 Personen ($n = 703$ Männer und $n = 514$ Frauen) verglichen werden. Am AeKo Schichtarbeits-Interview mit Kernfragen und ausführlicher Schichtarbeits-Biographie machten insgesamt 2.396 Personen Angaben zu Schichtarbeit. Die Übereinstimmung wurden mit Cohen's Kappa (k) und Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) mit 95 % Konfidenzintervallen (95 % KI) untersucht.

Ableitung von relevanten Expositions-Variablen der Schichtarbeit für die Heinz Nixdorf Recall Kohorte

Da nicht für alle Probanden in der Heinz Nixdorf Recall Studie das detaillierte Interview zu Schichtarbeit vorliegt, sollten bei der Erstellung der Expositions-Variablen zu Schichtarbeit möglichst Informationen aus Baseline-Interview und AeKo Interview verwendet werden. Für die Herleitung dieser Variablen wurde im Hinblick auf das Vorliegen von Daten aus einer oder beiden Erhebungen mit folgender Hierarchie vorgegangen: Wenn das detaillierte Interview aus AeKo vorlag, wurden primär diese Daten verwendet. Zweite Priorität hatten die Daten des Kurzinterviews aus AeKo. Lagen auch diese nicht vor, wurden die verbliebenen Informationen aus den beiden Schichtarbeits-Fragen des Baseline-Assessments verwendet ebenso wie die Information aus der Baseline-Erhebung, dass bei einer aktuellen Erwerbslosigkeit auch keine aktuelle Tätigkeit in Schichtarbeit ausgeführt wurde. Es wurden Programm-Module am IPA entwickelt, die entsprechend dieser Hierarchie die Schichtarbeits-Exposition für den Zeitpunkt des Baseline-Assessments, des AeKo Interviews sowie für weitere Zeitpunkte ableiten. Folgende Variablen wurden abgeleitet: Jemals Schichtarbeit bis zum Baseline-Interview, jemals Nachtarbeit bis zum Baseline-Interview, aktuelle Schichtarbeit im Jahr des Baseline-Interviews, aktuelle Nachtarbeit im Jahr des Baseline-Interviews, Dauer der Schichtarbeit bis zum Baseline Interview in Jahren, Dauer der Nachtarbeit bis zum Baseline Interview in Jahren, jemals Schichtarbeit bis zum AeKo-Interview, jemals Nachtarbeit bis zum AeKo-Interview, aktuelle Schichtarbeit im Jahr des AeKo-Interviews, aktuelle Nachtarbeit im Jahr des AeKo-Interviews, Dauer der

Schichtarbeit bis zum AeKo-Interview in Jahren sowie Dauer der Nachtarbeit bis zum AeKo-Interview in Jahren.

Aus den AeKo Befragung standen Daten mit Stand vom 30. September 2014 zur Verfügung (1.504 Männer und 1.573 Frauen). Eine jemals ausgeübte Tätigkeit in Schichtarbeit für den Zeitpunkt der Baseline-Befragung konnte für n = 1.780 Männer und n = 1.726 Frauen abgeleitet werden.

Analyse des gewünschten Schlafmittelpunkts an freien Tagen und Schichtarbeit

In Anlehnung an Fragemodule, die auch in der Nationalen Kohorte eingesetzt werden, wurden in der Heinz Nixdorf Recall Studie zwei Fragen zur Erhebung der tageszeitlichen Präferenz der Probanden erhoben. Anhand dieser Fragen wurden grob die gewünschten Schlafzeiträume erfragt: „Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und Sie Ihren Tag völlig frei einteilen könnten, wann würden Sie dann aufstehen? (nur 1 Stunde ankreuzen!)“, „Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und Sie Ihren Abend völlig frei gestalten könnten, wann würden Sie dann zu Bett gehen? (nur 1 Stunde ankreuzen!)“ (Antworten in ganzzahligen Stunden im 24-h Uhrzeitformat).

Um eine Annäherung an den adjustierten Schlafmittelpunkt an freien Tagen zu erhalten, der auch für die Ermittlung des Chronotyps bei Schichtarbeitern bestimmt wird (Juda et al. 2013), wurde hier der gewünschte Schlafmittelpunkt als Mittelpunkt aus den beiden angegebenen Uhrzeiten berechnet. Für die Untersuchungen wurde dieser altersadjustiert getrennt für Männer und Frauen in drei Gruppen eingeteilt, wobei die 25 % und 75 % Perzentile in den Altersgruppen 55-<60 Jahre, 60-<65 Jahre, 65 -<70 Jahre, 70 -<75 Jahre, 75-<80 Jahre, und 80 Jahr und älter, als Cut-offs verwendet wurden. Die altersspezifischen gewünschten Schlafmittelpunkte wurden so als „früh“, „intermediär“, und „spät“ definiert.

Studienpopulation und statistische Analyse der Assoziation zwischen Schichtarbeit und Brustkrebs

Insgesamt standen anhand der Follow-up Daten für 2.419 Frauen Daten zu Brustkrebs-Erkrankungen im Verlauf der Kohorte zur Verfügung. Vor der Baseline-Erhebung waren 56 Probandinnen bereits an Brustkrebs erkrankt, die für die Analysen ausgeschlossen wurden. Im Zeitverlauf der Kohorte erkrankten 83 Frauen erstmals an Brustkrebs. Für die Analyse der Assoziation zwischen Schichtarbeits-Exposition und Brustkrebs standen somit Daten von 2.363 Frauen zur Verfügung. Informationen zu einer Tätigkeit in Schichtarbeit bis zur Baseline-Erhebung lagen hierbei für 1.702 Frauen vor, darunter 57 Brustkrebs-Fälle. Dies bedeutet, dass für 26 Brustkrebs-Neuerkrankungen keine Schichtarbeits-Informationen vorlagen, da nicht alle Probandinnen im Rahmen des AeKo Forschungsprojektes befragt wurden. Insgesamt wurden 6 Brustkrebsfälle mit einer jemals mehr als einjährigen Tätigkeit in Schichtarbeit und 1 Brustkrebsfall mit einer mehr als einjährigen Tätigkeit in Nachtarbeit beobachtet.

Die Zeit bis zum Auftreten eines inzidenten Brustkrebses wurde mittels Cox Proportional Hazards Regression nach Alter bei Eintritt und Alter bei Event modelliert. Als Expositions-Faktoren wurden eine jemals einjährige Tätigkeit in Schichtarbeit bzw. Nachtarbeit vor der Baseline-Befragung sowie die Dauer der Tätigkeit in Schichtarbeit oder Nachtarbeit (niemals - <1 Jahr, 1-<5 Jahre, 5-<15 Jahre, 15-<30 Jahre, 30+ Jahre) untersucht. Als potentielle Confounder wurden familiärer Brustkrebs bei Mutter und/oder Schwestern (nein, ja), Einnahme von Hormonpräparaten (HRT) (nie oder weniger

als 1 Jahr, 1-<10 Jahre, 10+ Jahre), Einnahme der Antibaby-Pille (nie oder weniger als 1 Jahr, 1-<10 Jahre, 10+ Jahre), der Rauchstatus (niemals Raucher, Ex-Raucher, aktueller Raucher) Body-Mass-Index (<20, 20-<25, 25-<30, 30+ kg/m²), körperliche Aktivität (MET-Score, stetig, 1 MET (metabolische Einheit) entspricht dem Energieverbrauch in Ruhe), Alkoholkonsum (g Alkohol pro Woche, stetig), Menopausen-Status (prämenopausal, menopausal, postmenopausal, krankheitsbedingt postmenopausal), die Anzahl der leiblichen Kinder (stetig), Alter bei Erstgeburt (keine Kinder, <25 Jahre, 25-<30 Jahre, 30-<35 Jahre, 35+ Jahre) und schulische Bildung nach der internationalen Standard Klassifikation 1997 der UNESCO (≤10 Jahre, 11-13 Jahre, 14-17 Jahre, ≥18 Jahre) zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung untersucht (UNESCO Institute for Statistics 2006). Faktoren wurden in das statistische Modell aufgenommen, wenn ein p-Wert von 0,25 unterschritten oder sich der Risikoschätzer für ‚jemals mindestens ein Jahr in Nachtschicht‘ um mindestens 10 % durch Einschluss eines Faktors änderte. Im finalen Modell wurden familiärer Brustkrebs, Einnahme von HRT, Einnahme der Pille, Kinderzahl, Alter bei Erstgeburt und Bildung eingeschlossen. Fehlende Werte bei den Confoundern wurden als Kategorien in die Modelle aufgenommen.

Studienpopulation und statistische Analyse von Schichtarbeit und Prostatakrebs

Vor der Baseline-Erhebung waren 39 Männer an Prostatakrebs erkrankt und wurden von der Analyse ausgeschlossen. Von 2.356 männlichen Probanden für die Analyse des Prostatakrebs erkrankten im Zeitverlauf der Kohorte 117 Männer erstmals an Prostatakrebs. Für die Analyse der Assoziation zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs standen insgesamt n = 1.757 zur Verfügung, da nicht mit allen Probanden das AeKo-Interview durchgeführt wurde.

Analog zur Modellierung der Assoziation zwischen Brustkrebs und Schichtarbeit wurde hier das Auftreten eines inzidenten Prostatakrebes mittels Cox Proportional Hazards Regression nach Alter bei Eintritt und Alter bei Event mit den gleichen Expositionsfaktoren für Schichtarbeit modelliert. Als potentielle Confounder wurden der Rauchstatus (niemals Raucher, Ex-Raucher, aktueller Raucher), Body-Mass-Index (<20, 20-<25, 25-<30, 30+ kg/m²), körperliche Aktivität (MET-Score, stetig), Alkoholkonsum (g Alkohol pro Woche, stetig), schulische Bildung nach der internationalen Standard Klassifikation 1997 der UNESCO (≤13 Jahre, 14-17 Jahre, ≥18 Jahre) (UNESCO Institute for Statistics 2006). Als weiterer Confounder wurde das Äquivalenzeinkommen nach OECDNET mit Angaben in D-Mark in drei Gruppen nach den Terzilen der nicht an Prostatakrebs erkrankten Teilnehmer eingeteilt (<2.567,60 DM, 2.567,60 DM bis < 3.666,70 DM, 3.666,70 DM und mehr). Faktoren wurden in das statistische Modell aufgenommen, wenn ein p-Wert von 0,25 unterschritten oder sich der Risikoschätzer für ‚jemals mindestens ein Jahr in Nachtschicht‘ um mindestens 10 % durch Einschluss eines Faktors änderte.

Studienpopulation und statistische Analyse von Schichtarbeit und Herz-Kreislauf Erkrankung und Gesamtmortalität

Zur Ermittlung des Einflusses von Schichtarbeit auf das Auftreten eines Herzinfarktes oder Herztodes und die Gesamtmortalität wurden Cox Proportional Hazard Modelle berechnet.

Als Zeitangabe wurden das Alter beim Auftreten eines Herzinfarktes oder Herztods und das Alter beim Auftreten des Todes definiert.

Die Gesamtkohorte setzte sich aus allen HNR Probanden zusammen, zu denen Informationen zu Schichtarbeit vorlagen. Die Auswertekohorte beschränkte sich auf die Probanden, die zu Baseline keine Koronare Herzerkrankung aufweisen. Diese Auswertekohorte wurde für die Auswertungen bezüglich Herzinfarkt- und Herztod verwendet.

Mit der Gesamtmortalität wurden zusätzlich Überlebenskurven nach Kaplan-Meier aus der Gesamtkohorte erstellt.

Als Einflussvariable wurden die Angaben, ob jemals Schichtarbeit bis zum Baseline Datum der HNR Studie gearbeitet wurde kombiniert mit der Arbeitsdauer verwendet. Die Dauer der Arbeit wurde in 5 Kategorien eingeteilt: Keine Schicht-/Nachtarbeit, weniger als 5 Jahre, 5-15 Jahre, 15-30 Jahr und mehr als 30 Jahre. Hieraus wurden Dummy-Variablen erstellt und im Cox Proportional Hazard Modell gegen keine Schichtarbeit als Referenz getestet.

Als Covariablen wurden das Alter bei Herzinfarkt oder Herztod und zusätzlich die Framingham-Risiko Variablen, also Diabetes, HDL, LDL, Rauchstatus und der systolische Blutdruck, verwendet. Die Analysen erfolgten nach Geschlechtern stratifiziert.

Ergebnisse und Diskussion

Untersuchung verschiedener Erhebungsverfahren zu Schichtarbeit

Für die Ableitung der Expositions-Variablen zu Schichtarbeit in der Kohorte wurde vorab untersucht, wie groß die Übereinstimmung der beiden Fragen zu Schichtarbeit bei Baseline und des detaillierten AeKo-Schichtarbeits-Interviews sind. Die phasenweise Erhebung der Schichtarbeitsbiographie in AeKo erlaubte die Herleitung der Schichtarbeits-Exposition für den zum Zeitpunkt des Baseline-Interviews und somit den Vergleich mit den Angaben beim Baseline-Interview. Bei diesem Vergleich anhand von 703 Männern und 514 Frauen zeigte sich eine Übereinstimmung für den Schichtarbeits- und Nachtarbeits-Status (Übereinstimmung für „jemals Tätigkeit in Schichtarbeit“ für Männer) von $k = 0,70$ (95 % CI 0,66-0,75) und für Frauen von $k = 0,70$ (0,62-0,78), s. Tabelle 4.3.1. 70 männliche und 31 weibliche Probanden gaben im Baseline-Interview an, jemals in Schichtarbeit tätig gewesen zu sein, jedoch wurde diese Angabe nicht im AeKo Interview gemacht. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass im Baseline-Interview keine Definition von Schichtarbeit gegeben wurde.

Bei der groben Einschätzung der Dauer in Schichtarbeit ergaben sich kürzere Tätigkeiten als in der detaillierten Schichtarbeits-Biographie-Erhebung. Dies mag darin begründet sein, dass hier zum einen die Jahresangaben genauer erfasst werden und zum anderen kürzere Berufsphasen in einem Schichtsystem bei einer groben individuellen Einschätzung vernachlässigt werden.

Insgesamt ist anzumerken, dass der Anteil der Probanden, die mehr als zwei verschiedene Schichtphasen im Berufsleben angegeben haben, gering war (3,5 % der Männer und 6,6 % der Frauen) und die Dauer des Interviews bei Schichtarbeitern mit im Mittel lediglich 4:32 Minuten (Standardabweichung 2:20 min) im Rahmen einer epidemiologischen Erhebung machbar erscheint.

Beim Vergleich der beiden Fragenteile zu Schichtarbeit im AeKo-Interview wurde eine hohe Korrelationen zwischen den Angaben im Kurzmodul (z.B. individuelle Schätzung der Dauer in Schichtarbeit)

und in der detaillierten Schichtbiographie beobachtet (Dauer in Schichtarbeit: Männer ICC 0,94 (95 % CI 0,93-0,95), Frauen ICC 0,96 (95 % CI 0,95-0,97)).

Auch hier zeigte sich, dass individuelle Einschätzungen der Dauer einer Tätigkeit niedriger ausfallen, als wenn diese anhand einer Biographie erhoben werden (Tabelle 4.3.2). Bei Nachtarbeit, einer noch spezifischeren Frage als Schichtarbeit, fällt die individuelle Schätzung möglicherweise noch gröber aus.

Weitere Analysen zur Übereinstimmung der Schichtarbeits-Angaben wurden bei der Jahrestagung der DGAUM 2015 in München vorgetragen. Ein entsprechendes Manuskript soll als Publikation eingereicht werden.

Tabelle 4.3.1: Vergleich der Angaben zu Schichtarbeit bis zur Baseline aus Baseline-Assessment und AeKo-Interview

	Baseline-Assessment			
	Männer (N = 703) ^a		Frauen (N = 514)	
AeKo-Interview	Niemals	Jemals	Niemals	Jemals
Niemals	435 (61,9 %)	70 (9,7 %)	404 (78,6 %)	31 (6,0 %)
Jemals	22 (3,1 %)	176 (25,0 %)	13 (2,5 %)	66 (12,8 %)
Agreement	86,9 %		91,4 %	
Kappa	0,70 (0,64-0,76)		0,70 (0,62-0,78)	
Dauer in Schichtarbeit bis Baseline (in Jahren)				
Baseline, MW (SD)*	11,1 (10,7)		10,4 (9,8)	
AeKo, MW (SD)	15,1 (12,0)		12,3 (10,1)	
ICC (95 % CI)**	0,73 (0,67-0,78)		0,63 (0,49-0,74)	
<i>*MW: Arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung, **ICC: Intra-Class-Korrelations-Koeffizient mit 95 % KI</i>				

Tabelle 4.3.2: Vergleich der Angaben zu Schichtarbeit im AeKo-Interview anhand von Kernfragen und über die Schichtarbeits-Biographie

	Männer (N = 1181)	Frauen (N = 1215)
Dauer in Schichtarbeit bis Follow-up (in Jahren)		
Kernfragen (individuelle Schätzung), MW (SD)*	17,1 (13,5)	13,2 (11,2)
Schichtbiographie (errechnet), MW (SD)	17,4 (13,4)	13,5 (11,2)
ICC (95 % CI)**	0,94 (0,93-0,95)	0,96 (0,94-0,97)
Dauer in Nachtarbeit bis Follow-up (in Jahren)		
Kernfragen (individuelle Schätzung), MW (SD)*	13,1 (12,4)	9,7 (10,0)
Schichtbiographie (errechnet), MW (SD)	16,4 (13,2)	11,9 (10,8)
ICC (95 % CI)**	0,80 (0,75-0,84)	0,90 (0,84-0,94)
<i>*MW: Arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung, **ICC: Intra-Class-Korrelations-Koeffizient mit 95 % KI</i>		

Häufigkeit von Schichtarbeit unter Teilnehmern der Heinz Nixdorf Recall Studie

Tabelle 4.3.3 beschreibt die Häufigkeit von Schichtarbeit unter den Teilnehmern der Heinz Nixdorf Recall Studie zum Zeitpunkt des Baseline-Assessments und des AeKo-Interviews. Der Anteil der jemals mindestens ein Jahr in Schichtarbeit tätigen männlichen Probanden liegt demnach zur Baseline bei 34,2 %, in der AeKo Untersuchung, also ca. 10 Jahre später, bei 38,9 %. Der Anteil liegt bei den Frauen erwartungsgemäß deutlich darunter (13,7 % zur Baseline und 16,2 % in der AeKo-Untersuchung). Etwa 10 % der Männer arbeiten für 5-10 Jahre in Schichtarbeit, bei den Frauen liegt dieser Anteil bei etwa der Hälfte (bei der AeKo-Befragung 4,8 %). Nur ein geringer Anteil der Teilnehmer ist aktuell in Schichtarbeit tätig, vermutlich, da eine Tätigkeit im Schichtdienst die Teilnahme an einer Studie erschwert. Insbesondere bei Nachtarbeitern ist dieser Anteil noch geringer (Aktuelle Tätigkeit in Nachtarbeit: Männer bei Baseline 2,6 %, bei AeKo 1,2 %; Frauen bei Baseline 0,9 % und 0,5 % bei AeKo). Zum Vergleich lag der Anteil aktuell in Schichtarbeit tätiger Teilnehmer bei der BIBB/BAuA Erwerbstätigen Befragung 2012 bei den Männern bei 14,2 %, bei den Frauen bei 10,4 % (BiBB/BAuA Erwerbstätigenbefragung 2012). Jedoch sind mehr als 50 % der Befragten unter 45 Jahre alt. Gerade in den jüngeren Altersgruppen ist mit einem höheren Anteil Schichtarbeitern zu rechnen. Sowohl in der Industrie als auch im Gesundheitswesen ist damit zu rechnen, dass mit wachsender Berufserfahrung und einem beruflichen Aufstieg auch eine seltenere Tätigkeit im Schichtsystem insbesondere in Nachtschichtarbeit zu rechnen ist.

Tabelle 4.3.3: Charakteristika der Schichtarbeits-Exposition bis zu den Zeitpunkt der Baseline-Erhebung (2000-2003), Zwischenuntersuchung (2006-2008) und AeKo Befragung (2011-2014)

	Baseline-Erhebung				AeKo Untersuchung			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Jemals in Schichtarbeit								
Nein	1143	(64.2)	1481	(85.8)	953	(58.9)	1296	(83.1)
Ja, aber weniger als 1 Jahr	28	(1.6)	9	(0.5)	35	(2.2)	11	(0.7)
Ja	609	(34.2)	236	(13.7)	630	(38.9)	253	(16.2)
Dauer in Schichtarbeit								
Niemals - <1 Jahr	1171	(66.1)	1490	(86.5)	988	(66.4)	1307	(86.6)
1-< 5 Jahre	141	(8.0)	67	(3.9)	107	(7.2)	54	(3.6)
5 - <15 Jahre	185	(10.5)	98	(5.7)	139	(9.4)	72	(4.8)
15 - <30 Jahre	151	(8.5)	48	(2.8)	120	(8.1)	47	(3.1)
30+ Jahre	123	(7.0)	20	(1.2)	133	(8.9)	29	(1.9)
Aktuell in Schichtarbeit								
Nein	2097	(95.3)	2262	(97.8)	1405	(97.6)	1470	(98.5)
Ja	103	(4.7)	52	(2.3)	35	(2.4)	23	(1.5)
Jemals in Nachtarbeit								
Nein	1279	(71.9)	1618	(93.7)	1067	(67.2)	1414	(92.4)
Ja, aber weniger als 1 Jahr	22	(1.2)	6	(0.4)	29	(1.8)	6	(0.4)
Ja	479	(26.9)	102	(5.9)	493	(31.0)	110	(7.2)
Dauer in Nachtarbeit								
Nein	1301	(73.4)	1624	(94.1)	1096	(73.9)	1420	(94.3)
< 5 Jahre	119	(6.7)	32	(1.9)	94	(6.3)	24	(1.6)
5 - <15 Jahre	149	(8.4)	45	(2.6)	121	(8.2)	34	(2.3)
15 - <30 Jahre	117	(6.6)	18	(1.0)	90	(6.1)	18	(1.2)
30+ Jahre	86	(4.9)	6	(0.4)	82	(5.5)	10	(0.7)
Aktuell in Nachtarbeit								
Nein	2143	(97.4)	2293	(99.1)	1423	(98.8)	1486	(99.5)
Ja	57	(2.6)	21	(0.9)	17	(1.2)	7	(0.5)

Analyse des gewünschten Schlafmittelpunkts und Schichtarbeit

Für die Analyse der circadianen Störungen wird häufig auch die innere Uhr des Menschen berücksichtigt, wobei als Maß für die innere Uhr der Chronotyp bestimmt wird. Im Jahr 2013 wurde ein Fragebogen für die Erhebung des Chronotyps bei Schichtarbeitern veröffentlicht (z.B. Juda et al. 2013), jedoch ist die Erhebung des Chronotyps meist umfangreich und bedarf bei Schichtarbeitern noch der Erhebung des Schlafverhaltens während der unterschiedlichen Schichten (z.B. bei Nachtarbeit). Die Bestimmung des Chronotyps wird oft unter Berechnung des Schlafmittelpunkts an freien Tagen unter Berücksichtigung des Schlafes, der durch ein Schlaf-Defizit an Werktagen angehäuft und an freien Tagen aufgeholt wird, durchgeführt. In der Heinz Nixdorf Recall Studie wurde hierfür der gewünschte Schlaf an freien Tagen erfragt. Die Verteilung der gewünschten Schlafmittelpunkte (GSMP) in AeKo für Männer und Frauen ist in Tabelle 4.3.4 dargestellt (mittlerer gewünschter Schlafmittelpunkt bei Männern und Frauen 3:30 Uhr). Roenneberg et al. untersuchten in umfangreichen Online-Erhebungen die Verteilung des Chronotyps und beobachteten, dass die Verteilung des Schlafmittelpunkts (MST, mean sleep time) mit dem Alter und Geschlecht assoziiert ist. Kinder und Jugendliche haben einen sehr frühen Schlafmittelpunkt, der sich bis zum frühen Erwachsenenalter immer weiter zu einem späteren Schlafmittelpunkt verschiebt. Ab ca. 30 Jahren liegen die MSTs wieder früher (Roenneberg et al. 2007). Da das Alter der Probanden in der AeKo Befragung jedoch mindestens 55 Jahre beträgt, war eine Analyse im Sinne des Vergleichs von frühen, intermediären oder späten Chronotypen nicht zielführend. Für die Analyse wurde deswegen eine Kategorisierung innerhalb von 5-Jahres-Altersgruppen anhand der Quartile vorgenommen.

Tabelle 4.3.4: Deskription des gewünschten Schlafmittelpunkts (Uhrzeit) in AeKo

	N	Median	MW	(STD)	Min	Q1	Q3	Max
Männer	1441	3:30	3:22	(46 min)	1:00	3:00	3:30	7:30
Frauen	1512	3:30	3:36	(44 min)	0:00	3:00	4:00	7:30

Die Verteilung des gewünschten altersadjustierten Schlafmittelpunkts bei Schichtarbeitern ist in Tabelle 4.3.5 dargestellt. Es zeigten sich keine großen Unterschiede in der Häufigkeit von Schichtarbeit in den Früh, Intermediär und Spät-Typen bei den Männern, wobei der Anteil von in jemals in Nachtschicht Tätigen mit 27,9 % bei den Spät-Typen leicht erhöht war.

Bei den Frauen liegt der Anteil von Schicht- und Nachtarbeitern bei Frühtypen am höchsten (Jemals Schichtarbeit: 17,9 % bei Frühtypen, 11,4 % bei Intermediärtypen und 12,5 % bei Spät-Typen, jemals Nachtarbeit: 8,2 % bei Frühtypen, 4,6 % bei Intermediärtypen und 6,3 % bei Spät-Typen).

Tabelle 4.3.5: Verteilung des gewünschten Schlafmittelpunkts nach in der AeKo Kohorte

	Altersadjustierter gewünschter Schlafmittelpunkt					
	Früh		Intermediär		Spät	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Männer	243	(16,9)	939	(65,2)	259	(18,0)
Schichtarbeit						
Niemals Schichtarbeit	152	(64,7)	624	(67,9)	168	(66,9)
Jemals Schichtarbeit	83	(35,3)	295	(32,1)	83	(33,1)
Nachtarbeit						
Niemals Nachtarbeit	176	(74,9)	691	(75,2)	181	(72,1)
Jemals Nachtarbeit	59	(25,1)	228	(24,8)	70	(27,9)
Frauen						
	207	(13,7)	1023	(67,8)	280	(18,5)
Schichtarbeit						
Niemals Schichtarbeit	161	(82,1)	870	(88,6)	238	(87,5)
Jemals Schichtarbeit	35	(17,9)	12	(11,4)	34	(12,5)
Nachtarbeit						
Niemals Schichtarbeit	180	(91,8)	937	(95,4)	255	(93,8)
Jemals Schichtarbeit	16	(8,2)	45	(4,6)	17	(6,3)

Assoziationen zwischen Schichtarbeit und Brustkrebs

Aufgrund der geringen Fallzahlen für Brustkrebs in der Gesamtkohorte und einem nur geringen Anteil von jemals Schichtarbeiterinnen (13,7 %) reduziert sich die Anzahl jemals in Schichtarbeit tätiger Brustkrebs-Fälle in der Kohorte auf 6 Frauen, was eine Interpretation der vorhandenen Daten schwierig macht. Tabelle 4.3.6 zeigt eine erste Analyse der Assoziationen zwischen Schichtarbeit und Brustkrebs. Eine aktuelle Studie einer schwedischen Kohorte an 13.656 Frauen zeigte bei den unter 60-Jährigen ein um 70 % erhöhtes Risiko für Brustkrebs nach langjähriger Nachtarbeit (Åkerstedt et al. 2015). Eine aktuelle chinesische Fall-Kontroll-Studie fand ein um 34 % erhöhtes Risiko bei Nachtarbeit (OR=1,34 95 % CI 1,05-1,72) (Wang et al. 2015). In einer australischen Studie wurde ein erhöhtes Risiko für häufigen circadianen Wechsel (phase shift) beobachtet (OR=1,22, 95 % CI=1,01-1,47) (Fritschi et al. 2013). Eine neuere Kohortenstudie aus Shanghai zeigte dagegen keine erhöhten Risiken für eine langjährige Nachtarbeitstätigkeit (HR= 0,88, 95 % CI 0,74-1,05 für >27 Jahre in Wechsel-schicht mit Nachtschicht) (Li et al. 2015).

Tabelle 4.3.6: Assoziation zwischen Schichtarbeit und Brustkrebs in der Heinz Nixdorf Recall Kohorte

Faktor	NE	E	HR ^a	(95 % KI)	HR ^b	(95 % KI)
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	1.417	51	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Schichtarbeit	228	6	0,75	(0,32-1,74)	0,68	(0,29-1,61)
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	1.417	51	1	Referenz	1	Referenz
1-<5 Jahre Schichtarbeit	66	1	0,44	(0,06-3,18)	0,40	(0,05-2,96)
5-<15 Jahre Schichtarbeit	94	3	0,91	(0,29-2,93)	0,91	(0,28-2,96)
15- <30 Jahre Schichtarbeit	47	1	0,58	(0,08-4,20)	0,47	(0,06-3,47)
30+ Jahre Schichtarbeit	18	1	1,51	(0,21-10,96)	1,34	(0,18-9,95)
Niemals, < 1 Jahr Nachtarbeit	1.544	56	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Nachtarbeit	101	1	0,28	(0,04-2,02)	0,25	(0,03-1,79)

1 NE: Nicht-Erkrankte, E: Erkrankte, HR: Hazard Ratio, 95 % KI: 95 % Konfidenz-Intervall,

^a Modellierung mit Alter bei Event,

^b Modellierung mit Alter bei Event, adjustiert nach Brustkrebs bei Mutter oder Schwester(n), Einnahme von HRT (nie oder weniger als 1 Jahr, 1- <10 Jahre, 10+ Jahre), Einnahme der Pille (nie oder weniger als 1 Jahr, 1- <10 Jahre, 10+ Jahre), Body-Mass-Index (<20, 20-<25, 25-<30, 30+ kg/m²), Kinderzahl, Alter bei Erstgeburt (keine Kinder, <25 Jahre, 25-<30 Jahre, 30-<35 Jahre, 35+ Jahre), schulische Bildung (≤10 Jahre, 11-13 Jahre, 14-17 Jahre, ≥18 Jahre).

Assoziationen zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs

Die Assoziationen zwischen Prostatakrebs und Schicht- bzw. Nachtarbeit sind in Tabelle 7 dargestellt. In AeKo beobachteten wir erhöhte Risikoschätzer für Prostatakrebs bei Schichtarbeitern, die noch höher ausfielen, wenn die Analyse auf Nachtarbeiter beschränkt wurde. Dabei erhöhte eine zusätzliche Adjustierung nach körperlicher Aktivität (Summenscore MET-Hours), Alkoholkonsum, Rauchstatus, Bildungsjahren und Höhe des Einkommens die Risikoschätzer. Die höchsten Risiken mit einem HR von über 5 wurden bei mehr als 30-jähriger Nachtarbeit beobachtet.

In einer spanischen Fall-Kontrollstudie ergab sich in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ein erhöhtes Prostatakrebsrisiko nach mehr als 28-jähriger Nachtschichttätigkeit (OR= 1,37; 95 % KI 1,05-1,81), wobei sich nur geringe Unterschiede zwischen rotierender und permanenter Nachtschichttätigkeit feststellen ließen. Tendenziell wurden höhere Risikoschätzer für hochgradige Tumoren beobachtet (Papantoniou et al. 2014). Die (AGES)-Kohorte aus Island zeigte erhöhte Prostatakrebs-Erkrankungsrisiken für Männer mit (Ein-)Schlafstörungen (HR um die 2), die sich bei fortgeschrittenen Krebsstadien auf HR= 3 erhöhten (Sigurdardottir et al. 2013).

In einer Kohorte von BASF-Arbeitern konnten Mei Yong und Co-Autoren im Vergleich zur externen Referenzpopulation des Landes Rheinland-Pfalz erhöhte Standardized Incidence Ratios (SIR) feststellen, die jedoch unabhängig von der Art der Schichttätigkeit waren (SIR=1,44 Nacht- vs. 1,51 Tagsschicht). Im internen Vergleich von Nacht- und Tagschichtarbeitern ergab sich kein Zusammenhang zwischen rotierender Nachtschichttätigkeit und einem Prostatakarzinom (Yong et al. 2014). Eine große, seit 1982 laufende US-Kohorte, die Cancer Prevention Study II, beobachtete keinen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und der Mortalität an Prostatakrebs. Eine kurze Schlafdauer war in den ersten 8 Jahren des Follow-up zwar positiv mit der Prostatakrebsmortalität assoziiert, jedoch war dieser Effekt in späteren Follow-ups nicht mehr zu beobachten (Gapstur et al. 2014).

In Kontrast zu unseren Ergebnissen war sowohl in der spanischen Fall-Kontrollstudie als auch der AGES-Kohorte mit Ausnahme des Alters kein weiterer Faktor (wie z.B. Bildungslevel, familiärer Prostatakrebs, körperliche Aktivität, BMI, Rauchen, Alkohol, Sonnenlichtexposition, täglicher Fleischkonsum u.a.) ein wichtiger Einflussfaktor auf die beobachteten Assoziationen. Der wichtige Einfluss verschiedener Confounder in unserer Analyse lässt weiterhin offen, ob Nachtarbeit der Haupteinflussfaktor auf die Prostatakrebsinzidenz ist oder ob sich die Zusammenhänge zumindest teilweise durch Änderungen des Lebensstils infolge Nachtarbeit erklären lassen (Nabe-Nielsen et al. 2011).

Tabelle 4.3.7: Assoziation zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs in der Heinz Nixdorf Recall Kohorte

Faktor	NE	E	HR ^a	(95 % KI)	HR ^b	(95 % KI)
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	1.118	38	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Schichtarbeit	563	38	2,0	(1,28-3,14)	2,31	(1,44-3,69)
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	1.118	38	1	Referenz	1	Referenz
1-<5 Jahre Schichtarbeit	128	10	2,44	(1,22-4,92)	2,65	(1,30-5,36)
5-<15 Jahre Schichtarbeit	174	9	1,54	(0,75-3,19)	1,72	(0,82-3,58)
15- <30 Jahre Schichtarbeit	144	5	1,13	(0,44-2,86)	1,35	(0,52-3,49)
30+ Jahre Schichtarbeit	108	14	3,27	(1,77-6,05)	4,34	(2,23-8,44)
Niemals, < 1 Jahr Nachtarbeit	1.241	44	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Nachtarbeit	440	32	2,01	(1,28-3,18)	2,31	(1,44-3,70)
Niemals, < 1 Jahr Nachtarbeit	1.241	44	1	Referenz	1	Referenz
1-<5 Jahre Nachtarbeit	109	7	1,84	(0,83-4,10)	1,96	(0,87-4,38)
5-<15 Jahre Nachtarbeit	139	8	1,55	(0,73-3,30)	1,78	(0,83-3,81)
15- <30 Jahre Nachtarbeit	112	4	1,08	(0,38-3,01)	1,31	(0,46-3,74)
30+ Jahre Nachtarbeit	72	13	4,42	(2,37-8,22)	5,67	(2,92-11,02)

1 NE: Nicht-Erkrankte, E: Erkrankte, HR: Hazard Ratio, 95 % KI: 95 % Konfidenz-Intervall,

^a Modellierung mit Alter bei Event, ^b Modellierung mit Alter bei Event, adjustiert nach physischer Aktivität (MET-hours), Alkohol in g pro Woche, Rauchen (Niemals, Ex-Raucher, Aktueller Raucher), schulische Bildung (≤13 Jahre, 14-17 Jahre, ≥18 Jahre) und Äquivalenzeinkommen (niedrig, mittel, hoch).

Der Einfluss des gewünschten Schlafmittelpunkts auf die Assoziationen zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs

Die Analyse stratifiziert nach gewünschtem Schlafmittelpunkt ist in Tabelle 4.3.8 dargestellt. Aufgrund zu kleiner Fallzahlen beschränken wir uns auf die Darstellung von jemals Schicht- bzw. Nachtarbeit und die Analyse der Dauer der Schichtarbeit. Wir konnten hierbei ausgeprägte erhöhte Risikoschätzer für ein Prostatakarzinom v.a. bei Früh-, aber auch Intermediärtypen beobachten. Eine mehr als 30-jährige Schichttätigkeit war unabhängig vom Schlafmittelpunkt mit stark erhöhten Risiken assoziiert.

Nur eine Studie berechnete bisher das Risiko für ein Prostatakarzinom stratifiziert nach dem Chronotyp. In Abweichung von unseren Ergebnisse wurden in dieser spanischen Fall-Kontrollstudie erhöhte Risiken sowohl für Abend- als auch Morgentypen beobachtet (Papantoniou et al. 2014).

Tabelle 4.3.8: Assoziation zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs nach gewünschtem Schlafmittelpunkt

Faktor	NE	E	HR ^a	(95 % KI)	HR ^b	(95 % KI)
Gewünschter Schlafmittelpunkt^c						
Früh	215	13	1,18	(0.63-2.19)	1,19	(0.63-2.22)
Intermediär	867	42	1		1	
Spät	240	8	0,65	(0.30-1.39)	0,71	(0.33-1.52)
Früh						
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	143	4	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Schichtarbeit	72	9	4,56	(1.40-14)	8,08	(2.17-30)
Früh						
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	143	4	1	Referenz	1	Referenz
1-<5 Jahre Schichtarbeit	20	3	6,03	(1.31-28)	8,57	(1.76-42)
5-<15 Jahre Schichtarbeit	20	1	1,80	(0.20-16)	3,16	(0.31-32)
15- <30 Jahre Schichtarbeit	14	3	8,07	(1.79-32)	11,27	(1.75-73)
30+ Jahre Schichtarbeit	18	2	3,70	(0.68-20)	12,94	(1.54-109)
Früh						
Niemals, < 1 Jahr Nachtarbeit	164	6	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Nachtarbeit	51	7	3,72	(1.25-11.10)	6,81	(1.79-26)
Intermediärer						
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	599	20	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Schichtarbeit	268	22	2,23	(1.22-4.09)	2,36	(1.26-4.44)
Intermediärer						
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	599	20	1	Referenz	1	Referenz
1-<5 Jahre Schichtarbeit	51	6	3,04	(1.22-7.61)	3,07	(1.20-7.81)
5-<15 Jahre Schichtarbeit	82	6	2,06	(0.82-5.13)	2,22	(0.88-5.63)
15- <30 Jahre Schichtarbeit	82	2	0,75	(0.18-3.21)	0,80	(0.18-3.45)
30+ Jahre Schichtarbeit	48	8	3,85	(1.69-8.76)	4,63	(1.89-11.0)
Intermediärer						
Niemals, < 1 Jahr Nachtarbeit	662	24	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Nachtarbeit	205	18	2,12	(1.15-3.91)	2,34	(1.24-4.42)

Spät						
Niemals, < 1 Jahr Schichtarbeit	161	5	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Schichtarbeit	79	3	1,29	(0.30-5.44)	1,46	(0.31-6.91)
Niemals, < 1 Jahr Nachtarbeit	174	5	1	Referenz	1	Referenz
Jemals mindestens 1 Jahr Nachtarbeit	66	3	1,63	(0.39-6.87)	1,58	(0.34-7.26)

1 NE: Nicht-Erkrankte, E: Erkrankte, HR: Hazard Ratio, 95 % KI: 95 % Konfidenz-Intervall,

^a Modell 1: Modellierung mit Alter nach Event

^b Modell 2: Modellierung mit Alter nach Event, adjustiert Summenscore MET-Hours, Alkohol in g pro Woche, Rauchen (Niemals, Ex-Raucher, Aktueller Raucher), schulische Bildung (≤ 13 Jahre, 14-17 Jahre, ≥ 18 Jahre) und Äquivalenzeinkommen (niedrig, mittel, hoch),

^c Gewünschter Schlafmittelpunkt nach Alter in 5-Jahres-Gruppen.

Assoziationen zwischen Schichtarbeit und kardiovaskulären Endpunkten und Gesamtmortalität

Die Kohortenbeschreibung zur Auswertung der Assoziation von Schichtarbeit auf das Gesamtüberleben und Herzinfarkt & Herztod sind in Tabelle 4.3.9 und 4.3.10 dargestellt. Hierbei wird zwischen der Gesamtkohorte, in der alle Probanden des Heinz Nixdorf Recall Studie mit Angaben zur Schichtarbeit inbegriffen sind und der Auswertekohorte unterschieden, in der die Probanden mit einer prävalenten Herzkreislauferkrankung ausgeschlossen sind. Insgesamt erhält man so ein Kollektiv von 1738 bzw. 1545 Männern und 1767 bzw. 1714 Frauen.

In Abbildung 4.3.1 ist das Gesamtüberleben stratifiziert nach Geschlecht und Schichtarbeit aufgetragen. Dort ist zu erkennen, dass zwar Frauen ein höheres Überleben haben, sich die beiden Geschlechter jedoch nicht durch die Exposition Schichtarbeit unterscheiden.

Dies ist ebenso in der Abbildung 4.3.2 und der Abbildung 4.3.3 erkennbar. Hier sind die Hazard Ratios (HR) der Cox Proportional Hazard Modelle aufgezeigt. Keines der Modelle zeigt ein signifikantes Risiko auf, dass Schichtarbeit die Gesamtmortalität oder Herzinfarkt bzw. Herztod beeinflusst. Auch eine Adjustierung auf das Alter bzw. die Framingham Risiko Variablen änderte nichts an den Schätzern.

Tabelle 4.3.9: Beschreibung Männer – Schichtarbeit

N (%)	GK	AK
Anzahl	1739 (49,60)	1545 (47,41)
Alter	59,84 ± 7,74	59,37 ± 7,69
Schichtarbeit	456 (26,22)	403 (26,08)
Keine Schichtarbeit	1283 (73,78)	1142 (73,92)
Schichtarbeit < 5 Jahre	123 (26,97)	104 (25,81)
Schichtarbeit 5 - <15 Jahre	159 (34,87)	142 (35,48)
Schichtarbeit 15 - <30 Jahre	98 (21,49)	91 (22,58)
Schichtarbeit über 30 Jahre	69 (15,13)	60 (14,89)
Herzinfarkt oder Herztod (N = 1739/1545)	147 (8,45)	101 (6,54)
Schichtarbeit	48 (32,65)	33 (32,67)
Keine Schichtarbeit	99 (67,35)	68 (67,33)
Gesamtmortalität (N = 1739/1545)	277 (15,93)	204 (13,20)
Schichtarbeit	72 (25,99)	47 (23,04)
Keine Schichtarbeit	205 (74,01)	157 (76,96)

Alter: Mittelwert ± SD [Jahre]

GK: Gesamtkohorte HNR mit Angabe zu Schicht-/Nachtarbeit

AK: Auswertungskohorte; HNR ohne Koronare Herzerkrankung zu Baseline

Tabelle 4.3.10: Beschreibung Frauen – Schichtarbeit

N (%)	GK	AK
Anzahl	1767 (50,40)	1714 (52,59)
Alter	59,68 ± 7,80	59,51 ± 7,78
Schichtarbeit	426 (24,11)	414 (24,15)
Keine Schichtarbeit	1341 (75,89)	1300 (75,85)
Schichtarbeit < 5 Jahre	122 (28,64)	120 (28,99)
Schichtarbeit 5 - <15 Jahre	124 (29,11)	120 (28,99)
Schichtarbeit 15 - <30 Jahre	101 (23,71)	97 (23,43)
Schichtarbeit über 30 Jahre	74 (17,37)	73 (17,63)
Herzinfarkt oder Herztod (N = 1767/1714)	44 (2,49)	39 (2,28)
Schichtarbeit	6 (13,64)	6 (15,38)
Keine Schichtarbeit	38 (86,36)	33 (84,62)
Gesamtmortalität (N = 1767/1714)	151 (8,55)	140 (8,17)
Schichtarbeit	39 (25,83)	37 (26,43)
Keine Schichtarbeit	112 (74,17)	103 (73,57)

Alter: Mittelwert ± SD [Jahre]

GK: Gesamtkohorte HNR mit Angabe zu Schicht-/Nachtarbeit

AK: Auswertungskohorte; HNR ohne Koronare Herzerkrankung zu Baseline

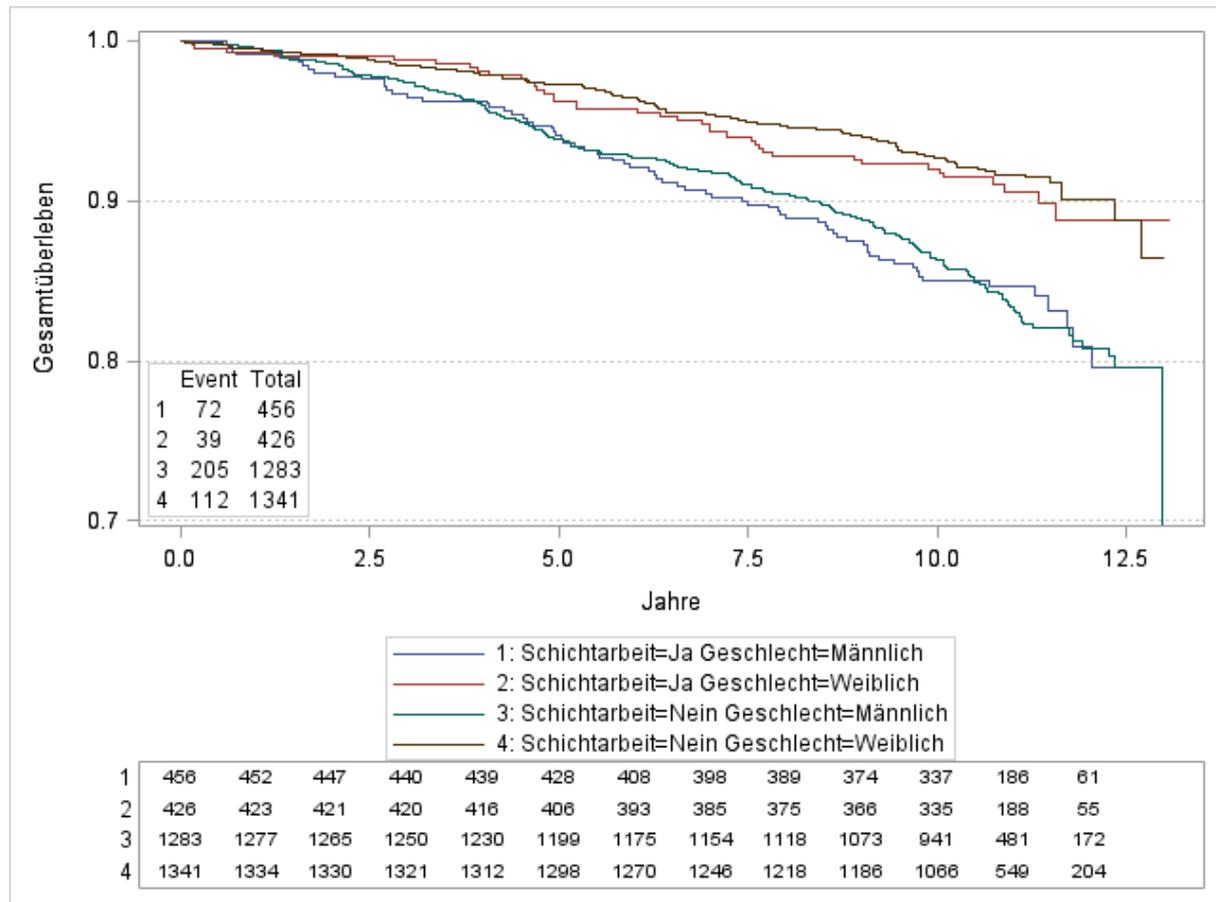


Abbildung 4.3.1: Überleben stratifiziert nach Geschlecht und Schichtarbeit

Tabelle 4.3.11: Einfluss Schichtarbeit auf Recall PEP und Gesamtmortalität (Hazard Ratios – HR) im kruden Modell stratifiziert nach Geschlecht und Dauer der Schichtarbeit

Event	Geschlecht		HR	95 %-CI	
Recall PEP	männlich	<5	1,658	0,853	3,22
		5-15	0,987	0,493	1,979
		15-30	1,259	0,603	2,627
		> 30	1,888	0,819	4,353
	weiblich	< 5	0,682	0,164	2,843
		5-15	1,327	0,47	3,747
		15-30	0	0	0
		> 30	0	0	0
Gesamtmortalität	männlich	< 5	0,934	0,583	1,494
		5-15	1,078	0,731	1,591
		15-30	0,614	0,35	1,078
		> 30	1,05	0,557	1,982
	weiblich	< 5	1,087	0,585	2,021
		5-15	1,308	0,736	2,323
		15-30	0,894	0,453	1,765
		> 30	1,193	0,524	2,715

Tabelle 4.3.12: Einfluss Schichtarbeit auf Recall PEP und Gesamtmortalität (Hazard Ratios – HR) im adjustierten Modell stratifiziert nach Geschlecht und Dauer der Schichtarbeit

Event	Geschlecht		HR	95 %-CI	
Recall PEP	männlich	<5	1,736	0,893	3,372
		5-15	0,983	0,49	1,969
		15-30	1,339	0,642	2,794
		> 30	1,963	0,85	4,533
	weiblich	<5	0,693	0,166	2,888
		5-15	1,314	0,465	3,71
		15-30	0	0	0
		> 30	0	0	0
Gesamtmortalität	männlich	<5	0,936	0,585	1,499
		5-15	1,089	0,738	1,607
		15-30	0,673	0,383s	1,182
		> 30	0,982	0,52	1,854
	weiblich	<5	1,094	0,589	2,034
		5-15	1,308	0,736	2,324
		15-30	0,948	0,48	1,873
		> 30	1,137	0,5	2,59

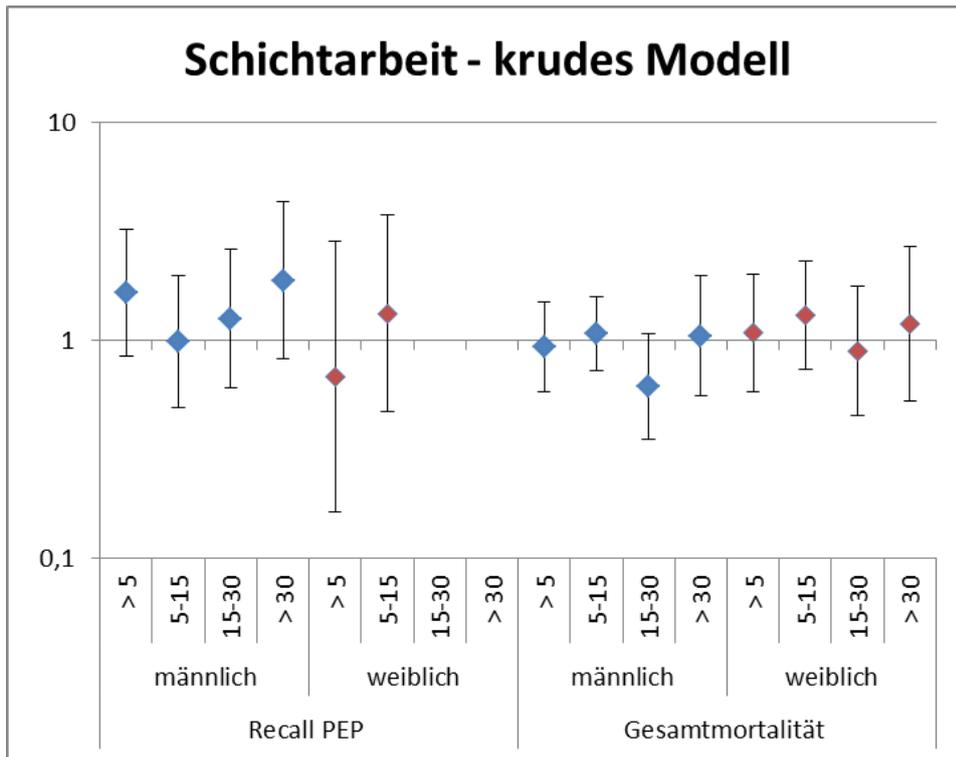


Abbildung 4.3.2: Einfluss Schichtarbeit auf Recall PEP und Gesamt mortalität (Hazard Ratios – HR) im kruden Modell stratifiziert nach Geschlecht und Dauer der Schichtarbeit

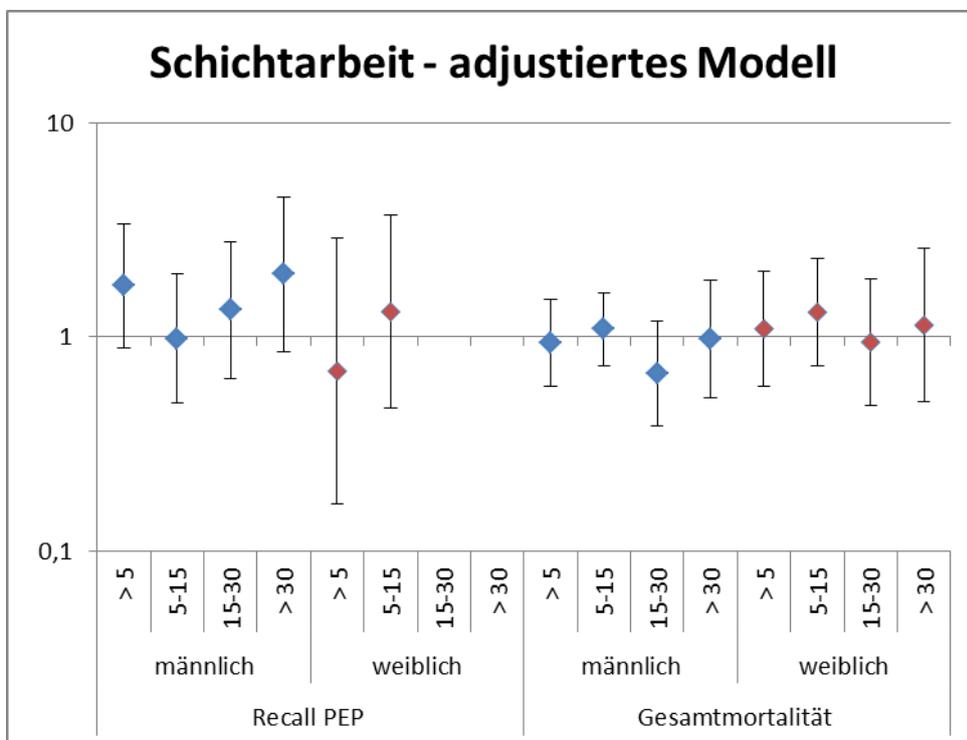


Abbildung 4.3.3: Einfluss Schichtarbeit auf Recall PEP und Gesamt mortalität (Hazard Ratios – HR) im adjustierten Modell stratifiziert nach Geschlecht und Dauer der Schichtarbeit

Literatur

Åkerstedt T, Knutsson A, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. *BMJ Open* 2015; 5:e008127

BiBB/BAuA: Grundausswertung der BIBB/BAuA-Erwerbstitigenbefragung 2012, Manner/Frauen in Vollzeit mit den Schwerpunkten Arbeitsbedingungen, Arbeitsbelastungen und gesundheitliche Beschwerden. Wittig P, Nollenheidt Ch., Brenscheidt S. Dortmund/Berlin/Dresden 2013.

Flynn-Evans EE, Mucci L, Stevens RG, Lockley SW. Shiftwork and prostate-specific antigen in the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(17):1292-7.

Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, Grundy A, Erren TC. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses* 2011; 77(3):430-6.

Fritschi L, Erren TC, Glass DC, Girschik J, Thomson AK, Saunders C, Boyle T, El-Zaemey S, Rogers P, Peters S, Slevin T, D'orsogna A, de Vocht F, Vermeulen R, Heyworth JS. The association between different night shiftwork factors and breast cancer: A case-control study. *Br J Cancer* 2013; 109(9): 2472-80.

Gapstur SM, Diver WR, Stevens VL, Carter BD, Teras LR, Jacobs EJ. Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Prev Med* 2014; 46(3 Suppl 1): S26-33.

Hansen J, Lassen CF. Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occup Environ Med* 2012; 69:551-556.

Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm ML, Ojajarvi A, Orsini N, Costa G, Neuvonen K. Response to letter to the editor, re: Ijaz S et al. Night-shift work and breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39:633-634.

Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm ML, Ojajarvi A, Orsini N, Costa G, Neuvonen K. Night-shift work and breast cancer-a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39:431-447

Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, Huang S, Chen J. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol* 2013; 37:197-206

Juda M, Vetter C, Roenneberg T. The Munich ChronoType Questionnaire for Shift-Workers (MCTQShift). *J Biol Rhythms* 2013; 28(2):141-51.

Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138:291-301

Marquie JC, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D. Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study. *Occup Environ Med* 2015; 72(4):258-64.

Nabe-Nielsen K, Quist HG, Garde AH, Aust B. Shiftwork and changes in health behaviors. *J Occup Environ Med* 2011; 53(12):1413-7

Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Burgos J, Gómez-Acebo I, Llorca J, Peiró R, Jimenez-Moleón JJ, Arredondo F, Tardón A, Pollán M, Kogevinas M. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer* 2014. doi: 10.1002/ijc.29400 [Epub ahead of print]

Papantoniou K, Pozo O, Espinosa A, Marcos J, Castaño-Vinyals G, Basagaña X, Juanola Pagès E, Mirabent J, Martín J, Such Faro P, Gascó Aparici A, Middleton B, Skene DJ, Kogevinas M. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(5):854-63

Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M: Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007 Dec;11(6):429-38

Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer E, Mucci LA. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(7):1002-11

Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Mucci LA, Fall K, Rider JR, Schernhammer E, Czeisler CA, Launer L, Harris T, Stampfer MJ, Gudnason V, Lockley SW. Sleep disruption among older men and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(5):872-9.

Sigurdardottir LG, Markt SC, Rider JR, Haneuse S, Fall K, Schernhammer ES, Tamimi RM, Flynn-Evans E, Batista JL, Launer L, Harris T, Aspelund T, Stampfer MJ, Gudnason V, Czeisler CA, Lockley SW, Valdimarsdottir UA, Mucci LA. Urinary melatonin levels, sleep disruption, and risk of prostate cancer in elderly men. *Eur Urol* 2015; 67(2):191-4.

Stevens RG. Circadian Disruption and Breast Cancer. From Melatonin and Clock Genes. *Epidemiology* 2005; 16(2): 254-8.

Stevens RG, Hansen J, Schernhammer ES, Davis S. Response to Ijaz et al. "Night-shift work and breast cancer-a systematic review and meta-analysis". *Scand J Work Environ Health* 2013; 39:631–632.

Stevens RG, Hansen J. Letter to the editor, re: night-shift work and risk of breast cancer (Kamdar et al., doi:10.1007/s10549-013-2433-1). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139:291–294

UNESCO Institute for Statistics. Microsoft Word - ISCED97_EN_v5.doc - isced97-en.pdf: UNESCO; 2006; <http://www.uis.unesco.org/Library/Documents/isced97-en.pdf>.

Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, Chan EYY, Yu ITS, Yang XR, Tse LA. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:2724–2732

Wang P, Ren FM, Lin Y, Su FX, Jia WH, Su XF, Tang LY, Ren ZF: Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer. *Sleep Medicine* 2015; 16:462-468

Yong M, Blettner M, Emrich K, Nasterlack M, Oberlinner C, Hammer GP. A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer among German male chemical workers. *Scand J Work Environ Health* 2014;40(5):502-10.

4.4 Mangan & Neurotoxizität

Ausgangslage und Fragestellung

Neurodegenerative Erkrankungen werden als wichtige Gruppe von Erkrankungen eingestuft, die auch durch berufliche Faktoren verursacht werden können (Pearce und Kromhout 2014). Dazu gehört insbesondere eine berufliche Exposition gegenüber Mangan (Mn). Mn kann in sehr hohen Konzentrationen Symptome hervorrufen, die einer Morbus Parkinson Erkrankung ähneln (Manganismus) (Olanow 2004). Charakteristisch für Morbus Parkinson sind ein asymmetrischer Tremor und eine Versteifung, während ein Tremor bei den historischen Fallbeispielen von Manganismus nicht beschrieben wurde. Weiterhin gelten Riechstörungen als ein frühes Symptom von Parkinson (Casjens et al. 2013). Weniger klar sind jedoch die Befunde bei vergleichsweise geringerer Mangan-Exposition.

In Deutschland ist eine hohe Zahl von Beschäftigten gegenüber Schweißrauch und dem darin enthaltenen Mn exponiert. Schweißen ist eine zentrale Anwendung in der industriellen Verarbeitung von Metalllegierungen und kann derzeit nicht durch andere Verfahren ersetzt werden. Bei Schweißern wurden neurotoxische Mn-Effekte meist nur mit Querschnittstudien untersucht und selten mit einer quantitativen Expositionsabschätzung verbunden. Ein ursprünglich nur dem Mn zugeschriebener Effekt bei russischen Schweißern (Ellingsen et al. 2008) wurde später teilweise durch Alkoholkonsum erklärt (Ellingsen et al. 2014). Weiterhin sind die üblichen Tests zur Feinmotorik und Kognition stark vom Bildungsstand abhängig (Anger et al. 2000). Daher sind Gruppenunterschiede in Querschnittstudien nur bedingt aussagekräftig.

Das Gehirn hat durch seinen hohen Energiebedarf eine Tendenz zur Metallakkumulation, insbesondere im Globus pallidus (Gaeta et al. 2005). Den höchsten „Eisengehalt“ hat die Substantia nigra (Snyder et al. 2009). Morbus Parkinson stellt die bedeutendste neurodegenerative Erkrankung dieser Hirnstrukturen dar. Der Eisengehalt der Substantia nigra verändert sich im Laufe der Parkinsonerkrankung (Zecca et al. 2005). Eisen (Fe) ist Hauptbestandteil von Schweißrauch und beeinflusst, insbesondere in hohen Konzentrationen, das Speichereisen Serum-Ferritin (Casjens et al. 2014). Aufgrund ihrer großen physikochemischen Ähnlichkeit konkurrieren Fe und Mn um die gleichen biologischen Transportsysteme (z.B. Transferrin und DMT1). Die Aufnahme und Organverteilung von Mn ist daher auch abhängig vom Eisenhaushalt. Personen mit Eisenmangel weisen eine höhere Manganbelastung im Blut auf (Kim et al. 2011; Meltzer et al. 2010; Oulhote et al. 2014). Für Deutschland liegen bislang noch keine bevölkerungsbezogenen Studien zur Assoziation von Mangan im Blut mit dem Eisenhaushalt vor.

Hier sollte in einer prospektiven Studie untersucht werden, ob eine frühere Tätigkeit als Schweißer oder in anderen Berufen mit möglicher Manganexposition mit Störungen der Feinmotorik, des Riechens oder der Kognition assoziiert ist. Der Einfluss von Bildung, Eisenhaushalt, Rauchen, Alkoholkonsum und weiteren Faktoren auf die Testergebnisse sollte untersucht werden. Weiterhin sollte die Assoziation zwischen Mangan im Blut und dem Eisenhaushalt ermittelt werden.

Material und Methoden

Studienpopulationen

Studienpopulation zur Analyse des Einflusses von Mn auf die Feinmotorik oder das Riechen sind Männer aus der Dritterhebung der Heinz Nixdorf Recall Studie. Für den Zusammenhang einer beruflichen Manganexposition mit kognitiven Leistungen wurden Daten aus der Zweiterhebung übermittelt. Diese werden separat dargestellt.

Für die Auswertung der Feinmotorik wurden 1251 Männer eingeschlossen. Ausschlussgründe waren

- fehlende Angaben zur Händigkeit (n=142)
- fehlende Werte bei der Motorischen Leistungsserie (n=87)
- Gicht (n=29)
- bekannter Morbus Parkinson (n=2)
- Demenz (n=5)

Davon wiesen 40 Probanden mehrere Ausschlussgründe auf.

Für die Auswertung des Riechens wurden 1385 Männer eingeschlossen. Ausschlussgründe waren

- fehlende Riechtestwerte (n=55)
- akuter Schnupfen oder Heuschnupfen (n=26)
- kein oder ein stark eingeschränkter Geruchssinn durch Vorerkrankungen (n=6)
- bekannter Morbus Parkinson (n=2)
- Demenz (n=5)

Dabei wiesen fünf Probanden mehrere Ausschlussgründe auf.

Exposure Assessment

Zur Charakterisierung der Exposition wurden betrachtet:

- eine Beschäftigung in Berufen mit möglicher Exposition gegenüber Mn
- die Konzentration von Mn im Blut in Proben aus der Baseline-Untersuchung
- eine Abschätzung der beruflichen kumulativen Exposition gegenüber Mn

Insgesamt haben im Feinmotorik-Kollektiv 25 Männer jemals als Schweißer gearbeitet, weitere 181 Männer haben Schweißarbeiten in anderen Berufen ausgeführt. In sonstigen Berufen mit einer möglichen Manganexposition (Stahlerzeugung, Batterieherstellung und Galvanik) haben 108 Männer gearbeitet. Nur drei Frauen haben jemals geschweißt. Wir haben daher die Auswertung zur Neurotoxizität von Mangan anhand von Berufsangaben auf Männer beschränkt. Zusätzlich haben wir Berufe erfasst, die ein besonderes manuelles Geschick erfordern, z.B. Zahntechniker und Uhrmacher (siehe Anlage).

Bestimmung von Mangan im Blut und Assoziation mit dem Eisenhaushalt

Die quantitative Bestimmung von Mangan im Vollblut (MnB) erfolgte (ebenso wie für Chrom Cr, Nickel Ni, Cadmium Cd und Blei Pb) mittels ICP-MS. Um Kontaminationen zu vermeiden, wurde ausschließlich mit Kunststoffmaterialien gearbeitet. Diese wurden neben den verwendeten Reagenzien auch auf mögliche Verunreinigungen getestet.

Die tiefgefrorenen Proben (N=4.555) aus der Baselineuntersuchung wurden bei Raumtemperatur aufgetaut. Zur Probenvorbereitung wurden 400 µL Vollblut 1:12,5 unter Zugabe von 0,5 % Ammoniumhydroxidlösung und 0,2 % Triton-X Lösung (100 µL) verdünnt. Als interner Standard wurde Rhodium verwendet.

Die Analyse erfolgte mittels 7700 ICP-MS (Agilent Technologies, Ort) im He-Modus (Fluss: 5 mL/min) unter Einsatz einer Kollisionszelle, um Interferenzen auszuschließen. Als Skimmer- und Sample-Cone wurden Pt-Cones verwendet (Agilent Technologies). Die Analyse erfolgte im Modus General Purpose.

Die Konzentrationen der jeweiligen Elemente wurden mithilfe einer 8-Punkt-Kalibrierung in Vollblut bestimmt. Die Bestimmungsgrenze (LOQ) lag für Mn bei 2,0 µg/L. Alle Mn-Konzentrationen lagen über der Bestimmungsgrenze.

Zur Qualitätssicherung wurde externes Kontrollmaterial von RECIPE (ClinChek Whole Blood Level lyophil. for Trace Elements I und II, REF 8840, LOT 227) und SERONORM (Trace Elements Whole Blood Level I und II, LOT 1103129) verwendet.

Abbildung 4.4.1 zeigt die Verteilung von MnB zur Baseline für die Probanden, deren Feinmotorik in der Dritterhebung ermittelt wurde. Der Medianwert beträgt für Männer 8.23 µg/L, das 95. Perzentil 13.12 µg/L. Zwei weibliche Probanden haben stark erhöhte Werte (über 40 µg/L). Eine Störung der Ausscheidung von Mn ist bei Personen mit Leberschäden bekannt (Spahr et al. 1996). Beide Probandinnen haben hohe Werte des Leberenzym GGT.

In Tabelle 4.4.1 und Abbildung 4.4.2 ist die leicht inverse Assoziation mit dem Eisenhaushalt bzw. Serum-Ferritin (SF) zur Baseline dargestellt (Spearman-Korrelationskoeffizient für Männer r_s -0.17 (95 % CI -0.22; -0.11). Diese Befunde belegen die auch in anderen Surveys gefundene negative Beziehung zwischen Mn- und Fe-Haushalt (z.B. in Korea (Kim et al. 2011)).

Abbildung 4.4.3 zeigt die Mediane der MnB-Konzentrationen bei Männern und Frauen gruppiert nach dem Alter der Probanden zur Baseline. Dabei liegen in allen Altersgruppen höhere MnB-Werte bei den Frauen vor. Bei beiden Geschlechtern zeigt sich keine Assoziation zwischen MnB und dem Alter (Spearman-Korrelationskoeffizient (95 % CI): für Männer: r_s = -0.004 (-0.06; 0.05), für Frauen r_s = -0.03 (-0.09; 0.02).

Tabelle 4.4.1: Mangan im Blut (MnB) nach Status des Eisenhaushalts zur Baselineuntersuchung in Männern und Frauen mit Daten zu feinmotorischen Tests

	Männer			Frauen		
	N	%	MnB [$\mu\text{g/L}$] Median (IQR)	n	%	MnB [$\mu\text{g/L}$] Median (IQR)
Insgesamt	1141	100.00	8.22 (6.75, 9.80)	1162	100.00	8.90 (7.27, 11.06)
Anämie Hb [g/dL] < 13 (m), <12 (w)	22	1.93	10.61 (7.64, 11.86)	41	3.53	11.38 (7.80, 15.90)
Normal	990	86.77	8.26 (6.77, 9.82)	1079	92.86	8.87 (7.29, 10.99)
Hohe Eisenspeicher SF [$\mu\text{g/L}$] \geq 400 (m), \geq 300 (w)	129	11.31	7.70 (6.01, 9.18)	42	3.61	7.67 (6.77, 10.41)

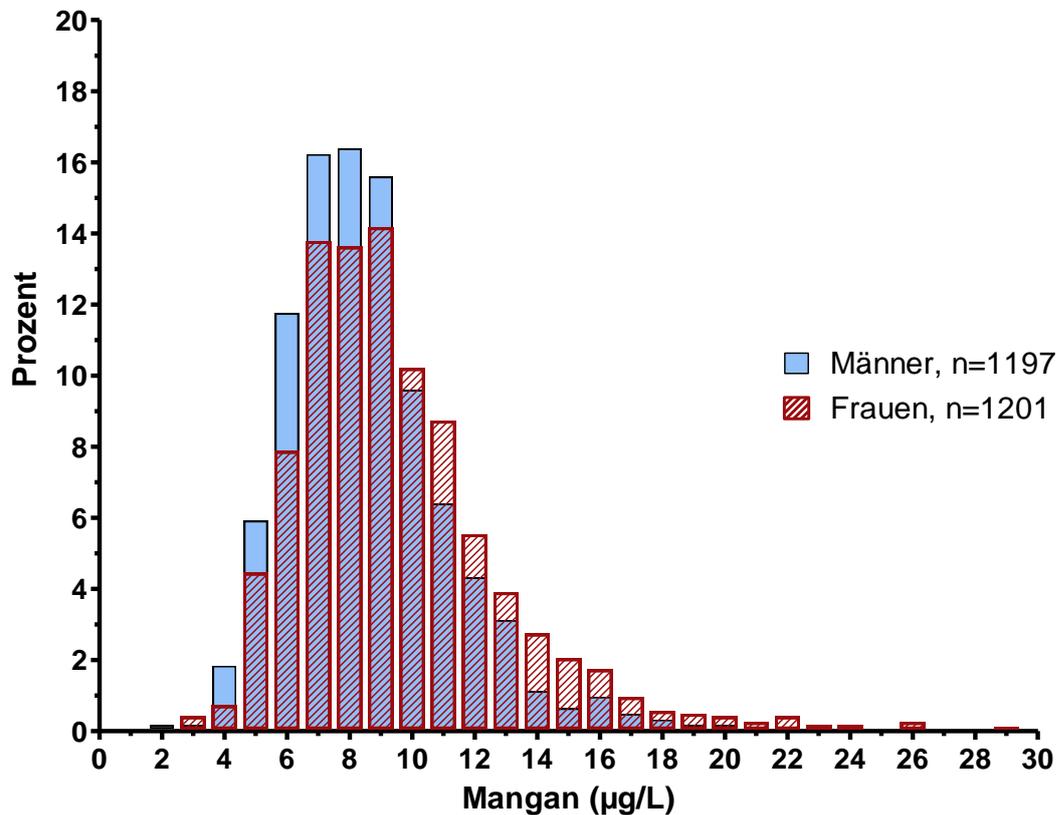


Abbildung 4.4.1: Verteilung von Mangan im Blut zur Baseline bei Männern und Frauen mit einer Untersuchung der Feinmotorik in der Dritterhebung

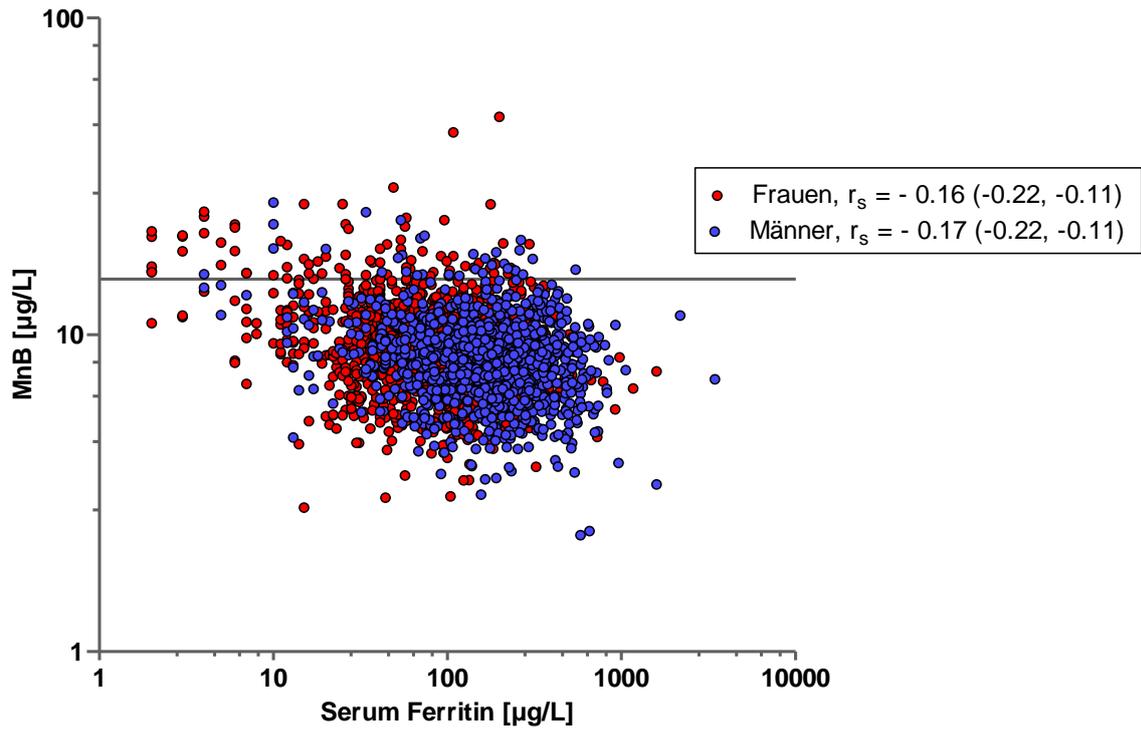


Abbildung 4.4.2: Assoziation von Serum-Ferritin und Mangan im Blut zur Baseline

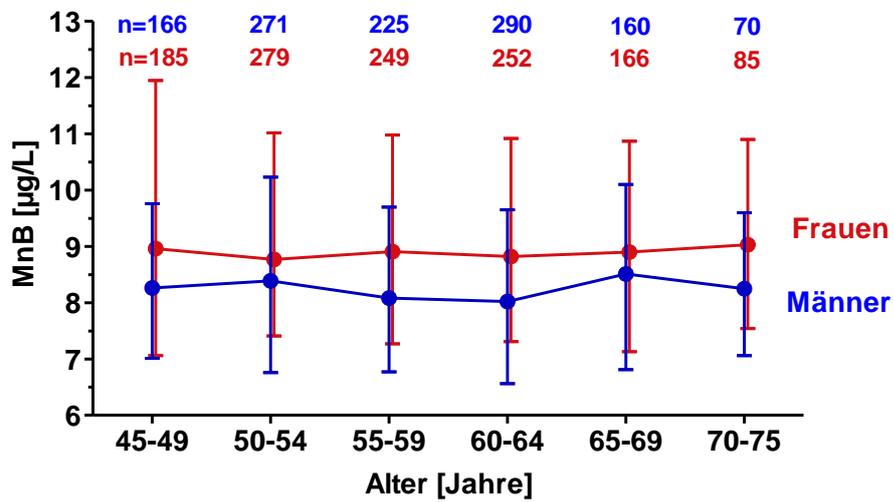


Abbildung 4.4.3: Mediane und Interquartilsbereich von Mangan im Blut [µg/L] unter Berücksichtigung des Alters (in Jahren) und des Geschlechts.

Abschätzung der beruflichen Manganexposition

In dem Zusatzfragebogen „Modul Metallberufe“ wurde in der Dritterhebung der HNR-Kohorte erfasst, ob ein Proband jemals Schweißarbeiten in seinem Berufsleben ausgeführt, jemals in der Metallerzeugung (Stahl- und Hüttenwerke, Gießereien) oder in sonstigen Berufen (Galvanik und Batterieherstellung) tätig war, die gegenüber Mangan exponieren können. Zu diesen Tätigkeiten wurden die jeweiligen Beschäftigungszeiten erfasst. Die kumulative Manganexposition eines Probanden ergibt sich aus der abgeschätzten Konzentration in einem Kalenderjahr in solchen Tätigkeiten, aufsummiert über Jahre der ausgeübten Tätigkeiten.

Für Schweißer oder gelegentliches Schweißen wurde in der Studie WELDOX ein Modell zur Abhängigkeit der Konzentration von Mn von den Schweißverfahren entwickelt (Pesch et al. 2012). Das Modell wurde mit den Daten aus der Expositionsdatenbank MEGA („Messdaten zur Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz“, Gabriel et al. 2000) validiert. Aufgrund des größeren Datensatzes von MEGA und dem Fehlen detaillierter Angaben über den Arbeitsplatz, die in WELDOX z.B. durch Fotos dokumentiert wurden, wird hier das MEGA-Modell benutzt.

Für die Expositionsabschätzung wurden 2.112 personengetragene Messwerte in der einatembaren Partikelfraktion aus dem Zeitraum von 2000 bis 2011 verwendet. Dadurch kann die Exposition gegenüber alveolengängigen Partikeln etwas überschätzt werden. Alle Mangankonzentrationen wurden mit dem Probennahmegerät PAS GSP 3.5 gesammelt. Die einzelnen Messwerte wurden anhand umfangreicher Freitextangaben aus MEGA den Tätigkeitsangaben aus dem Zusatzfragebogen der HNR-Kohorte zugeordnet. Die Schätzung der mittleren Expositionshöhen für diese Tätigkeiten erfolgte durch die log-transformierten Mangankonzentrationen unter Berücksichtigung von Zeitpunkt und Dauer der Messung. Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden entsprechend der Verteilung der messbaren Konzentrationen multipel imputiert (Lotz et al. 2013).

Tabelle 4.4.2 Determinanten der Exposition gegenüber Mangan beim Schweißen (MEGA, 2000-2011)

Parameter		N	Exp(β)	95 % KI	P-Wert
	Intercept	2.112	400	74-2173	
Schweißverfahren	Lichtbogenhandschweißen	116	1		
	Metallschutzgasschweißen mit Massivdraht	660	2,79	2,01-3,85	<0,0001
	Metallschutzgasschweißen mit Fülldraht	47	2,88	1,66-4,98	0,0002
	Wolfram-Inertgasschweißen	285	0,22	0,15-0,31	<0,0001
	Widerstandschweißen	55	0,04	0,02-0,08	<0,0001
	Gasschweißen	823	2,80	2,02-3,85	<0,0001
	Brennschneiden	14	7,08	2,86-17,5	<0,0001
	Plasmaschweißen	14	0,11	0,04-0,31	<0,0001
	Andere	98	0,35	0,22-0,55	<0,0001
Werkstoff	Unlegierter Stahl/ Baustahl	1.752	1		
	Edelstahl	351	0,59	0,48-0,74	<0,0001
	Sonstige	9	0,60	0,20-1,77	0,3555
Mangangehalt	<5 %	2.055	1		
	≥5 %	57	2,19	1,39-3,45	0,0007
Jahr der Messung	Medianzentriert	2.112	0,98	0,96-1,01	0,8873
Probennahmendauer	[h], logarithmiert	2.112	0,60	0,42-0,84	0,0034

Tabelle 4.4.2 beschreibt das für Schweißer verwendete statistische Modell, um die Exposition gegenüber Mn abzuschätzen. Die meisten Mangankonzentrationen lagen für Gas- (N=823) und Metallschutzgasschweißen mit Massivdraht (N=660) vor. Schweißen mit Edelstahl war im Vergleich zum Schweißen mit unlegiertem Stahl mit einer niedrigeren Manganexposition assoziiert. Enthielt die Elektrode (oder beim Schweißen ohne Elektrode der Basiswerkstoff) $\geq 5\%$ Mangan, so erhöhte sich die Belastung um den entsprechenden Faktor 2,19. Es konnte kein Zeittrend der Exposition im Messzeitraum (2000-2011) festgestellt werden. Mit zunehmender Probennahmedauer sank die Mangankonzentration.

Tabelle 4.4.3 Modellbasierte Abschätzungen der mittleren Expositionshöhe und 95 %- Konfidenzintervalle an Mangan für eine zweistündige Messung im Jahr 2008 nach Schweißverfahren und verwendetem Werkstoff (MEGA, 2000-2011)

Parameter		Mangan [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	
		Mittlere Expositionshöhe	95 % KI
Schweißverfahren	Lichtbogenhandschweißen	32	24-43
	Metallschutzgasschweißen mit Massivdraht	88	78-100
	Metallschutzgasschweißen mit Fülldraht	106	66-170
	Wolfram-Inertgasschweißen	7	6-9
	Widerstandsschweißen	1	1-2
	Gasschweißen	89	79-100
	Brennschneiden	225	95-533
	Plasmaschweißen	3	1-9
	Andere	11	8-15
Werkstoff	Unlegierter Stahl/Baustahl	51	47-56
	Edelstahl	30	25-37
	Aluminium	0.1	-
	Mangan-Legierungen	112	71-177

Tabelle 4.4.3 zeigt die modellbasierten Abschätzungen der mittleren Expositionshöhe gegenüber Mn aufgrund der im Durchschnitt zweistündigen Messungen. Die Belastung gegenüber Mn variiert stark zwischen den einzelnen Schweißverfahren. Hohe mittlere Mangankonzentrationen traten insbesondere beim Brennschneiden ($225 \mu\text{g}/\text{m}^3$), Metallschutzgasschweißen (mit Fülldraht $106 \mu\text{g}/\text{m}^3$; mit Massivdraht $88 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und Gasschweißen ($89 \mu\text{g}/\text{m}^3$) auf. Dagegen lagen im Vergleich geringe Expositionen bei Tätigkeiten wie Widerstands-, Plasma- und Wolfram-Inertgas-Schweißen vor (alle $<10 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Es sind keine Mn-Messungen für Aluminiumschweißer vorhanden. Nach Expertenrating und anderen Quellen (s.u.) wurde die mittlere Belastung auf $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ festgesetzt.

Zu beachten ist, dass die Expositionsabschätzung auf durchschnittlich 2h-Messungen beruht. Eine Hochrechnung auf eine Schichtbelastung ist nicht erfolgt. Messungen in den Niederlanden ergaben eine durchschnittliche Brenndauer des Schweißgerätes von etwa 20 % während einer 8-Stunden-Schicht. Im Vergleich zu Deutschland lagen die 8h-Messungen für Schweißrauch in den Niederlanden entsprechend niedriger als in MEGA (persönliche Mitteilung auf einem Arbeitstreffen am 29.01.2015 in Nieuwegein, NL).

Für die Berechnung der mittleren Manganexposition in der Metallerzeugung und Metallbearbeitung wurde die CEHD (*Chemical Exposure Health Database der Occupational Safety & Health Administration [OSHA]*) aus den USA im Messzeitraum von 1984 bis 2013 verwendet (<https://www.osha.gov/opengov/healthsamples.html>). **Tabellen 4.4.4a** und **4.4.4b** zeigen die Mediane der personengetragenen Manganmessungen, zugeordnet den Tätigkeiten des Zusatzfragebogens der HNR-Kohorte, entsprechend der Industriebezeichnungen (SIC-Codes). Hohe mittlere Mangankonzentrationen wurden in Gießereien ($44 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und beim Löten ($48 \mu\text{g}/\text{m}^3$) gemessen, aber auch in sonstigen Metallberufen, die nicht näher zugeordnet werden konnten.

Tabelle 4.4.4a Exposition gegenüber Mn in der Metallerzeugung (CEHD, 1984-2013)

Metallerzeugung	Industriebezeichnung (SIC)	N	Median [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]
Stahlwerk	Steel mills	1.057	11,5
Aluminiumhütte	Aluminum foundries	710	0,1
Gießerei	Steel foundries	1.021	44,1
Herstellen von Legierungen	Keine Zuordnung	-	-
Walzerei/Walzwerk	Rolling mill machinery	11	5,7
Andere	Fabricated metal products	1.369	42

Tabelle 4.4.4b Exposition gegenüber Mn in sonstigen Industriebereichen (CEHD, 1984-2013)

Metallbearbeitung	Industriebezeichnung (SIC)	N	Median [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]
Batterieherstellung	Primary batteries, dry and wet	40	0
Galvanik/Oberflächenbehandlung	Electroplating, plating, polishing, anodizing, coloring	1.076	0
Löten	Brazing	239	48
Andere	Metalworking, not elsewhere classified	37	57

Zur Berechnung der lebenslangen Manganbelastung wurde für jede Beschäftigungsphase eines Berufs des Zusatzfragebogens das Produkt aus der mittleren Expositionshöhe, der Dauer der Beschäftigung und der Häufigkeit der Tätigkeitsausübung bestimmt. Dabei wurde ein Faktor von 0,1 für „manchmal schweißen“ und von 0,25 für „regelmäßig schweißen“ in anderen Berufen angesetzt, im Vergleich zur Tätigkeit als Schweißer („als Schweißer gearbeitet“). Wurde bei der Metallerzeugung oder Metallbearbeitung Mangan zugesetzt, so wurde die mittlere Expositionshöhe verdoppelt. Die kumulative Belastung berechnet sich schließlich aus der Summe der Exposition in allen Berufsphasen.

Insgesamt waren 427 männliche Probanden in der HNR-Kohorte aus der Dritterhebung gegenüber Mangan exponiert (349 für die Auswertung der Feinmotorik, 378 für die Auswertung des Riechens). Die mittlere kumulierte Manganexposition betrug $288 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ (Median), das 25. Perzentil $53 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ und das 75. Perzentil $980 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$. Abbildung 4.4.4 zeigt die Dichtefunktion der Verteilung der kumulierten Manganexposition.

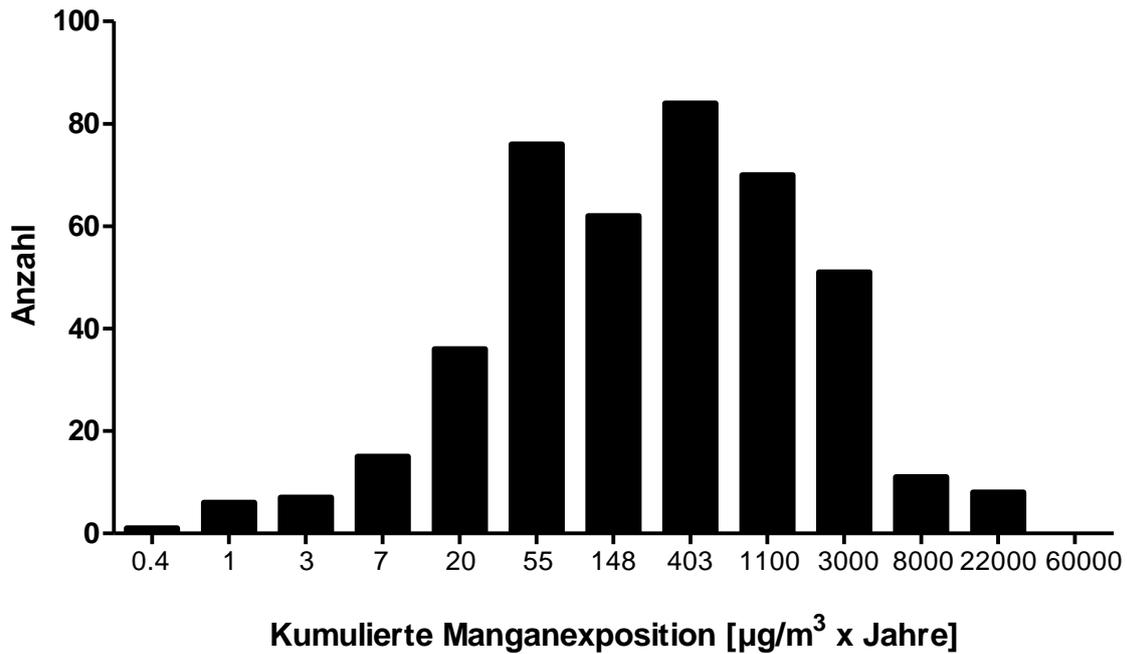


Abbildung 4.4.4 Verteilung der kumulierten Manganexposition in der HNR-Kohorte

Untersuchung der Feinmotorik

Die Untersuchung der Feinmotorik erfolgte mit der Motorischen Leistungsserie (MLS) von Schuhfried (**Abbildung 4.4.5**). Mit diesem Gerät wurden beide Hände getestet und die Händigkeit dokumentiert. Bei der Ausführung wurde die Kurzform der MLS von Sturm und Büssing verwendet. Folgende Aufgaben wurden durchgeführt:

Tapping (Treffer bzw. hits [H]): In 32 Sekunden soll mit dem Stift so oft wie möglich eine Platte (40 x 40 mm) berührt werden. Der Test misst die Handgelenk-Finger-Fertigkeit.

Linienziehen (Fehlerzahl/errors [E], Fehlerdauer/duration of error [DE] und Gesamtdauer/total time [TT]):

Eine kurvenreiche Linie soll möglichst ohne Berührung der Wände oder des Bodens so schnell wie möglich mit dem Stift durchlaufen werden. Dabei soll die Präzision der Arm-Hand-Bewegungen erfasst werden.

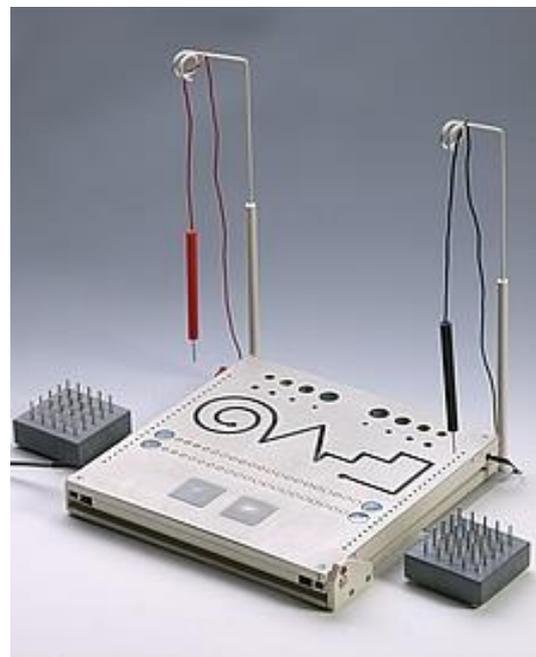


Abbildung 4.4.5: MLS-Arbeitsplatte

Aiming („Zielen“) (Fehlerzahl, Fehlerdauer, Gesamtdauer bzw. E, DE, TT): Bei diesem Test sollen 20 Kreise mit einem Durchmesser von 5 mm, die im Abstand von 4 mm in einer Reihe angeordnet sind, mit dem Stift möglichst schnell nacheinander berührt werden. Die Platte soll nicht getroffen werden. Dabei werden kleinräumige Zielbewegungen geprüft, bei denen die Auge-Hand-Koordination wichtig ist.

Steadiness („Ruhig halten“) (Fehlerzahl und Fehlerdauer bzw. E, DE): Ein Stift soll in einem Loch mit 5,8 mm Durchmesser möglichst ruhig 32 Sekunden lang gehalten werden, ohne die Seitenwände oder den Boden zu berühren. Dabei die Fähigkeit geprüft werden, eine präzise Arm- und Handstellung beizubehalten.

Für die vier Untersuchungen wurden insgesamt 18 Testergebnisse pro Person dokumentiert. Wir unterscheiden zwischen dominanter (9 Variablen) und nicht dominanter Hand (9 korrespondierende Variablen).

Untersuchung des Riechvermögens

Zum Test der olfaktorischen Dysfunktion wurden 12 Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel) verwendet. Mit Multiple Choice-Karten wurde der vermutete Geruch aus vier Optionen gewählt. Die Gerüche sind:

	Stick 1	Stick 2	Stick 3	Stick 4	Stick 5	Stick 6
Richtiger Geruch	Orange	Schuhleder	Zimt	Pfefferminz	Banane	Zitrone
Alternative 1	Brombeere	Rauch	Honig	Schnittlauch	Kokos	Grapefruit
Alternative 2	Erdbeere	Klebstoff	Vanille	Fichte	Walnuss	Apfel
Alternative 3	Ananas	Gras	Schokolade	Zwiebel	Kirsche	Pfirsich
	Stick 7	Stick 8	Stick 9	Stick 10	Stick 11	Stick 12
Richtiger Geruch	Lakritz	Kaffee	Gewürznelke	Ananas	Rose	Fisch
Alternative 1	Gummi	Zigarette	Pfeffer	Pfirsich	Kamille	Brot
Alternative 2	Kaugummi	Wein	Zimt	Pflaume	Himbeere	Käse
Alternative 3	Kekse	Kerzenrauch	Senf	Birne	Kirsche	Schinken

Der Versuchsleiter trägt während des Tests geruchslose Baumwollhandschuhe. Für jeden Patienten werden die Handschuhe gewechselt. Dem Probanden wird der geöffnete Stift für 3-4 sec im Abstand von 2 cm mittig vor beide Nasenlöcher gehalten (Stift wird danach sofort verschlossen). Der Abstand zwischen den einzelnen Darbietungen sollte ca. 30 Sekunden betragen. Der Vorgang wiederholt sich für alle Stifte. Es darf nicht zweimal derselbe Stift getestet werden. Die Testung sollte in einem ruhigen, gut belüfteten Raum erfolgen.

Originalvariable ist die Zahl der richtigen Antworten. Sekundärvariable ist das Riechvermögen gruppiert nach

- Anosmie, falls weniger als 7 Gerüche identifiziert werden
- Hyposmie, wenn 7-9 Gerüche erkannt werden
- Normosmie, wenn mehr als 10 Gerüche identifiziert werden

Statistische Auswertung

Die Verteilung kontinuierlicher Messgrößen wird mit Median und Interquartilsbereich (IQR) dargestellt. Korrelationen werden als Spearman's Rangkorrelationskoeffizient berechnet (r_s). Gruppenunterschiede wurden mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test geprüft.

Die Messgrößen zur Feinmotorik und Riechen wurden eingehend deskriptiv ausgewertet (Häufigkeitskompendium, Tabellen 4.4.7 und 4.4.24). Hierbei wurden alle Messgrößen nach wichtigen potenziellen Einflussgrößen stratifiziert. Als Expositionsangaben wurden betrachtet:

- Berufe mit Mn-Exposition
- Mangan im Blut zur Baseline
- die abgeschätzte lebenslange Manganexposition.

Als potenzielle Confounder und Effektmodifikatoren wurden folgende Variablen untersucht:

- Alter
- Rauchstatus (durch eventuelle Assoziation von Neuromelanin und Nikotin)
- Höchste berufliche Bildung
- Lebergesundheit (GGT > 75 U/L)
- Medikamente, die die Aufmerksamkeit beeinträchtigen können
- Eisenstatus (Anämie, normal, erhöhte Eisenspeicher)
- Poisson-Regressions-Modelle wurden angewendet, um einen Einfluss der Exposition auf die Fehler oder Treffer der Feinmotoriktests zu ermitteln. Die Poisson-Regression beschreibt ein generalisiertes lineares Modell und ist eine Methodik zur Modellierung von Zähldaten. Die erklärenden Variablen haben hierbei einen multiplikativen Einfluss auf den Erwartungswert der Zielvariablen. Die Regressionskoeffizienten werden mithilfe des Maximum Likelihood Verfahrens geschätzt. Für den Fall, dass die Varianz der Zielvariablen größer ist als ihr Erwartungswert, wird eine sogenannte Überdispersions-Korrektur durchgeführt.
- Die Ergebnisse des Riechtests wurden mit Regressionsmodellen ausgewertet. Für den Einfluss von Mangan auf das Riechverhalten als kategorielle Variable (Anosmie, Hyposmie, Normosmie) wurden Proportional Odds Ratios geschätzt. Das Verfahren wird bei Casjens et al. erläutert (Casjens et al. 2013).
- Um den Einfluss der Bildung einzuschränken, wurden die Analysen zusätzlich nur unter Männern durchgeführt, deren letzter Beruf ein „blue-collar job“ war.

Ergebnisse

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 4.4.5 zeigt die soziodemographischen Merkmale und ausgewählte Lebensstilfaktoren der Studiengruppen im Kollektiv zur Feinmotorik. Tabelle 4.4.6 zeigt die Verteilung von Mangan im Blut und Serum-Ferritin mit Median und Interquartilsbereich zur Baseline nach Berufsgruppe sowie die berufliche kumulative Manganexposition beim Schweißen.

Tabelle 4.4.5 Charakterisierung der Studiengruppen

	Schweißer	Gelegenheits- schweißer	Sonstige Mangan- exponierte	Berufe mit manuellem Geschick	Blue-collar als letzter Beruf	Sonstige Probanden
N	25	181	108	117	243	571
Alter (Jahre)						
Median	69	69	71	70	69	67
< 65	4 (32.6 %)	59 (32.6 %)	36 (33.3 %)	40 (34.2 %)	78 (32.1 %)	224 (39.2 %)
65 bis <75	17 (68.0 %)	86 (47.5 %)	39 (36.1 %)	46 (39.3 %)	108 (44.4 %)	233 (40.8 %)
≥75	4 (16.0 %)	36 (19.9 %)	33 (30.6 %)	31 (26.5 %)	57 (23.5 %)	114 (20.0 %)
Ausbildung						
Keine	1 (4.0 %)	4 (2.2 %)	8 (7.5 %)	5 (4.3 %)	19 (7.9 %)	11 (1.9 %)
Lehre/Berufsschule	15 (60.0 %)	110 (60.8 %)	52 (48.6 %)	39 (33.3 %)	140 (57.9 %)	212 (57.9 %)
Fachschule	8 (32.0 %)	51 (28.2 %)	28 (26.2 %)	35 (29.9 %)	60 (24.8 %)	91 (15.9 %)
+Fachhoch- u. Hochschule	1 (4.0 %)	16 (8.8 %)	19 (17.8 %)	38 (32.5 %)	23 (9.5 %)	257 (45.0 %)
Rauchstatus						
Nichtraucher	13 (52.0 %)	46 (25.4 %)	25 (23.2 %)	42 (35.9 %)	67 (27.6 %)	176 (30.8 %)
Ex-Raucher	10 (40.0 %)	104 (57.5 %)	69 (63.9 %)	64 (54.7 %)	140 (57.6 %)	310 (54.3 %)
Aktueller Raucher	2 (8.0 %)	31 (17.2 %)	14 (13.0 %)	11 (9.4 %)	36 (14.8 %)	85 (14.9 %)
GGT [U/l]						
GGT < 30 (Median)	12 (52.2 %)	78 (43.3 %)	54 (50.5 %)	65 (56.0 %)	130 (53.9 %)	261 (46.0 %)
30 ≤ GGT < 75 (P90)	11 (47.8 %)	76 (42.2 %)	36 (33.6 %)	45 (38.8 %)	92 (38.2 %)	248 (43.7 %)
GGT ≥ 75	0 (0.0 %)	26 (14.4 %)	17 (15.9 %)	6 (5.2 %)	19 (7.8 %)	59 (10.4 %)

Tabelle 4.4.6 Mangan im Blut und Serum-Ferritin zur Baseline nach Berufsgruppen sowie die berufliche kumulative Manganexposition beim Schweißen (Median und IQR)

Berufsgruppe	N	Mangan im Blut [µg/L]	Serum-Ferritin [mg/L]	Kumulative Mn-Exposition [µg/m ³ ×yrs]
Insgesamt				
Alle Männer	1251	8.23 [6.76, 9.82]	181.0 [103.0, 280.0]	-
Jemals Schweißer	25	8.58 [6.99, 9.28]	248.0 [145.0, 358.0]	5704.94 [1923.10, 18242.86]
Jemals gelegentlich geschweißt	181	8.17 [6.89,10.06]	194.0 [96.0, 315.0]	309.11 [68.65, 999.86]
Jemals andere Berufe mit möglicher Mangan-Exposition	108	8.34 [6.85,10.25]	158.0 [94.0, 291.5]	326.85 [67.41, 782.00]
Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	117	8.03 [6.72, 9.87]	183.0 [111.0, 310.0]	0
Sonstige blue-collar Berufe (letzter Job)	243	8.45 [6.71, 9.83]	198.5 [118.5, 285.0]	0
Andere Berufe	571	8.05 [6.72, 9.73]	172.0 [101.0, 260.0]	0
Beruflich aktiv zum Baseline				
Alle Männer	790	8.20 [6.75, 9.73]	180.0 [107.0, 282.0]	-
Jemals Schweißer	14	8.37 [5.95, 9.63]	245.5 [145.0, 398.0]	3683.49 [1229.90, 18242.86]
Jemals gelegentlich geschweißt	108	8.22 [6.85,10.12]	190.0 [96.0, 318.0]	311.34 [67.39, 1003.13]
Jemals andere Berufe mit möglicher Mangan-Exposition	56	8.34 [6.82, 9.69]	142.0 [95.0, 341.0]	171.00 [57.25, 570.00]
Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	73	8.09 [6.95, 9.87]	173.0 [102.0, 306.0]	0
Sonstige blue-collar Berufe (letzter Job)	137	8.54 [7.16, 9.74]	220.0 [120.0, 311.0]	0
Andere Berufe	400	8.03 [6.68, 9.66]	171.0 [107.0, 255.0]	0

In AeKo wurde erstmals systematisch in der deutschen Allgemeinbevölkerung Mangan im Blut in einer großen Studienpopulation bestimmt. Der Median betrug bei Männern 8.23 µg/L. In den USA wurde MnB erstmals in dem Survey NHANES von 2011-2012 bestimmt (Oulhote et al. 2014). Danach haben erwachsene, einschließlich ältere (69-80 Jahre) Männer der ethnisch gemischten US-Bevölkerung eine höhere mittlere Blutkonzentration von rund 10 µg/L. Das 95. Perzentil über alle Altersgruppen betrug in den USA 15 µg/L. In einer Studie mit über 240 aktiven Schweißern in Deutschland wurde ebenfalls eine mittlere Manganexposition von 10 µg/L im Blut ermittelt (Pesch et al. 2012). Es zeigte sich in der WELDOX-Schweißer-Studie eine signifikante, wenn auch schwache und eher nichtlineare Assoziation von MnB mit der Exposition gegenüber Mn im Schweißrauch. Mn ist als essentielles Metall biologisch gut reguliert, wie auch Eisen (Casjens et al. 2014).

In AeKo waren 25 Männer jemals Schweißer, davon waren 14 noch zur Baseline beruflich aktiv. Ihre Konzentrationen an MnB (8.58 [6.99, 9.28]) und Serum-Ferritin (248 [145, 358]) waren insgesamt am höchsten, gefolgt von Personen, deren letzter Beruf Arbeiter („blue-collar“) war. Bezüglich der Be-

rufsgruppen, der Ausbildung, des Raucherstatus und der GGT-Werte zeigten sich beim nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede bei Mangan im Blut (Abbildung 4.4.6). Es kann vermutet werden, dass Personen mit erhöhtem MnB ($> 15 \mu\text{g/L}$) möglicherweise eine Leberschädigung oder eine genetisch gestörte Homöostase haben könnten. Von 35 Männern mit $\text{MnB} > 15 \mu\text{g/L}$ haben 31 % einen erhöhten GGT-Wert (außerhalb des Normbereiches).

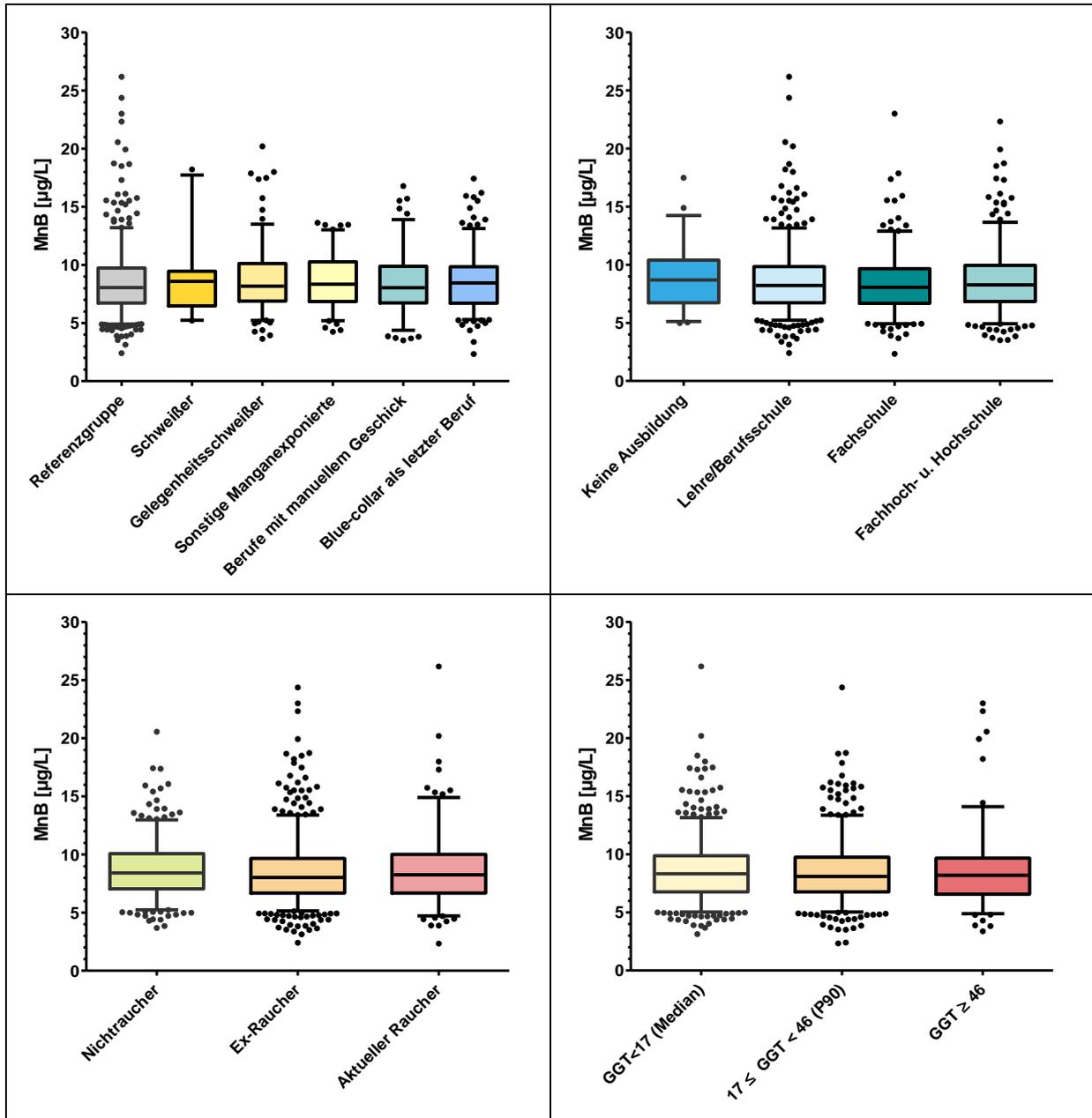


Abbildung 4.4.6: Mangan im Blut nach Beruf, Ausbildung, Rauchstatus und GGT [U/L] (Baseline-Werte, Männer, Teilkollektiv der Analyse der Feinmotorik)

Abbildung 4.4.7 zeigt die Verteilung von Serum-Ferritin in diesem Kollektiv. Männer mit höheren GGT-Konzentrationen haben signifikant höhere Serum-Ferritinwerte (Kruskal-Wallis-Test, $p < 0.01$). Auch in einer Analyse des Eisenhaushalts von Schweißern war GGT ein starker Einflussfaktor auf die Serum-Ferritinkonzentration (Casjens et al. 2014). Die Vergleiche nach Rauchstatus und Beruf zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede.

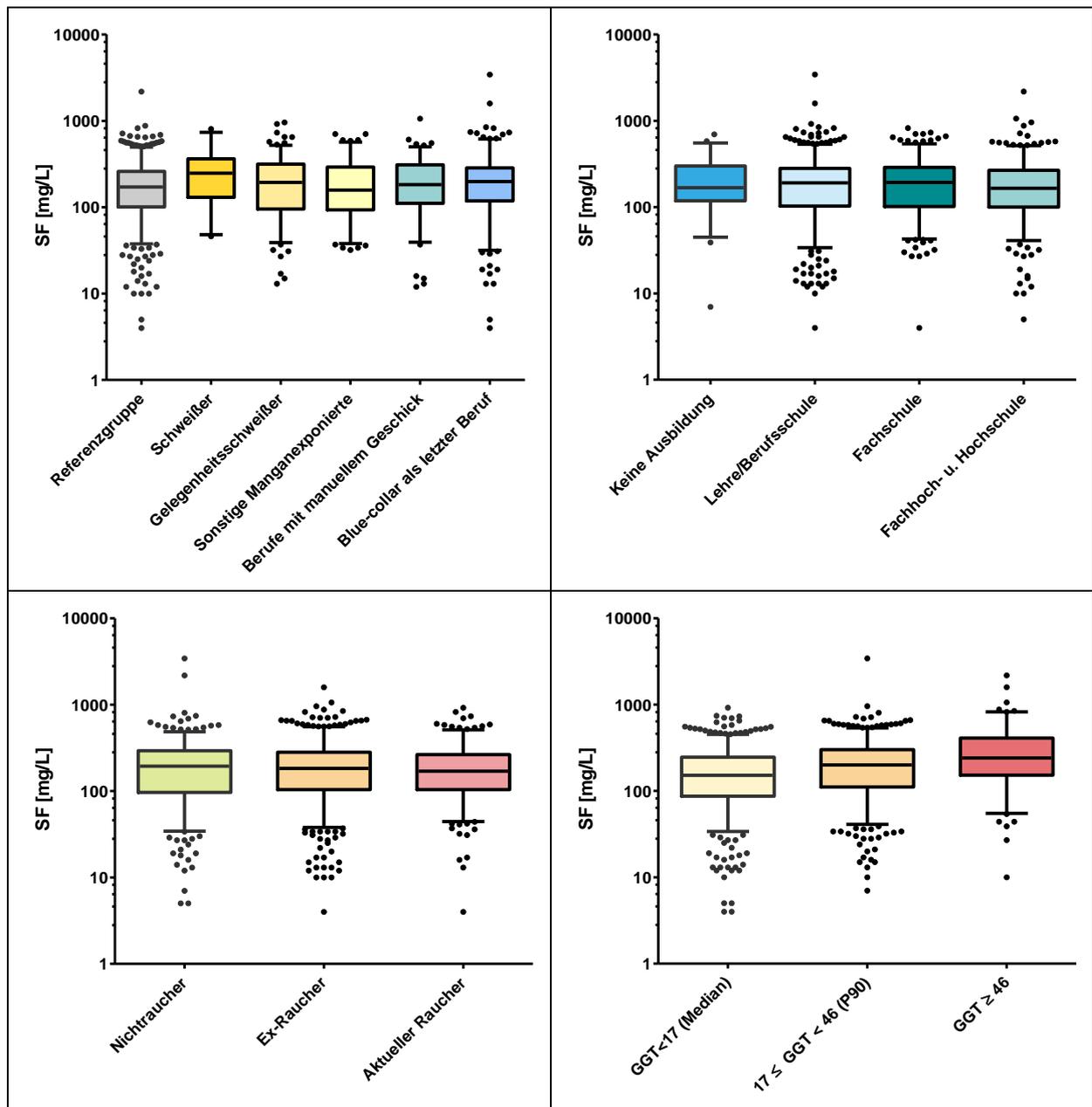


Abbildung 4.4.7: Serum-Ferritin nach Beruf, Ausbildung, Rauchstatus und GGT [U/L] (Baseline, Männer)

Tabelle 4.4.8 gibt eine Übersicht über potenzielle Determinanten von MnB zur Baseline in dieser Studienpopulation (Männer mit MLS-Daten). Die Parameter sind Schätzer aus einem Regressionsmodell. Es besteht ein signifikanter negativer Einfluss von Serum-Ferritin, Eisen im Blut und Alkoholkonsum nach Selbstangabe auf die Mangankonzentration. Das Alter hat in diesem älteren Kollektiv keinen erkennbaren Einfluss.

Tabelle 4.4.7 Korrelationen zwischen MnB, SF, Fe, GGT, reinem Alkohol und Alter.

Spearman's Korrelationskoeffizient r_s [95 % KI]					
	SF [$\mu\text{g/L}$]	Fe [$\mu\text{g/dL}$]	GGT [U/L]	Reinalkohol [g/Woche]	Alter [Jahre]
MnB [$\mu\text{g/L}$]	-0.17 [-0.22, -0.11]	-0.13 [-0.19, -0.08]	-0.02 [-0.07, 0.04]	-0.13 [-0.18, -0.07]	-0.00 [-0.06, 0.05]
SF [$\mu\text{g/L}$]		0.16 [0.11, 0.22]	0.24 [0.19, 0.30]	0.16 [0.10, 0.21]	-0.02 [-0.08, 0.03]
Fe [$\mu\text{g/dL}$]			0.07 [0.02, 0.13]	0.09 [0.03, 0.14]	0.05 [-0.01, 0.10]
GGT [U/L]				0.21 [0.15, 0.26]	-0.05 [-0.10, 0.01]
Reinalkohol					-0.11 [-0.17, -0.06]

Tabelle 4.4.8 Potenzielle Determinanten der Konzentration von Mn im Blut ($\mu\text{g/L}$)

Variable	Parameter- schätzer	95 % Konfidenzgrenzen		p-Wert
Intercept	10.430	9.075	11.785	<0.001
Alter (Jahr)	-0.003	-0.025	0.019	0.789
Serum-Ferritin [$\mu\text{g/L}$]	-0.002	-0.002	-0.001	<0.001
Fe [$\mu\text{g/dL}$]	-0.012	-0.017	-0.007	<0.001
Reinalkohol [g/Woche]	-0.002	-0.003	-0.001	0.006

Tabelle 4.4.9: Übersicht über die Testergebnisse der Motorischen Leistungsserie (Männer, Dritterhebung)

Manganexposition

	Alter		korrekte Gerüche		Line tracing				Steadiness		Tapping		Aiming	
	N		E	DE	TT	E	DE	H	E	DE	TT			
Beruf														
Jemals Schweißer	25	69	10	23 (32)	2.41 (3.51)	33.81 (29.59)	9 (9)	0.96 (0.60)	177 (158)	6 (5)	0.30 (0.24)	24.62 (19.14)		
Jemals Schweißarbeiten in anderen Berufen	181	69	9	29 (32)	3.07 (3.73)	27.88 (26.46)	13 (12)	0.85 (0.89)	181 (161)	2 (4)	0.13 (0.21)	17.77 (15.49)		
Jemals andere Berufe mit möglicher Mangan Exposition	108	71	9	30 (33)	3.32 (3.70)	29.92 (28.91)	11 (14)	0.81 (1.11)	188 (168)	2 (6)	0.09 (0.26)	23.27 (18.61)		
Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	117	70	9	29 (33)	3.12 (3.81)	28.35 (27.68)	10 (13)	0.64 (1.05)	182 (160)	1 (6)	0.08 (0.34)	17.48 (16.70)		
Sonstige blue-collar Berufe (letzter Job)	243	69	9	30 (33)	3.39 (4.01)	26.40 (25.20)	14 (14)	1.27 (1.02)	185 (163)	3 (5)	0.16 (0.26)	18.08 (17.41)		
Andere Berufe	571	67	9	29 (32)	3.08 (3.81)	26.81 (27.11)	14 (15)	0.99 (1.17)	187 (169)	2 (5)	0.08 (0.21)	16.58 (15.22)		
MnB (µg/L)														
< 7.2 (1. Terzil)	390	68	9	29 (33)	3.21 (3.93)	26.80 (26.87)	13 (14)	0.93 (1.02)	185 (167)	2 (5)	0.10 (0.24)	17.57 (15.42)		
≥ 7.2 - < 10 (2. Terzil)	531	69	9	29 (32)	3.02 (3.78)	26.51 (26.15)	14 (13)	1.02 (1.11)	184 (164)	2 (5)	0.10 (0.26)	17.12 (15.89)		
≥ 10 - 15 (BAR)	241	69	9	29 (32)	3.14 (3.76)	29.45 (28.48)	12 (13)	0.85 (1.04)	187 (166)	2 (5)	0.10 (0.23)	17.44 (17.50)		
≥ 15	35	66	10	28 (34)	3.50 (4.40)	29.33 (26.58)	10 (15)	0.62 (1.16)	182 (163)	5 (4)	0.31 (0.14)	19.30 (19.14)		
Kumulierte Mn-Exposition (µg/m³ * years)														
= 0	902	68	9	29 (32)	3.16 (3.86)	26.89 (26.54)	14 (14)	1.05 (1.15)	185 (166)	2 (5)	0.10 (0.25)	17.12 (15.89)		
>0 – 52.2 (P25)	88	68	9	29 (33)	3.21 (3.73)	28.78 (28.81)	11 (13)	0.73 (0.81)	186 (166)	1 (4)	0.06 (0.16)	17.77 (17.10)		
> 52.2 – 288 (Median)	87	67	9	28 (30)	3.03 (3.78)	27.31 (26.15)	8 (12)	0.65 (0.98)	191 (168)	2 (5)	0.09 (0.22)	18.09 (16.70)		
>288 – 1001 (P75)	87	70	9	29 (32)	3.02 (3.63)	29.45 (29.78)	11 (12)	1.09 (0.76)	184 (161)	3 (4)	0.10 (0.20)	19.20 (17.06)		
> 1001	87	70	9	30 (34)	3.20 (4.00)	28.11 (26.95)	13 (12)	0.85 (0.95)	177 (160)	3 (5)	0.17 (0.24)	20.87 (16.02)		

Soziodemographische Variablen und potenzielle Confounder (Fortsetzung Tabelle 4.4.9)

Kognitive Testvariablen (Fortsetzung Tabelle 4.4.9)

	Alter		korrekte Gerüche		Linienziehen		Steadiness		Tapping		Aiming		
	N		E		E	DE	TT	E	DE	H	E	DE	TT
Eisenhaushalt													
Anämie (Hb<13 g/dL)	73	72	9	31 (35)		3.50 (4.62)		25.66 (26.95)		16	(21)		1.44
Normal	721	68	9	29 (32)		3.09 (3.73)		27.33 (26.80)		12	(13)		0.87
Hohe Eisenspeicher (SF≥400 µg/l)	80	68	9	31 (34)		3.16 (3.83)		27.08 (26.79)		14	(14)		1.10
	N		E	DE	TT	E	DE	H	E	DE	TT		
Wortliste 1 (Kurzzeitgedächtnis)													
< 5 (Median)	333	72	9	32 (35)	3.79 (4.41)	27.91 (26.14)	17 (17)	1.46 (1.46)	178 (160)	3 (6)	0.13 (0.36)	18.60 (17.48)	
5 bis < 7 (P90)	720	68	9	28 (32)	3.00 (3.70)	26.98 (27.12)	12 (13)	0.83 (0.96)	186 (167)	2 (5)	0.08 (0.22)	17.17 (15.82)	
≥ 7	27	64	10	26 (28)	2.25 (3.29)	34.92 (30.06)	7 (12)	0.49 (0.83)	186 (170)	4 (6)	0.29 (0.25)	15.78 (15.24)	
Wortliste 2 (Mittelfristiges Behalten)													
< 3 (Median)	394	71	9	30 (34)	3.51 (4.16)	27.36 (26.93)	14 (15)	1.22 (1.14)	180 (163)	2 (6)	0.13 (0.31)	17.95 (17.06)	
3 bis < 5 (P90)	542	68	9	29 (31)	3.06 (3.87)	27.28 (26.44)	13 (14)	0.93 (1.12)	186 (167)	2 (5)	0.09 (0.23)	17.42 (15.98)	
≥ 5	120	64	10	24 (30)	2.35 (3.35)	27.58 (29.22)	10 (8)	0.65 (0.64)	189 (170)	2 (4)	0.08 (0.18)	14.95 (14.89)	
Anzahl korrekter Tiere innerhalb von 60 Sekunden													
< 23 (Median)	584	70	9	30 (33)	3.48 (4.00)	27.08 (25.76)	14 (15)	1.11 (1.21)	181 (161)	2 (6)	0.12 (0.26)	18.12 (17.20)	
23 bis < 32 (P90)	515	67	9	28 (32)	2.90 (3.68)	27.50 (27.17)	14 (13)	0.98 (1.04)	187 (168)	2 (5)	0.10 (0.22)	16.58 (15.43)	
≥ 32	100	65	10	27 (31)	2.83 (3.72)	28.54 (29.77)	8 (9)	0.49 (0.75)	196 (178)	2 (3)	0.05 (0.17)	15.45 (14.33)	
Zeit [sec] vom Start- bis Endpunkt in einem Labyrinth													
< 41 (Median)	603	64	9	27 (31)	2.65 (3.39)	27.09 (27.11)	9 (10)	0.67 (0.82)	190 (171)	2 (4)	0.08 (0.19)	15.89 (14.64)	
41 bis < 84 (P90)	508	71	9	31 (34)	3.66 (4.34)	27.32 (26.62)	17 (16)	1.39 (1.33)	181 (160)	2 (5)	0.10 (0.26)	17.89 (16.46)	
≥ 84	122	73	9	32 (35)	3.99 (4.35)	27.36 (25.94)	16 (20)	1.35 (1.89)	178 (161)	5 (6)	0.22 (0.31)	22.33 (19.09)	

Uhrentest (kleine Werte besser)													
1 (Median)	840	68	9	28 (32)	2.94 (3.72)	27.14 (26.95)	12 (13)	0.86 (1.02)	186 (167)	2 (5)	0.09 (0.21)	16.84 (15.43)	
>1 bis ≤ 3 (P90)	385	70	9	30 (33)	3.54 (4.08)	27.60 (26.91)	16 (15)	1.30 (1.15)	182 (164)	3 (6)	0.13 (0.26)	17.79 (17.11)	
> 3	10	68	9	30 (36)	4.66 (5.86)	28.04 (23.65)	9 (21)	2.30 (3.40)	165 (144)	2 (11)	0.39 (1.05)	24.13 (44.32)	

Ergebnisse der feinmotorischen Untersuchungen

Tabelle 4.4.9 zeigt die Ergebnisse zur Feinmotorik nach Exposition und potenziellen Confoundern sowie im Zusammenhang mit dem Riechtest und kognitiven Tests. Dargestellt sind die Mediane beziehungsweise beim Aiming die 95. Perzentile für die dominante und nichtdominante Hand (nicht-dominant in Klammern). Folgende Abkürzungen wurden eingetragen: E= Fehler, DE= Fehlerdauer, TT= Gesamtdauer, H= Anzahl Treffer.

Schweißer haben eine trainiertere dominante Hand und erzielen bessere Ergebnisse beim Linienziehen (obwohl sie dazu länger brauchen) und im Ruhighalten. Sie sind jedoch langsamer im Tapping und machen mehr Fehler beim Aiming. Personen, die nur gelegentlich schweißen oder in anderen Settings arbeiten, bei denen eine Manganexposition möglich ist, fallen in der deskriptiven Darstellung nicht erkennbar auf.

Männer mit hohem Mangan im Blut (über dem BAR-Wert von 15 µg/L) zeigen etwas schlechtere Ergebnisse beim Tapping und Aiming für die dominante Hand. Dafür sind sie beim Linienziehen und Ruhighalten etwas besser, obwohl langsamer.

Personen mit einer hohen kumulativen Manganexposition (über 1 mg/m³ x Jahre) sind etwas schlechter beim Tapping und Linienziehen.

Das Alter hat einen großen Einfluss auf die feinmotorische Leistung. Der Zusammenhang zwischen den Fehlern beim Ruhighalten und den Treffern beim Tapping ist in Abbildung 4.4.8 für die nicht dominante Hand dargestellt (Mediane und Interquartilsabstand).

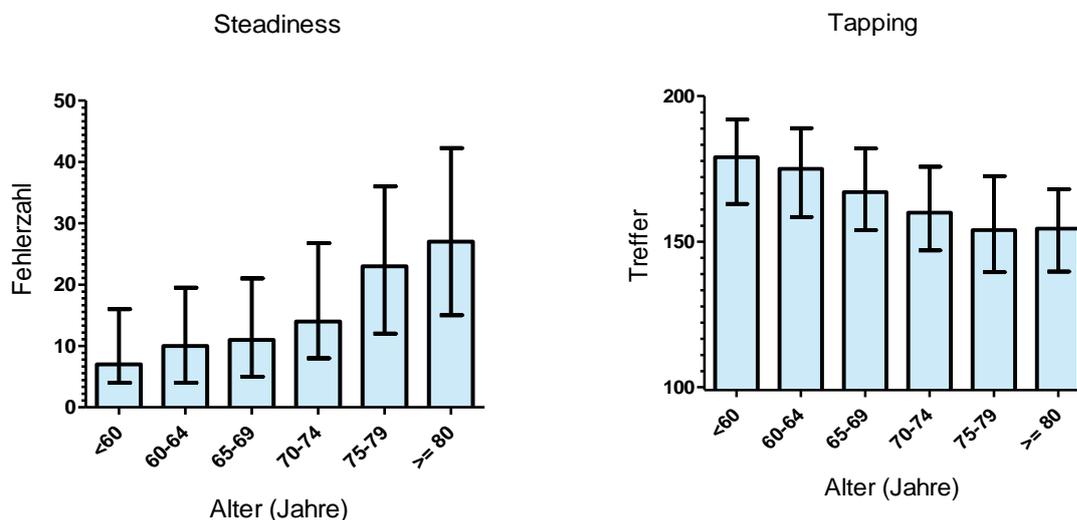


Abbildung 4.4.8 Einfluss des Alters auf Fehlerzahl beim Ruhighalten und Trefferzahl beim Tapping

Ein hoher Bildungsstand (Universität oder Fachhochschule) ist mit etwas besseren feinmotorischen Leistungen assoziiert. In nahezu allen Tests sind diese Männer mit der dominanten Hand besser. Abbildung 4.4.9 zeigt die Testergebnisse für die nicht dominante Hand, die nicht so stark trainiert ist und geringere Unterschiede zwischen diesen Gruppen zeigt.

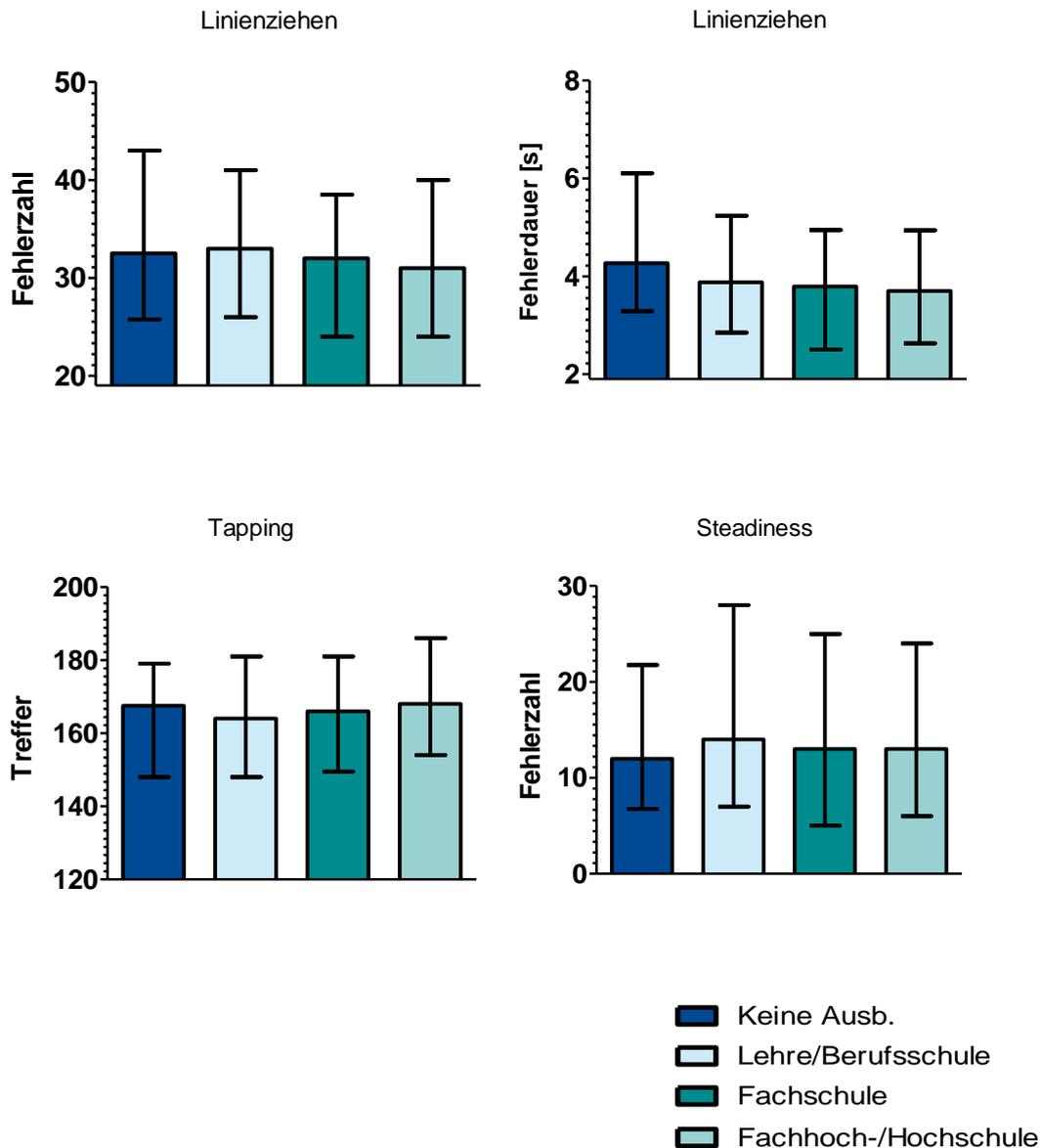


Abbildung 4.4.9. Einfluss der Ausbildung auf die Feinmotorik im höheren Alter

Personen mit sehr schlechten Leberwerten (GGT über 75 U/L als 90. Perzentil der Verteilung bei Männern) zeigen etwas schlechtere Ergebnisse beim Linienziehen und Zielen (Aiming). Personen mit einem gestörten Eisenhaushalt fallen nicht offensichtlich auf.

Insgesamt haben 19 Männer angegeben, dopaminerge Medikamente genommen zu haben. Sie sind deutlich schlechter im Aiming, Tapping und Linienziehen. Allerdings sind sie insgesamt älter als die anderen Probanden, was einen Teil der schlechteren Performance erklären kann. Diese Personen werden bei der Modellbildung der Feinmotorik ausgeschlossen.

Die Assoziation von Feinmotorik und Riechen bzw. mit kognitiven Tests ist stark von Alterseffekten überlagert.

Tabelle 4.4.10 Korrelationen zwischen den MLS-Testvariablen (r_s Spearman Koeffizient).

Spearman Korrelation		dominante Hand			nicht-dom. Hand		
Variable	mit Variable	r_s	95 % KI		r_s	95 % KI	
Linienziehen Fehler	Linienziehen Fehlerdauer	0.76	0.74	0.79	0.71	0.68	0.73
	Linienzieh. Gesamtdauer	0.03	-0.02	0.09	0.08	0.02	0.13
	Steadiness Fehler	0.45	0.41	0.50	0.42	0.37	0.47
	Steadiness Fehlerdauer	0.40	0.35	0.44	0.35	0.30	0.40
	Tapping Treffer	-0.23	-0.28	-0.18	-0.26	-0.31	-0.21
	Aiming Fehler	0.17	0.11	0.22	0.18	0.13	0.24
	Aiming Fehlerdauer	0.16	0.10	0.21	0.16	0.11	0.22
	Aiming Gesamtdauer	0.31	0.26	0.36	0.33	0.28	0.38
Linienziehen Fehlerdauer	Linienzieh. Gesamtdauer	-0.03	-0.09	0.02	-0.05	-0.11	0.00
	Steadiness Fehler	0.48	0.44	0.52	0.44	0.39	0.48
	Steadiness Fehlerdauer	0.52	0.47	0.56	0.48	0.44	0.52
	Tapping Treffer	-0.35	-0.40	-0.30	-0.33	-0.38	-0.28
	Aiming Fehler	0.17	0.12	0.22	0.18	0.13	0.23
	Aiming Fehlerdauer	0.17	0.11	0.22	0.17	0.12	0.22
	Aiming Gesamtdauer	0.34	0.29	0.39	0.40	0.35	0.45
	Linienzieh. Gesamtdauer	Steadiness Fehler	-0.19	-0.25	-0.14	-0.23	-0.28
	Steadiness Fehlerdauer	-0.13	-0.19	-0.08	-0.21	-0.26	-0.16
	Tapping Treffer	-0.01	-0.07	0.04	0.06	0.01	0.12
	Aiming Fehler	-0.17	-0.22	-0.11	-0.24	-0.30	-0.19
	Aiming Fehlerdauer	-0.14	-0.19	-0.08	-0.25	-0.28	-0.20
	Aiming Gesamtdauer	0.24	0.19	0.30	0.18	0.12	0.23
	Steadiness Fehler	Steadiness Fehlerdauer	0.85	0.84	0.87	0.89	0.87
	Tapping Treffer	-0.22	-0.28	-0.17	-0.21	-0.26	-0.16
	Aiming Fehler	0.16	0.11	0.21	0.22	0.17	0.28
	Aiming Fehlerdauer	0.16	0.11	0.22	0.21	0.16	0.26
	Aiming Gesamtdauer	0.29	0.24	0.34	0.26	0.20	0.31
Steadiness Fehlerdauer	Tapping Treffer	-0.28	-0.33	-0.23	-0.24	-0.29	-0.18
	Aiming Fehler	0.14	0.08	0.19	0.21	0.16	0.26
	Aiming Fehlerdauer	0.14	0.09	0.20	0.20	0.15	0.26
	Aiming Gesamtdauer	0.32	0.27	0.37	0.27	0.22	0.32
Tapping Treffer	Aiming Fehler	-0.04	-0.10	0.01	-0.06	-0.12	-0.01
	Aiming Fehlerdauer	-0.06	-0.12	-0.00	-0.08	-0.13	-0.02
	Aiming Gesamtdauer	-0.40	-0.44	-0.35	-0.49	-0.53	-0.45
	Aiming Fehler	Aiming Fehlerdauer	0.91	0.90	0.92	0.94	0.93
	Aiming Gesamtdauer	-0.01	-0.07	0.05	-0.03	-0.08	0.03
	Aiming Fehlerdauer	Aiming Gesamtdauer	0.00	-0.05	0.06	-0.00	-0.06

Tabelle 4.4.11. Korrelationen zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand für die Testergebnisse der MLS bei Männern

Variable	r_s zwischen dom. und nicht-dom. Hand	95 %	KI
Linienziehen Fehler	0.56	0.52	0.60
Linienziehen Fehlerdauer	0.60	0.57	0.64
Steadiness Fehler	0.58	0.54	0.61
Steadiness Fehlerdauer	0.52	0.48	0.56
Tapping Treffer	0.65	0.62	0.68
Aiming Fehler	0.25	0.20	0.30
Aiming Fehlerdauer	0.23	0.18	0.28
Aiming Gesamtdauer	0.70	0.67	0.73

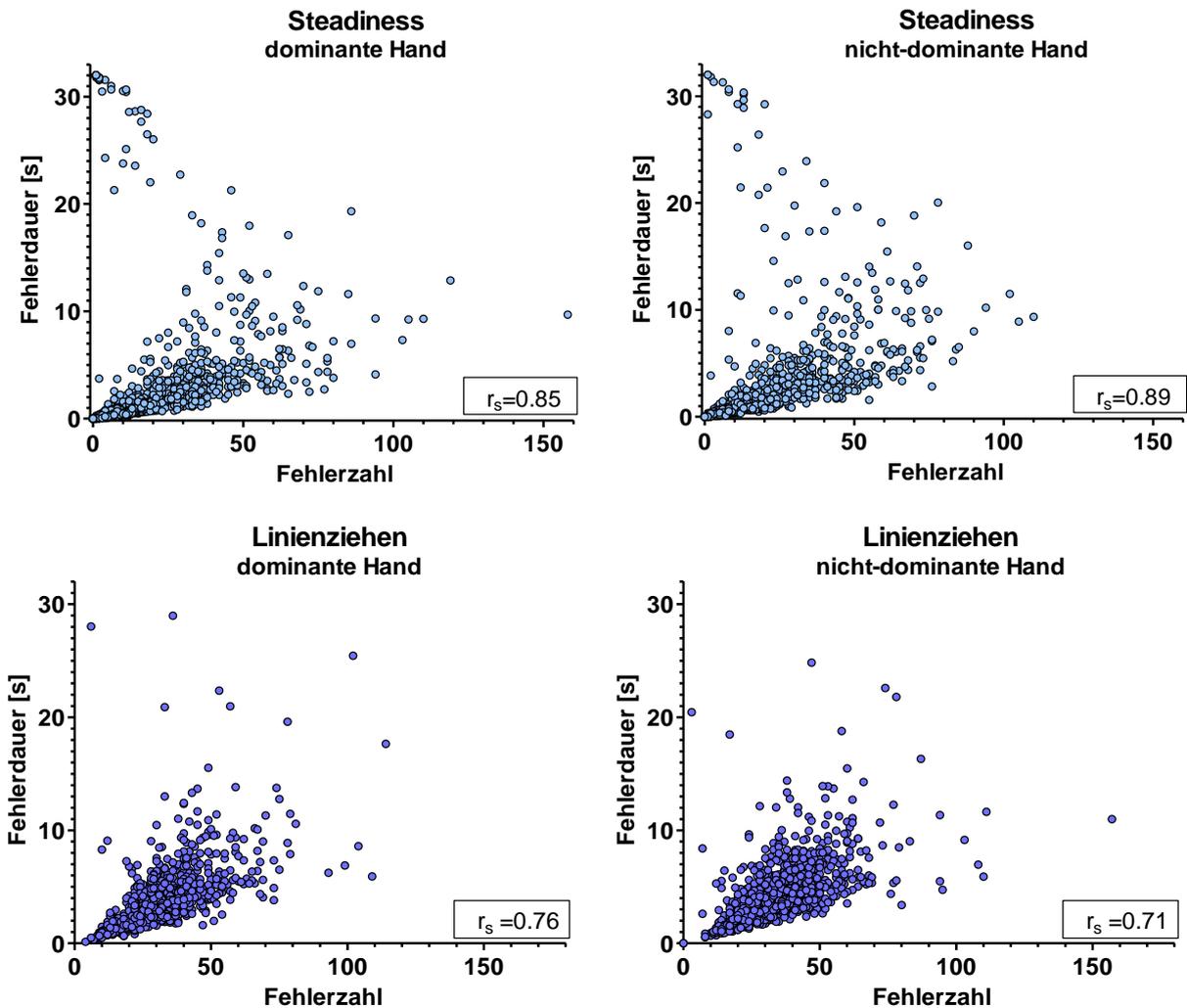


Abbildung 4.4.10 Assoziation zwischen Fehlerzahl und Fehlerdauer beim Ruhighalten und Linienziehen

Tabelle 4.4.10 zeigt die Korrelationen zwischen den Testvariablen. Fehlerzahl und Fehlerdauer sind sehr stark positiv korreliert (z.B. Aiming $r_s = 0.94$ für die nicht-dominante Hand). Daher wird im statistischen Modell die Fehlerzahl als abhängige Variable geprüft, ohne nach Fehlerdauer zu adjustieren. Die Gesamtdauer ist beim Aiming nicht mit den Fehlern assoziiert ($r_s = -0.03$ für die nicht-dominante Hand). Beim Linienziehen mit der nicht-dominanten Hand gibt es zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Fehlern und der Gesamtdauer, dieser ist aber mit $r_s = 0.08$ sehr schwach.

Die Treffer beim Tapping sind nicht stark mit den Fehlern beim Aiming (Zielen) korreliert ($r_s = -0.06$ für die nicht-dominante Hand), etwas mehr mit Linienziehen ($r_s = -0.26$ für die nicht-dominante Hand) und Ruhighalten ($r_s = -0.21$ für die nicht-dominante Hand). Tapping ist eine einfachere feinmotorische Leistung als Linienziehen.

Die Assoziationen zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand (Tabelle 4.4.11) sind am höchsten für Tapping ($r_s = 0.65$) und am geringsten für Aiming ($r_s = 0.25$).

Modellbildung zum Einfluss von Mangan auf die Feinmotorik

Zielvariablen sind die Testergebnisse der Motorischen Leistungsserie für die nicht dominante (und damit weniger trainierte) Hand. Wir betrachten die Treffer beim Tapping sowie die Fehlerzahl in den anderen Tests. Die Fehlerzahl ist jedoch nicht unabhängig von der Fehlerdauer (siehe z.B. Abbildung 4.4.10) und der Gesamtdauer.

Als Einflussgrößen der Mn-Exposition werden in separaten Modellen betrachtet

- Berufe mit Mangan-Exposition
- Kumulative Manganexposition
- Mangan im Blut.

Potenzielle Einflussfaktoren sind Alter, erhöhte GGT (>75 U/L), Rauchstatus und Eisenhaushalt. Aufgrund einer größeren Zahl fehlender Ferritinkonzentrationen wird nur Eisenmangel als Anämie (Hämoglobin <13 g/dL) betrachtet, nicht jedoch erhöhte Eisenspeicher.

Die Angaben zum Beruf „Schweißer“ (Tabelle 4.4.12) ergeben sich als entsprechende Antwort im Zusatzfragebogen zu den Metallberufen und als Berufsangabe „Schweißer“ im Hauptfragebogen. Im MLS-Datensatz waren laut Zusatzfragebogen 25 Männer Schweißer und wurden bisher in den Analysen untersucht. Davon hatten 6 Männer den Beruf „Schweißer“ im Zusatzfragebogen angegeben, aber unter den Berufskodierungen fanden sich Hinweise nur im Alternativ-DKZ-Code oder im Klartext. Sieben Personen haben laut Zusatzfragebogen nur „regelmäßig“ oder „manchmal“ geschweißt, aber waren nach DKZ-Code möglicherweise Schweißer. Auch hier haben wir die Angaben aus dem Zusatzfragebogen als zuverlässiger angenommen.

Tabelle 4.4.12 Angaben zum Beruf „Schweißer“

ID	MLS	Riechtest	Beruf Schweißer Zusatzfragebogen	Beruf Schweißer DKZ
106	x	x	ja	ja
563	x	x	ja	ja
620	x	x	ja	ja
717		x	ja	ja
750	x	x	ja	ja
953	x	x	ja	ja
1015	x	x	ja	ja
1072	x	x	ja	ja
1161	x	x	ja	ja
1300	x	x	ja	ja
1353	x	x	ja	ja
1488	x	x	ja	ja
1524			ja	ja
1844	x	x	ja	ja
1909	x	x	ja	ja
2227	x	x	ja	ja
2250	x	x	ja	ja
2694	x	x	ja	ja
2724		x	ja	ja
2796	x	x	ja	ja
2868	x	x	ja	ja
2718			ja	ja
989	x	x	ja	Nein
318	x	x	ja	ja in DKZ-Alternative
372	x	x	ja	ja im Klartext
732	x	x	ja	ja im Klartext
910	x	x	ja	ja im Klartext
1581	x	x	ja	ja im Klartext
1942	x	x	ja	ja im Klartext
696	x	x	regelmäßig geschweißt	ja
801	x	x	regelmäßig geschweißt	ja
1347	x	x	regelmäßig geschweißt	ja
1442	x	x	regelmäßig geschweißt	ja
1449	x	x	regelmäßig geschweißt	ja
1735	x	x	manchmal geschweißt	ja
2489		x	regelmäßig geschweißt	ja

Als Sensitivitätsanalysen werden untersucht

- Risikoschätzung nur unter Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“)
- Risikoschätzung für Bildung anstelle von Beruf

Die Auswertung erfolgt dabei mit einem multiplen Poisson-Regressionsmodell.

Tabelle 4.4.13. Beruf und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Feinmotorik, N=1226

Parameter „Referenzwert“		Linienziehen Fehler			Steadiness Fehler			Tapping Treffer			Aiming Fehler			
		n	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI				
Intercept			3.83	2.57	5.72	0.07	0.03	0.18	457.67	394.94	530.36	0.02	0.00	0.09
Beruf „Andere Berufe“ (n=566)	Jemals Schweißer	25	0.96	0.83	1.11	0.65	0.43	0.97	0.96	0.90	1.01	0.99	0.55	1.80
	Jemals Schweißarbeiten in anderen Berufen	177	1.00	0.94	1.07	0.90	0.78	1.04	0.98	0.95	1.00	0.88	0.68	1.13
	Jemals andere Berufe mit möglicher Mangan- Exposition	105	0.99	0.92	1.07	0.98	0.83	1.15	1.01	0.98	1.04	1.06	0.79	1.41
	Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	114	1.01	0.94	1.09	0.86	0.73	1.03	0.97	0.95	1.00	0.97	0.72	1.30
	Sonstige blue-collar Berufe (letzter Job)	239	1.01	0.96	1.07	1.00	0.88	1.13	0.97	0.95	1.00	1.17	0.95	1.44
Alter in Dekaden (log)			2.83	2.31	3.46	17.68	11.12	28.11	0.59	0.55	0.64	5.73	2.51	13.06
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=362)	Ex-Raucher	686	1.00	0.96	1.05	1.00	0.90	1.12	1.00	0.98	1.02	1.14	0.94	1.37
	Aktueller Raucher	178	1.04	0.97	1.11	1.27	1.10	1.48	0.97	0.94	0.99	1.19	0.91	1.56
GGT „≤ 75 U/L“ (n=1108)	>75 U/L	118	1.07	1.00	1.15	1.12	0.96	1.30	1.00	0.98	1.03	1.22	0.94	1.58
Hämoglobin „≥ 13 g/dL“ (n=1141)	Anämie (Hb<13 g/dL)	85	1.02	0.94	1.10	1.19	1.01	1.40	0.99	0.96	1.02	0.86	0.62	1.19
Gesamtdauer [s]			1.01	1.00	1.01							1.05	1.03	1.07

Tabelle 4.4.14. Berufliche kumulative Manganexposition und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Feinmotorik, N=1232

Parameter „Referenzwert“		Linienziehen Fehler			Steadiness Fehler			Tapping Treffer			Aiming Fehler				
		n	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI					
Intercept			3.86	2.59	5.74	0.07	0.03	0.17	457.28	394.65	529.84	0.02	0.00	0.08	
Kum. Mn-Exposition [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years] „= 0“ (n=890)	>0 – 52.2 (P25)	87	1.07	0.99	1.15	0.92	0.76	1.11	1.01	0.98	1.05	0.90	0.65	1.24	
	> 52.2 – 288 (Median)	83	0.92	0.85	1.00	0.86	0.71	1.05	1.01	0.97	1.04	0.91	0.65	1.26	
	> 288 – 1001 (P75)	86	0.99	0.91	1.07	0.94	0.79	1.13	1.01	0.98	1.04	0.74	0.52	1.05	
	> 1001	86	1.03	0.95	1.12	0.90	0.74	1.08	0.97	0.94	1.00	1.08	0.80	1.47	
Alter in Dekaden (log)			2.82	2.31	3.45	17.71	11.14	28.13	0.59	0.55	0.64	6.11	2.68	13.93	
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=367)		Ex-Raucher	687	1.00	0.96	1.05	1.02	0.92	1.14	1.00	0.98	1.02	1.16	0.96	1.40
		Aktueller Raucher	178	1.04	0.97	1.11	1.30	1.12	1.51	0.97	0.94	0.99	1.21	0.93	1.59
GGT „ ≤ 75 U/L“ (n=1114)		>75 U/L	118	1.07	1.00	1.15	1.13	0.97	1.32	1.00	0.98	1.03	1.24	0.96	1.60
Hämoglobin „ ≥ 13 g/dL“ (n=1147)		Anämie (Hb<13 g/dL)	85	1.01	0.94	1.10	1.17	0.99	1.38	0.99	0.96	1.02	0.86	0.62	1.19
Gesamtdauer [s]				1.01	1.00	1.01						1.05	1.03	1.07	

Tabelle 4.4.15. Hohes Mangan im Blut und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Feinmotorik, N=1179

Parameter „Referenzwert“		Linienziehen Fehler			Steadiness Fehler			Tapping Treffer			Aiming Fehler			
		n	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI				
Intercept			3.88	2.59	5.81	0.07	0.03	0.17	455.15	391.25	529.49	0.02	0.00	0.09
MnB „< 15 $\mu\text{g/L}$ “ (n=1144)	$\geq 15 \mu\text{g/L}$	35	1.05	0.93	1.18	1.10	0.84	1.44	0.98	0.93	1.02	0.81	0.48	1.38
Alter in Dekaden (log)			2.81	2.29	3.45	17.91	11.13	28.82	0.59	0.55	0.64	5.82	2.51	13.51
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=358)	Ex-Raucher	658	1.00	0.96	1.05	1.01	0.91	1.13	1.00	0.98	1.02	1.19	0.98	1.44
	Aktueller Raucher	163	1.03	0.96	1.10	1.30	1.12	1.52	0.96	0.94	0.99	1.29	0.98	1.69
GGT „ $\leq 75 \text{ U/L}$ “ (n=1065)	$>75 \text{ U/L}$	114	1.07	1.00	1.15	1.13	0.97	1.32	1.01	0.98	1.03	1.22	0.94	1.58
Hämoglobin „ $\geq 13 \text{ g/dL}$ “ (n=1096)	Anämie (Hb<13 g/dL)	83	1.01	0.93	1.09	1.15	0.97	1.35	0.99	0.96	1.02	0.87	0.63	1.20
Gesamtdauer [s]			1.01	1.00	1.01							1.05	1.03	1.07

Tabelle 4.4.16. Risikoschätzung nur unter Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“): Beruf und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Feinmotorik, N=452

Parameter „Referenzwert“		Linienziehen Fehler			Steadiness Fehler			Tapping Treffer			Aiming Fehler			
		n	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI				
Intercept			2.29	1.15	4.57	0.02	0.00	0.10	522.80	401.54	680.68	0.02	0.00	0.21
Beruf														
„Sonstige blue-collar Berufe (n=239)“														
	Jemals Schweißer	20	0.90	0.76	1.08	0.59	0.36	0.96	0.98	0.92	1.05	0.96	0.50	1.83
	Jemals Schweißarbeiten in anderen Berufen	100	1.04	0.96	1.13	0.96	0.79	1.17	0.99	0.96	1.03	0.80	0.57	1.13
	Jemals andere Berufe mit möglicher Mangan-Exposition	56	1.01	0.91	1.12	1.12	0.90	1.40	1.02	0.98	1.06	0.93	0.63	1.36
	Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	37	1.05	0.92	1.19	0.88	0.64	1.21	1.00	0.95	1.05	0.92	0.56	1.52
Alter in Dekaden (log)			3.56	2.51	5.03	32.33	14.29	73.16	0.55	0.48	0.63	5.77	1.49	22.35
Rauchstatus														
„Nichtraucher“ (n=120)“														
	Ex-Raucher	266	1.05	0.97	1.13	1.08	0.90	1.31	0.99	0.95	1.02	1.40	1.01	1.93
	Aktueller Raucher	66	1.11	0.99	1.24	1.46	1.13	1.88	0.94	0.90	0.99	1.29	0.82	2.03
GGT														
„≤ 75 U/L“ (n=412)“														
	>75 U/L	40	1.09	0.97	1.22	1.05	0.80	1.38	1.01	0.97	1.06	1.11	0.72	1.72
Hämoglobin														
„≥ 13 g/dL“ (n=412)“														
	Anämie (Hb<13 g/dL)	40	1.06	0.94	1.19	1.25	0.98	1.59	0.98	0.93	1.03	1.00	0.65	1.53
Gesamtdauer [s]			1.01	1.00	1.01							1.07	1.05	1.10

Tabelle 4.4.17 Risikoschätzung nur unter Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“): berufliche kumulative Manganexposition und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Feinmotorik, N=452

Parameter „Referenzwert“		Linienziehen Fehler			Steadiness Fehler			Tapping Treffer			Aiming Fehler				
		n	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI					
Intercept			2.25	1.13	4.47	0.02	0.00	0.08	515.18	396.57	669.26	0.01	0.00	0.17	
Kum. Mn-Exposition [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years] „= 0“ (n=262)	>0 – 52.2 (P25)	44	1.07	0.95	1.20	1.00	0.76	1.31	1.02	0.98	1.07	0.78	0.48	1.27	
	> 52.2 – 288 (Median)	33	0.92	0.80	1.06	0.91	0.67	1.24	1.00	0.95	1.05	0.95	0.58	1.56	
	> 288 – 1001 (P75)	48	1.01	0.91	1.13	1.07	0.84	1.36	1.03	0.98	1.07	0.69	0.43	1.10	
	> 1001	65	1.04	0.94	1.15	0.87	0.68	1.11	0.98	0.94	1.02	1.03	0.71	1.49	
Alter in Dekaden (log)			3.60	2.54	5.08	35.97	15.86	81.56	0.55	0.48	0.63	6.32	1.64	24.34	
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=120)		Ex-Raucher	266	1.05	0.97	1.14	1.11	0.92	1.35	0.99	0.96	1.02	1.41	1.02	1.95
		Aktueller Raucher	66	1.12	1.01	1.26	1.52	1.18	1.96	0.94	0.90	0.99	1.26	0.80	1.99
GGT „ ≤ 75 U/L“ (n=412)		>75 U/L	40	1.09	0.97	1.23	1.07	0.82	1.41	1.01	0.96	1.06	1.12	0.72	1.73
Hämoglobin „ ≥ 13 g/dL“ (n=412)		Anämie (Hb<13 g/dL)	40	1.05	0.93	1.17	1.21	0.95	1.54	0.98	0.93	1.03	1.00	0.65	1.53
Gesamtdauer [s]				1.01	1.00	1.01						1.07	1.04	1.10	

Tabelle 4.4.18. Risikoschätzung nur unter Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“): Hohes Mangan im Blut und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Feinmotorik, N=439

Parameter „Referenzwert“		Linienziehen Fehler			Steadiness Fehler			Tapping Treffer			Aiming Fehler			
		n	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI				
Intercept			2.10	1.06	4.17	0.01	0.00	0.05	512.97	392.87	669.78	0.01	0.00	0.21
MnB „< 15 $\mu\text{g/L}$ “ (n=426)	$\geq 15 \mu\text{g/L}$	13	1.02	0.83	1.24	0.74	0.44	1.27	0.99	0.91	1.07	0.84	0.37	1.90
Alter in Dekaden (log)			3.72	2.63	5.25	44.76	19.36	103.48	0.56	0.48	0.64	5.78	1.48	22.61
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=119)	Ex-Raucher	257	1.05	0.97	1.14	1.10	0.91	1.33	0.99	0.96	1.02	1.41	1.02	1.96
	Aktueller Raucher	63	1.11	0.99	1.24	1.48	1.15	1.91	0.94	0.90	0.99	1.29	0.82	2.04
GGT „ $\leq 75 \text{ U/L}$ “ (n=400)	$>75 \text{ U/L}$	39	1.09	0.97	1.22	1.09	0.83	1.42	1.01	0.96	1.06	1.06	0.69	1.65
Hämoglobin „ $\geq 13 \text{ g/dL}$ “ (n=400)	Anämie (Hb<13 g/dL)	39	1.04	0.93	1.17	1.14	0.89	1.47	0.98	0.93	1.03	0.99	0.65	1.52
Gesamtdauer [s]			1.01	1.00	1.01							1.07	1.04	1.10

Tabelle 4.4.19. Berufliche Ausbildung und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Feinmotorik, N=1230

Parameter „Referenzwert“		Linienziehen Fehler			Steadiness Fehler			Tapping Treffer			Aiming Fehler			
		n	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI	exp(β)	95 % KI				
Intercept			3.74	2.51	5.56	0.07	0.03	0.16	461.40	398.22	534.60	0.02	0.00	0.08
Ausbildung	Fachschule	269	0.99	0.93	1.05	1.04	0.91	1.19	0.98	0.96	1.01	0.92	0.71	1.18
„Hochschule“ (n=350)	Lehre/Berufsschule	562	1.05	1.00	1.11	1.16	1.04	1.30	0.97	0.96	0.99	1.38	1.13	1.69
	Keine Ausbildung	49	1.09	0.98	1.21	0.95	0.73	1.24	0.97	0.93	1.01	1.53	1.04	2.25
Alter in Dekaden (log)			2.83	2.32	3.46	17.41	10.97	27.63	0.59	0.55	0.64	6.11	2.70	13.82
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=366)	Ex-Raucher	686	1.00	0.95	1.05	1.00	0.90	1.12	1.00	0.99	1.02	1.10	0.91	1.33
	Aktueller Raucher	178	1.03	0.96	1.10	1.25	1.08	1.45	0.97	0.95	1.00	1.14	0.87	1.48
GGT „≤ 75 U/L“ (n=1112)	>75 U/L	118	1.08	1.01	1.15	1.13	0.97	1.32	1.01	0.98	1.03	1.23	0.96	1.59
Hämoglobin „≥ 13 g/dL“ (n=1145)	Anämie (Hb<13 g/dL)	85	1.02	0.94	1.10	1.17	0.99	1.37	0.99	0.96	1.02	0.86	0.63	1.19
Gesamtdauer [s]			1.01	1.00	1.01							1.05	1.02	1.07

Die Tabellen 4.4.13 bis 4.4.19 zeigen die Ergebnisse der Regressionsmodelle für den Einfluss von Beruf und weiteren Faktoren auf die Feinmotorik.

Der Beruf „Schweißer“ ist mit einer deutlich besseren Leistung beim Ruhighalten auch der nicht-dominanten Hand verbunden (Faktor 0,65 [95 % CI 0,43-0,97]) im Vergleich zur Gruppe der „anderen Berufe“ (ohne Manganexposition und ohne Anforderungen an die Geschicklichkeit). Dieser Effekt ändert sich nicht (0,59 [95 % CI 0,36-0,96]), wenn man Schweißer nur mit den Personen vergleicht, deren letzter Beruf ein „blue-collar-Job“ war. Dabei fallen auch 5 Schweißer heraus, die ebenfalls als letzten Beruf keinen „blue-collar-Job“ hatten.

Eine hohe kumulative Manganexposition über $1 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ist mit einer schlechteren Leistung beim Tapping assoziiert (Faktor 0,97 [95 % CI 0,94-1,00]) im Vergleich zu allen anderen Berufen ohne Manganexposition. Um die Rolle der Bildung einzuschränken, wurde dieses Modell auch nur unter den Männern gerechnet, deren letzter Beruf „blue-collar worker“ war. Der Effektschätzer für Schweißer ändert sich kaum (0,98 [95 % CI 0,94-1,02]), aber das Konfidenzintervall ist breiter. Auch besteht kein Trend mit zunehmender Exposition.

Eine Manganexposition im Blut $\geq 15 \text{ } \mu\text{g/L}$, dem Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwert, wurde bei 35 Personen zur Baseline ermittelt. Sie war nicht mit einer erkennbar schlechteren Feinmotorik in der Dritterhebung assoziiert.

Das Alter ist in allen Modellen der stärkste Risikofaktor für eine schlechtere Feinmotorik, insbesondere für das Ruhighalten und Zielen.

Aktuelle Raucher waren etwas schlechter beim Ruhighalten und Tapping. Aktuelle Raucher haben eine deutlich schlechtere Feinmotorik beim Linienziehen und noch ausgeprägter beim Ruhighalten, wenn die Analyse unter Männern durchgeführt wird mit letztem Beruf „blue-collar worker“.

Auch Personen mit stärker erhöhten Leberenzymwerten (GGT > 75 U/L) zeigten eine etwas schlechtere Feinmotorik, insbesondere beim Linienziehen. Männer mit Anämie (Hb < 13 g/dL, n=85) zur Drituntersuchung hatten ebenfalls eine etwas schlechtere Feinmotorik beim Linienziehen.

Weiterhin wurde anstelle der Berufsgruppen die Variable „Ausbildung“ untersucht. Im Vergleich zur höchsten beruflichen Bildung (Hochschule und Universität) zeigen Männer ohne Ausbildung oder mit einer Lehre schlechtere Ergebnisse in den feinmotorischen Tests, insbesondere beim Aiming.

Ergebnisse der Riechtest-Untersuchungen

Riechvermögen nach Alter

In Deutschland wurden von Hummel et al. altersabhängige Zahlen der korrekt erkannten Gerüche des 12-Stick-Tests getrennt nach Geschlecht veröffentlicht, vgl. Abbildung 4.4.12 (Hummel et al. 2001). Dabei waren die Stichprobengrößen je Altersgruppe und Geschlecht kleiner als in AEKO, insbesondere waren nur 9 Personen älter als 80 Jahre. Die in AEKO von Männern der Dritterhebung im Mittel richtig erkannten Gerüche liegen übereinstimmend im Bereich der von Hummel et al. berichteten Zahlen und zeigen eine bessere Abschätzung in der obersten Altersklasse bezüglich des erwarteten Trends einer weiteren Riechverschlechterung. Abbildung 4.4.13 zeigt den Anteil der Personen mit Anosmie (< 7 erkannte Gerüche) und Normosmie (10-12 erkannte Gerüche) in den Altersgruppen.

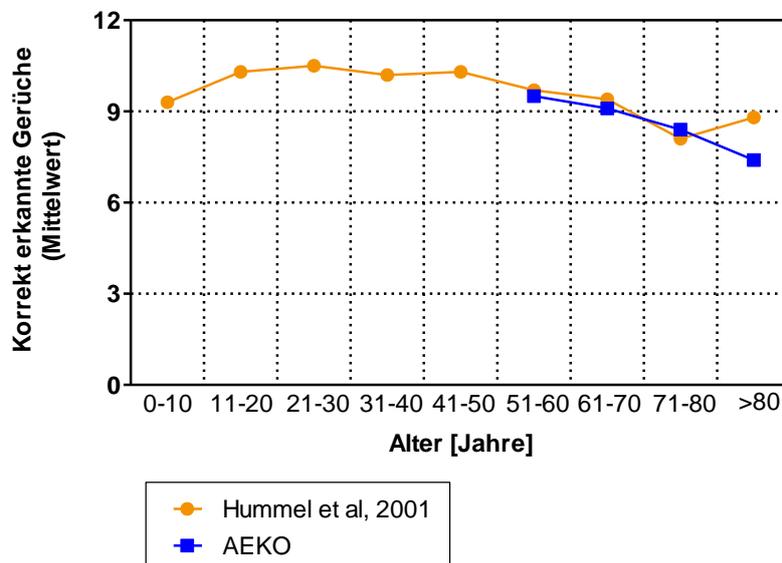


Abbildung 4.4.12: Riechvermögen von Männern nach Alter in AEKO und nach Hummel et al. (2001)

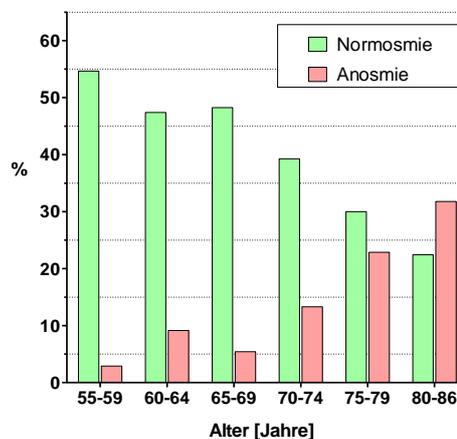


Abbildung 4.4.13: Verteilung von Normosmie und Anosmie nach Altersgruppen unter Männern

Riechvermögen nach Gerüchen

Am schlechtesten werden von den älteren Männern in AeKo Zitrone, Zimt und Ananas erkannt (Tabelle 4.4.20). Gut gerochen werden Fisch, Pfefferminze und Orange. Auch in der Datenbank von Hummel und in der ParkCHIP-Studie sind die nicht nach Geschlecht und Alter differenzierten Testergebnisse für diese Gerüche schlechter bzw. besser (Casjens et al. 2013; Hummel et al. 2001). In dem Projekt ParkCHIP wurden 148 überwiegend ältere gesunde Probanden und 148 Parkinson-Patienten untersucht. Der Riechtest hat eine gute Diskriminierung von Personen mit Morbus Parkinson gezeigt.

Tabelle 4.4.20 Richtig erkannte Gerüche bei Männern in AEKO

Geruch	richtig erkannt	Hummel et al.	ParkCHIP Kontrollen	ParkCHIP Parkinson
Orange	87.65 %	90.5 %	88.5	65.5
Schuhleder	74.95 %	89.7 %	78.4	48.0
Zimt	56.53 %	72.6 %	40.5	44.6
Pfefferminze	86.21 %	93.6 %	93.9	52.7
Banane	84.26 %	78.8 %	84.5	48.0
Zitrone	36.17 %	79.3 %	37.8	18.9
Lakritz	69.60 %	81.3 %	85.1	49.3
Kaffee	80.22 %	84.6 %	77.7	33.1
Gewürznelke	87.08 %	85.4 %	82.4	53.4
Ananas	50.18 %	81.7 %	46.0	25.7
Rose	81.37 %	87.5 %	91.2	64.9
Fisch	87.65 %	90.3 %	95.3	64.2

Assoziation des Riechvermögens mit der Exposition und weiteren Faktoren

Tabelle 4.4.21 zeigt, dass keine Assoziation der Zahl der erkannten Gerüche mit MnB und SF gefunden wurde. Tabelle 4.4.22 zeigt eine leichte Zunahme von Personen mit ausgeprägter Riechstörung (Anosmie) mit zunehmendem Mangan im Blut, Abbildung 4.4.14 zeigt die Verteilung von MnB nach Stärke der Riechstörung. Allerdings zeigen Personen mit MnB > BAR (15 µg/L) wiederum bessere Ergebnisse im Riechtest (Tabelle 4.4.23).

Tabelle 4.4.21: Korrelation der richtig erkannten Gerüche mit Mangan im Blut und Serum-Ferritin

		Spearman Korrelation		
Variable	mit Variable	r_s	95 % KI	
Erkannte Gerüche	Mangan im Blut	-0.01	-0.06	0.05
	Serum-Ferritin	0.02	-0.05	0.08

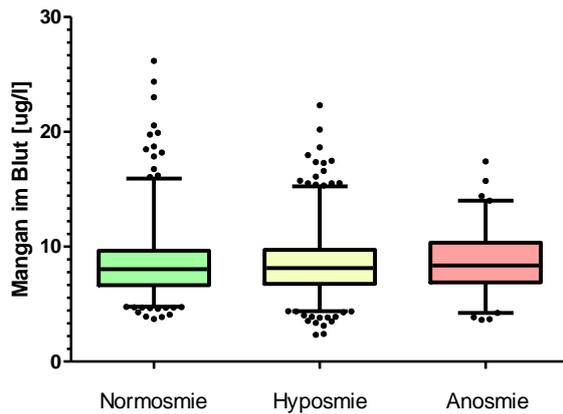


Abbildung 4.4.14: Mangan im Blut und Riechvermögen der Männer

Tabelle 4.4.22: Häufigkeit von Normosmie und Anosmie nach den Perzentilen von Mangan im Blut bei den Männern

MnB Perzentile	Normosmie	Anosmie
< P25 (6.7 µg/L)	145 (44 %)	37 (11 %)
P25 - < P50 (8.1 µg/L)	139 (42 %)	41 (12 %)
P50 - < P75 (9.7 µg/L)	145 (44 %)	37 (11 %)
P75 - < P95 (13.1 µg/L)	100 (37 %)	42 (16 %)
≥ P95	30 (45 %)	10 (15 %)

Tabelle 4.4.23 gibt eine Übersicht über die Riechtests. Schweißer und Männer mit erhöhtem MnB erkannten besser Gerüche (10 von 12 Gerüchen). Personen mit schlechten Leberwerten und Anämie hatten häufiger Anosmie, Männer mit hohem Serumferritin weniger Anosmie. Aktuelle Raucher und Personen, die dopaminerge Medikamente einnahmen, erzielten schlechtere Riechtestergebnisse. Eine Assoziation mit Bildung war vorhanden, die Assoziation mit kognitiven Ergebnissen war eng. Diese Assoziationen sind auch vom Alter beeinflusst.

Tabelle 4.4.23: Ergebnisse des Riechtests nach Beruf und weiteren Faktoren (Männer, Dritterhebung) plus Alter und Zahl der erkannten Gerüche (Median [Interquartilsbereich])

Expositionsvariablen:

	Alter	Erkannte Gerüche	Normosmie N = 581	Hyposmie N = 631	Anosmie N = 173
Beruf					
Jemals Schweißer	69 [67, 73]	10 [9, 11]	16 (59 %)	10 (37 %)	1 (4 %)
Jemals Schweißarbeiten in anderen Berufen	69 [63, 73]	9 [8, 10]	69 (35 %)	105 (53 %)	23 (12 %)
Jemals andere Berufe mit möglicher Mangan Exposition	71 [62, 76]	9 [7, 10]	33 (29 %)	62 (54 %)	20 (17 %)
Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	71 [63, 75]	9 [8, 10]	52 (41 %)	59 (46 %)	16 (13 %)
Sonstige blue-collar Berufe (letzter Job)	69 [63, 75]	9 [7, 10]	104 (37 %)	135 (48 %)	45 (16 %)
Andere Berufe	67 [62, 73]	9 [8, 10]	304 (48 %)	256 (41 %)	68 (11 %)
MnB (µg/L)					
< 7.2 (1. Terzil)	68 [62, 73]	9 [8, 10]	196 (45 %)	188 (44 %)	48 (11 %)
≥ 7.2 bis < 10 (2. Terzil)	69 [63, 74]	9 [8, 10]	242 (41 %)	279 (47 %)	71 (12 %)
≥ 10 bis 15 (BAR)	69 [63, 75]	9 [8, 10]	101 (38 %)	122 (45 %)	46 (17 %)
≥ 15	66 [61, 72]	10 [8, 11]	20 (54 %)	15 (41 %)	2 (5 %)
Kumulierte Mn-Exposition (µg/m³ * years)					
= 0	68 [62, 74]	9 [8, 10]	443 (44 %)	441 (44 %)	123 (12 %)
>0 bis 52.4 (P25)	68 [62, 73]	9 [8, 10]	39 (41 %)	43 (45 %)	13 (14 %)
> 52.4 bis 305.4 (Median)	67 [62, 73]	9 [8, 10]	35 (37 %)	49 (52 %)	10 (11 %)
>305.4 bis 1017.1 (P75)	71 [64, 76]	9 [7, 10]	27 (28 %)	53 (56 %)	15 (16 %)
> 1017.1	70 [65,74]	9 [8, 10]	37 (39 %)	45 (48 %)	12 (13 %)

Tabelle 4.4.23 (Fortsetzung): Soziodemographische Variablen und potenzielle Confounder

	Alter	Erkannte Gerüche	Normosmie N = 581	Hyposmie N = 631	Anosmie N = 173
Alter (Jahren)					
< 65	61 [59, 63]	10 [8, 10]	239 (50 %)	206 (43 %)	33 (7 %)
65 bis <75	70 [67, 72]	9 [8, 10]	255 (43 %)	277 (47 %)	58 (10 %)
≥75	78 [76, 81]	8 [6, 10]	87 (27 %)	148 (47 %)	82 (26 %)
Rauchstatus					
Nichtraucher	69 [63, 74]	9 [8, 10]	177 (43 %)	187 (46 %)	47 (11 %)
Ex-Raucher	70 [63, 74]	9 [8, 10]	328 (42 %)	360 (46 %)	95 (12 %)
Aktueller Raucher	64 [60, 70]	9 [8, 10]	76 (40 %)	83 (44 %)	31 (16 %)
Ausbildung					
Keine Ausbildung	70 [62, 75]	9 [8, 11]	26 (46 %)	22 (39 %)	8 (16 %)
Lehre/Berufsschule	69 [62, 74]	9 [7, 10]	248 (39 %)	302 (47 %)	88 (14 %)
Fachschule	69 [64, 75]	9 [8, 10]	115 (39 %)	145 (49 %)	36 (12 %)
Fachhoch- u. Hochschule	68 [62, 73]	9 [8, 10]	191 (49 %)	159 (41 %)	41 (10 %)
GGT [U/l]					
GGT < 31 (Median)	69 [63, 75]	9 [8, 10]	280 (41 %)	317 (47 %)	83 (12 %)
31 ≤ GGT < 81 (P90)	68 [62, 74]	9 [8, 10]	241 (44 %)	245 (44 %)	67 (12 %)
GGT ≥ 81	68 [62, 73]	9 [8, 10]	59 (42 %)	60 (43 %)	22 (16 %)
Medikation					
Dopaminerge Mittel	76 [70, 80]	7 [5, 10]	6 (27 %)	8 (36 %)	8 (36 %)
Psychopharmaka	71 [62, 76]	9 [7, 10]	17 (28 %)	31 (52 %)	12 (20 %)
Andere/keine Medikamente	68 [62, 74]	9 [8, 10]	558 (43 %)	594 (45 %)	155 (12 %)
Eisenhaushalt					
Anämie (Hb<13 g/dL)	72 [67, 77]	9 [7, 10]	27 (31 %)	47 (53 %)	14 (16 %)
Normal	69 [62, 74]	9 [8, 10]	349 (44 %)	345 (43 %)	100 (13 %)
Hohe Eisenspeicher (SF≥400 µg/l)	68 [63, 73]	9 [8, 10]	39 (42 %)	48 (52 %)	6 (6 %)
Jahreszeit					
Frühling	67 [62, 74]	9 [8, 10]	126 (43 %)	128 (44 %)	36 (12 %)
Sommer	70 [63, 75]	9 [8, 10]	174 (44 %)	175 (44 %)	51 (13 %)
Herbst	69 [62, 74]	9 [8, 10]	139 (40 %)	159 (46 %)	49 (14 %)
Winter	68 [62, 73]	9 [8, 10]	142 (41 %)	169 (49 %)	37 (11 %)
Geburtsland					
Deutschland	69 [62, 74]	9 [8, 10]	550 (42 %)	599 (46 %)	160 (12 %)
Anderes Land	68 [62, 72]	9 [7, 10]	30 (41 %)	31 (42 %)	13 (18 %)

Tabelle 4.4.23 (Fortsetzung): Kognitive Testvariablen

	Alter	Erkannte Gerüche	Normosmie N = 581	Hyposmie N = 631	Anosmie N = 173
Wortliste 1 (Kurzzeitgedächtnis)					
< 5 (Median)	72 [65, 76]	9 [7, 10]	117 (32 %)	181 (49 %)	69 (19 %)
5 bis < 7 (P90)	68 [62, 73]	9 [8, 10]	357 (45 %)	355 (44 %)	86 (11 %)
≥ 7	64 [60, 66]	10 [9, 10]	19 (61 %)	10 (32 %)	2 (6 %)
Wortliste 2 (Mittelfristiges Behalten)					
< 3 (Median)	71 [65, 76]	9 [7, 10]	163 (37 %)	207 (47 %)	75 (17 %)
3 bis < 5 (P90)	68 [62, 74]	9 [8, 10]	240 (40 %)	289 (49 %)	65 (11 %)
≥ 5	64 [61, 69]	10 [9, 11]	75 (56 %)	49 (37 %)	10 (7 %)
Anzahl korrekter Tiere innerhalb von 60 Sekunden					
< 23 (Median)	71 [64, 76]	9 [7, 10]	242 (37 %)	309 (47 %)	102 (16 %)
23 bis < 32 (P90)	67 [62, 73]	9 [8, 10]	260 (45 %)	257 (45 %)	58 (10 %)
≥ 32	65 [61, 70]	10 [9, 11]	55 (55 %)	40 (40 %)	5 (5 %)
Zeit [sec] vom Start- bis Endpunkt in einem Labyrinth					
< 41 (Median)	65 [61, 71]	9 [8, 10]	310 (47 %)	298 (45 %)	52 (8 %)
41 bis < 85 (P90)	71 [65, 76]	9 [7, 10]	221 (39 %)	251 (44 %)	96 (17 %)
≥ 85	73 [67, 78]	9 [7, 10]	41 (32 %)	70 (54 %)	19 (15 %)
Uhrentest (kleine Werte besser)					
1 (Median)	68 [62, 73]	9 [8, 10]	406 (45 %)	414 (45 %)	93 (10 %)
>1 bis ≤ 3 (P90)	70 [63, 75]	9 [7, 10]	166 (38 %)	203 (46 %)	70 (16 %)
> 3	72 [62, 75]	8 [5, 10]	4 (27 %)	6 (40 %)	5 (33 %)

Die Zahl der erkannten Gerüche korreliert mit den Ergebnissen der feinmotorischen und kognitiven Tests, wahrscheinlich indirekt über die gemeinsamen Einflüsse des Alters (Tabellen 4.4.24 und 4.4.25).

Tabelle 4.4.24 Korrelationen zwischen Riechtest und MLS (rs Spearman Koeffizient)

Spearman Korrelation		dominante Hand			nicht-dom. Hand			
Variable	mit Variable	r _s	95 % KI		r _s	95 % KI		
Erkannte Gerüche	Aiming Fehlerzahl	-0.09	-0.14	-0.03		-0.09	-0.15	-0.04
	Aiming Fehlerdauer	-0.07	-0.12	-0.01		-0.10	-0.16	-0.04
	Aiming Gesamtdauer	-0.14	-0.19	-0.08		-0.15	-0.21	-0.10
	Steadiness Fehlerzahl	-0.14	-0.20	-0.09		-0.15	-0.20	-0.09
	Steadiness Fehlerdauer	-0.17	-0.22	-0.12		-0.16	-0.21	-0.10
	Linienziehen Fehlerzahl	-0.16	-0.21	-0.10		-0.11	-0.17	-0.06
	Linienziehen Fehlerdauer	-0.21	-0.26	-0.15		-0.18	-0.23	-0.12
	Linienziehen Gesamtdauer	0.01	-0.04	0.07		0.04	-0.02	0.09
	Tapping Treffer	0.17	0.11	0.22		0.16	0.10	0.21

Tabelle 4.4.25 Korrelationen zwischen Riechtest und kognitiven Tests (rs Spearman Koeffizient)

Spearman Korrelation				
Variable	mit Variable	r _s	95 % KI	
Erkannte Gerüche	Wortliste 1	0.15	0.10	0.21
	Wortliste 2	0.13	0.07	0.18
	Anzahl korrekter Tiere	0.14	0.08	0.19
	Labyrinth	-0.15	-0.20	-0.09
	Uhrentest	-0.09	-0.14	-0.04

Modellbildung zum Einfluss von Mangan auf das Riechvermögen

In den Tabellen 4.4.26, 4.4.28, 4.4.30 und 4.4.32 ist Zielvariable die ordinal skalierte Variable Riechstörung mit Normosmie als Referenz im Vergleich zu Hyposmie und Anosmie. Mit dem Proportional Odds Modell wird die Chance einer Geruchsstörung in Relation zu einem besseren Geruchssinn modelliert, d.h. Anosmie oder Hyposmie in Relation zu Normosmie sowie Anosmie in Relation zu Hyposmie oder Normosmie. Dabei wird davon ausgegangen, dass diese Odds proportional sind. In den Tabellen 4.4.27, 4.4.29, 4.4.31 und 4.4.33 ist die Zahl der erkannten Gerüche die Zielvariable

Als Einflussgrößen der Mn-Exposition werden wiederum

- Berufe mit Mangan-Exposition
- Kumulative Manganexposition
- Mangan im Blut
- Ausbildung

betrachtet.

Potenzielle Einflussfaktoren sind Alter (log-transformiert), erhöhte GGT (>90.Perzentil), Rauchstatus, Anämie, das Herkunftsland (möglicherweise unterschiedliche Kenntnis von Gerüchen wie z.B. Lakritz) und die Jahreszeit.

Schweißer können im Gegensatz zu anderen Berufen Gerüche besser erkennen. Aktuelles Rauchen und eine Anämie sind mit einem schlechteren Riechen verbunden.

Die Tabellen 4.4.26 bis 4.4.31 (Proportional ORs: 4.4.26, 4.4.28, 4.4.30, Einzelgerüche 4.4.27, 4.4.29, 4.4.31) zeigen den Effekt der Manganexposition (Beruf, MnB und Mn-Jahre) auf das Riechverhalten, adjustiert nach Alter, Rauchstatus, erhöhtem GGT, Eisenhaushalt, Herkunft und Jahreszeit. Schweißer und Personen mit hohem MnB riechen etwas besser, allerdings nur signifikant bezogen auf die Zahl der erkannten Gerüche durch Schweißer.

Das Alter hat den stärksten Einfluss. Aktuelle Raucher riechen deutlich schlechter, Männer mit Anämie marginal schlechter. Schlechtere Leberwerte, Geburtsland (Sprachverständnis und Kenntnis der Gerüche) sowie Jahreszeit haben keinen erkennbaren Einfluss.

Tabelle 4.4.26 Proportional Odds Modell: Einflüsse von Beruf und weiteren Faktoren auf die ordinal skalierte Riechstörung (Normosmie als Referenz), N=1375

Parameter „Referenzwert“		n	Odds Ratio	95 % KI	
„Andere Berufe“ (n=628)	Jemals Schweißer	27	0.54	0.25	1.19
	Jemals Schweißen in anderen Berufen	196	1.51	1.11	2.06
	Jemals andere Berufe mit Mn-Exposition	114	2.04	1.39	3.01
	Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	126	1.28	0.88	1.86
	Sonstige blue-collar Berufe (letzter Job)	284	1.52	1.16	2.00
Alter in Dekaden (log)			91.52	32.7 2	256.0 3
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=406)	Ex-Raucher	780	0.98	0.77	1.24
	Aktueller Raucher	189	1.57	1.11	2.20
GGT „≤ 81 U/L“ (n=1240)	>81 U/L	135	1.19	0.84	1.67
Hb ≥ 13 g/dL (n=1269)	Anämie (Hb < 13 g/dL)	106	1.49	1.01	2.19
Geburtsland D (n=1302)	Anderes Geburtsland	73	1.24	0.78	1.96
Sommer (n=395)	Frühling	289	1.24	0.78	1.96
	Herbst	346	1.05	0.78	1.41
	Winter	345	1.11	0.84	1.47

Tabelle 4.4.27. Regressionsanalyse: Beruf und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Anzahl richtig erkannter Gerüche, N=1375

Parameter „Referenzwert“	n	β	95 % KI		p-value	
Intercept		19.95	17.95	21.94		
„Andere Berufe“ (n=628)	Jemals Schweißer	27	0.96	0.19	1.73	0.015
	Jemals Schweißen in anderen Berufen	196	-0.25	-0.57	0.07	0.126
	Jemals andere Berufe mit Mn-Exposition	114	-0.61	-1.01	-0.21	0.003
	Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	126	-0.25	-0.64	0.13	0.193
	Sonstige blue-collar Berufe (letzter Job)	284	-0.50	-0.78	-0.22	0.001
Alter in Dekaden (log)		-5.53	-6.55	-4.50	<.0001	
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=406)	Ex-Raucher	780	-0.08	-0.32	0.16	0.499
	Aktueller Raucher	189	-0.59	-0.94	-0.24	0.001
GGT ≤ 81 U/L (n=1240)	>81 U/L	135	-0.16	-0.52	0.20	0.379
Hb ≥ 13 g/dL (n=1269)	Anämie (Hb<13 g/dL)	106	-0.42	-0.82	-0.03	0.037
Geburtsland D (n=1302)	Anderes Geburtsland	73	-0.34	-0.81	0.13	0.155
Sommer (n=395)	Frühling	289	-0.25	-0.56	0.05	0.099
	Herbst	346	-0.14	-0.43	0.15	0.334
	Winter	345	-0.16	-0.45	0.13	0.282

Tabelle 4.4.28 Proportional Odds Modell: Berufliche kumulative Manganexposition und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten einer Riechstörung (Normosmie als Referenz), N=1382

Parameter „Referenzwert“	N	Odds Ratio	95 % KI		
Kum. Mn-Exposition [µg/m³ years] „= 0“ (n=1006)	>0 – 52.4 (P25)	95	1.22	0.81	1.83
	> 52.4 – 305.4 (Median)	94	1.29	0.86	1.94
	> 305.4 – 1017.1(P75)	95	1.61	1.07	2.41
	> 1017.1	92	1.09	0.72	1.65
Alter in Dekaden (log)		103.13	36.96	287.76	
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=411)	Ex-Raucher	781	1.01	0.80	1.27
	Aktueller Raucher	190	1.57	1.12	2.20
GGT ≤ 81 U/L (n=1247)	>81 U/L	135	1.18	0.83	1.66
Hb ≥ 13 g/dL (n=1276)	Anämie (Hb<13 g/dL)	106	1.43	0.98	2.10
Geburtsland D (n=1308)	Anderes Geburtsland	74	1.26	0.80	1.98
Sommer (n=397)	Frühling	290	1.06	0.79	1.42
	Herbst	347	1.17	0.88	1.54
	Winter	348	1.10	0.83	1.45

Tabelle 4.4.29 Regressionsanalyse: Berufliche kumulative Manganexposition und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der richtig erkannten Gerüche, N=1382

Parameter „Referenzwert“		n	β	95 % KI		p-value
Intercept			20.19	18.18	22.19	
Kum. Mn-Exposition [µg/m ³ years] „= 0“ (n=1006)	>0 – 52.4 (P25)	95	-0.10	-0.53	0.32	0.631
	> 52.4 – 305.4 (Median)	94	-0.21	-0.63	0.22	0.338
	> 305.4 – 1017.1(P75)	95	-0.27	-0.69	0.15	0.213
	> 1017.1	92	0.14	-0.28	0.57	0.508
Alter in Dekaden (log)			-5.71	-6.74	-4.68	<.0001
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=411)	Ex-Raucher	781	-0.13	-0.37	0.11	0.294
	Aktueller Raucher	190	-0.61	-0.96	-0.27	0.001
GGT ≤ 81 U/L (n=1247)	>81 U/L	135	-0.15	-0.51	0.21	0.409
Hb ≥ 13 g/dL (n=1276)	Anämie (Hb<13 g/dL)	106	-0.38	-0.78	0.02	0.064
Geburtsland D(n=1308)	Anderes Geburtsland	74	-0.39	-0.86	0.08	0.105
Sommer (n=397)	Frühling	290	-0.26	-0.57	0.04	0.090
	Herbst	347	-0.19	-0.48	0.10	0.193
	Winter	348	-0.17	-0.46	0.12	0.240

Tabelle 4.4.30. Proportional Odds Modell: Mangan im Blut und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Riechstörung (Normosmie als Referenz), N=1327

Parameter „Referenzwert“		n	Odds Ratio	95 % KI	
MnB „< 15 µg/L“ (n=1290)	≥ 15 µg/L	37	0.60	0.31	1.15
Alter in Dekaden (log)			82.18	29.10	232.08
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=403)	Ex-Raucher	749	1.03	0.82	1.30
	Aktueller Raucher	175	1.65	1.17	2.34
GGT ≤ 81 U/L (n=1196)	>81 U/L	131	1.17	0.83	1.65
Hb ≥ 13 g/dL (n=1224)	Anämie (Hb<13 g/dL)	103	1.45	0.98	2.14
Geburtsland D (n=1255)	Anderes Geburtsland	72	1.27	0.80	2.00
Sommer (n=384)	Frühling	279	1.09	0.81	1.47
	Herbst	335	1.19	0.90	1.59
	Winter	329	1.11	0.84	1.48

Tabelle 4.4.31. Regressionsanalyse: Mangan im Blut und weitere potenzielle Determinanten von MnB, N=1327

Parameter „Referenzwert“	n	β	95 % KI		p-value	
Intercept		20.00	17.95	22.06		
MnB „< 15 $\mu\text{g/L}$ “ (n=1290)	$\geq 15 \mu\text{g/L}$	37	0.50	-0.17	1.16	0.142
Alter in Dekaden (log)		-5.62	-6.68	-4.56	<.0001	
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=403)	Ex-Raucher	749	-0.15	-0.39	0.10	0.235
	Aktueller Raucher	175	-0.66	-1.02	-0.29	<0.001
GGT $\leq 81 \text{ U/L}$ (n=1196)	>81 U/L	131	-0.15	-0.51	0.22	0.432
Hb $\geq 13 \text{ g/dL}$ (n=1224)	Anämie (Hb<13 g/dL)	103	-0.38	-0.79	0.03	0.069
Geburtsland D (n=1255)	Anderes Geburtsland	72	-0.41	-0.89	0.07	0.096
Sommer (n=384)	Frühling	279	-0.30	-0.61	0.01	0.061
	Herbst	335	-0.21	-0.51	0.08	0.161
	Winter	329	-0.20	-0.50	0.10	0.189

Tabelle 4.4.32. Proportional Odds Modell: Einflüsse von der beruflichen Ausbildung und weiteren Faktoren auf die ordinal skalierte Riechstörung (Normosmie als Referenz), N=1380

Parameter „Referenzwert“	n	Odds Ratio	95 % KI		
Ausbildung	Fachschule	296	1.36	1.02	1.83
„Hochschule“ (n=391)	Lehre/Berufsschule	637	1.47	1.15	1.89
	Keine Ausbildung	56	1.10	0.64	1.90
Alter in Dekaden (log)			106.32	38.08	296.87
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=410)	Ex-Raucher	780	0.99	0.79	1.26
	Aktueller Raucher	190	1.51	1.07	2.12
GGT $\leq 81 \text{ U/L}$ (n=1245)	>81 U/L	135	1.24	0.88	1.75
Hb $\geq 13 \text{ g/dL}$ (n=1274)	Anämie (Hb<13 g/dL)	106	1.45	0.99	2.13
Geburtsland D (n=1306)	Anderes Geburtsland	74	1.27	0.81	2.00
Sommer (n=396)	Frühling	290	1.07	0.79	1.43
	Herbst	346	1.17	0.88	1.55
	Winter	348	1.12	0.85	1.48

Tabelle 4.4.33. Regressionsanalyse: Berufliche Ausbildung und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Anzahl richtig erkannter Gerüche, N=1380

Parameter „Referenzwert“		n	β	95 % KI		p-value
Intercept			20.3 6	18.3 6	22.3 6	
Ausbildung	Fachschule	29 6	-0.26	-0.56	0.04	0.09
„Hochschule“ (n=391)	Lehre/Berufsschule	63 7	-0.42	-0.67	-0.16	0.001
	Keine Ausbildung	56	-0.25	-0.82	0.31	0.37
Alter in Dekaden (log)			-5.69	-6.72	-4.66	<.0001
Rauchstatus	Ex-Raucher	78 0	-0.10	-0.34	0.14	0.43
„Nichtraucher“ (n=410)	Aktueller Raucher	19 0	-0.55	-0.90	-0.20	0.002
GGT ≤ 81 U/L (n=1245)	>81 U/L	13 5	-0.19	-0.54	0.17	0.30
Hb ≥ 13 g/dL (n=1274)	Anämie (Hb<13 g/dL)	10 6	-0.38	-0.78	0.02	0.06
Geburtsland D (n=1306)	Anderes Geburtsland	74	-0.41	-0.88	0.06	0.09
Sommer (n=396)	Frühling	29 0	-0.28	-0.59	0.02	0.07
	Herbst	34 6	-0.21	-0.50	0.08	0.16
	Winter	34 8	-0.19	-0.48	0.09	0.19

In den Tabellen 4.4.34 – 4.4.39 sind die Ergebnisse der Proportional Odds Modelle und der Regressionsanalysen in der Untergruppe der Arbeiter (letzter Beruf „blue-collar worker“) dargestellt. Die Resultate dieser Sensitivitätsanalyse stimmen mit denen aus der Gesamtpopulation überein. In allen Modellen zeigt sich auch hier ein sehr starker Alterseffekt, mit zunehmendem Alter nimmt dabei das Riechvermögen ab. Schweißer weisen ein besseres Riechvermögen auf, wohingegen sowohl die kumulierte Manganexposition als auch stark erhöhte Manganwerte im Blut keinen Einfluss auf das Riechvermögen der Arbeiter zeigen. Aktuelle Raucher riechen schlechter als Nichtraucher. Stark erhöhte GGT-Konzentrationen, sehr niedrige Hämoglobinwerte, das Geburtsland sowie die Jahreszeit zeigen keinen signifikanten Einfluss auf das Riechvermögen.

Tabelle 4.4.34. Proportional Odds Modell: Einflüsse von Beruf und weiteren Faktoren auf die ordinal skalierte Riechstörung (Normosmie als Referenz) bei Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“), N=530

Parameter „Referenzwert“	n	Odds Ratio	95 % KI		
„Sonstige blue-collar Berufe“ (n=284)	Jemals Schweißer	22	0.31	0.12	0.77
	Jemals Schweißen in anderen Berufen	115	1.17	0.77	1.79
	Jemals andere Berufe mit Mn-Exposition	64	1.33	0.78	2.27
	Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	43	0.79	0.42	1.49
Alter in Dekaden (log)		115.80	21.23	631.73	
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=143)	Ex-Raucher	312	1.10	0.74	1.62
	Aktueller Raucher	73	2.17	1.23	3.82
GGT ≤ 81 U/L (n=483)	>81 U/L	45	1.13	0.62	2.05
Hb ≥ 13 g/dL (n=479)	Anämie (Hb<13 g/dL)	49	1.05	0.59	1.86
Geburtsland D (n=486)	Anderes Geburtsland	42	0.59	0.31	1.11
Sommer (n=150)	Frühling	99	1.00	0.61	1.63
	Herbst	144	0.97	0.62	1.53
	Winter	135	1.03	0.65	1.61

Tabelle 4.4.35. Beruf und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Anzahl richtig erkannter Gerüche bei Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“), N=530

Parameter „Referenzwert“	n	β	95 % KI		p-value
Intercept		20.01	16.55	23.48	
„Sonstige blue-collar Berufe“ (n=284)					
Jemals Schweißer	22	1.49	0.58	2.40	0.001
Jemals Schweißen in anderen Berufen	115	0.04	-0.41	0.49	0.86
Jemals andere Berufe mit Mn-Exposition	64	-0.06	-0.63	0.51	0.84
Jemals andere Berufe mit manuellem Geschick	43	0.38	-0.29	1.05	0.27
Alter in Dekaden (log)		-5.79	-7.55	-4.03	<.0001
Rauchstatus					
„Nichtraucher“ (n=143)					
Ex-Raucher	312	-0.21	-0.63	0.20	0.32
Aktueller Raucher	73	-1.02	-1.63	-0.42	0.001
GGT \leq 81 U/L (n=483)					
>81 U/L	45	-0.07	-0.71	0.57	0.84
Hb \geq 13 g/dL (n=479)					
Anämie (Hb<13 g/dL)	49	-0.05	-0.67	0.56	0.87
Geburtsland D (n=486)					
Anderes Geburtsland	42	-0.06	-0.72	0.60	0.86
Sommer (n=150)					
Frühling	99	-0.32	-0.85	0.21	0.24
Herbst	144	-0.02	-0.51	0.46	0.92
Winter	135	-0.16	-0.64	0.33	0.52

Tabelle 4.4.36. Proportional Odds Modell: Berufliche kumulative Manganexposition und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten einer Riechstörung (Normosmie als Referenz) bei Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“), N=528

Parameter „Referenzwert“	N	Odds Ratio	95 % KI	
Kum. Mn-Exposition [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years] „= 0“ (n=314)	>0 – 52.4 (P25)	48	1.32	0.73 2.39
	> 52.4 – 305.4 (Median)	38	1.15	0.60 2.20
	> 305.4 – 1017.1 (P75)	56	1.37	0.78 2.38
	> 1017.1	72	0.80	0.48 1.31
Alter in Dekaden (log)		122.69	22.46	670.19
Rauchstatus				
„Nichtraucher“ (n=143)				
Ex-Raucher	312	1.17	0.79	1.71
Aktueller Raucher	73	2.28	1.30	4.01
GGT \leq 81 U/L (n=483)				
>81 U/L	45	1.18	0.65	2.14
Hb \geq 13 g/dL (n=479)				
Anämie (Hb<13 g/dL)	49	1.01	0.57	1.79
Geburtsland D (n=486)				
Anderes Geburtsland	42	0.59	0.31	1.11
Sommer (n=150)				
Frühling	99	1.02	0.62	1.66
Herbst	144	1.03	0.66	1.61
Winter	135	1.07	0.68	1.67

Tabelle 4.4.37. Berufliche kumulative Manganexposition und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der richtig erkannten Gerüche bei Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“), N=528

Parameter „Referenzwert“		n	β	95 % KI		p-value
Intercept			20.33	16.83	23.82	
Kum. Mn-Exposition [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years] „= 0“ (n=314)	>0 – 52.4 (P25)	48	-0.13	-0.77	0.51	0.70
	> 52.4 – 305.4 (Median)	38	0.01	-0.69	0.72	0.97
	> 305.4 – 1017.1(P75)	56	-0.11	-0.72	0.49	0.71
	> 1017.1	72	0.48	-0.06	1.01	0.08
Alter in Dekaden (log)			-5.89	-7.67	-4.11	<.0001
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=143)	Ex-Raucher	312	-0.28	-0.69	0.14	0.19
	Aktueller Raucher	73	-1.10	-1.71	-0.50	<0.001
GGT \leq 81 U/L (n=483)	>81 U/L	45	-0.12	-0.77	0.52	0.71
Hb \geq 13 g/dL (n=479)	Anämie (Hb<13 g/dL)	49	0.00	-0.63	0.62	0.99
Geburtsland D (n=486)	Anderes Geburtsland	42	-0.03	-0.69	0.64	0.94
Sommer (n=150)	Frühling	99	-0.34	-0.87	0.20	0.22
	Herbst	144	-0.08	-0.57	0.40	0.73
	Winter	135	-0.20	-0.68	0.29	0.42

Tabelle 4.4.38. Proportional Odds Modell: Mangan im Blut und weitere Faktoren als potenzielle Determinanten der Riechstörung (Normosmie als Referenz) bei Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“), N=514

Parameter „Referenzwert“		n	Odds Ratio	95 % KI	
MnB „< 15 $\mu\text{g}/\text{L}$ “ (n=500)	\geq 15 $\mu\text{g}/\text{L}$	14	0.49	0.17	1.42
Alter in Dekaden (log)			113.40	20.50	627.18
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=142)	Ex-Raucher	302	1.17	0.79	1.72
	Aktueller Raucher	70	2.34	1.32	4.13
GGT \leq 81 U/L (n=469)	>81 U/L	45	1.23	0.68	2.22
Hb \geq 13 g/dL (n=466)	Anämie (Hb<13 g/dL)	48	0.99	0.55	1.76
Geburtsland D (n=472)	Anderes Geburtsland	42	0.60	0.32	1.13
Sommer (n=146)	Frühling	96	1.06	0.64	1.74
	Herbst	140	1.10	0.70	1.73
	Winter	132	1.12	0.71	1.77

Tabelle 4.4.39. Regressionsanalyse: Mangan im Blut und weitere potenzielle Determinanten von MnB bei Arbeitern (letzter Beruf „blue-collar worker“), N=514

Parameter „Referenzwert“	N	β	95 % KI		p-value	
Intercept		20.48	16.95	24.02		
MnB „< 15 $\mu\text{g/L}$ “ (n=500)	$\geq 15 \mu\text{g/L}$	14	0.46	-0.65	1.58	0.42
Alter in Dekaden (log)		-5.93	-7.73	-4.13	<.0001	
Rauchstatus „Nichtraucher“ (n=142)	Ex-Raucher	302	-0.26	-0.68	0.16	0.23
	Aktueller Raucher	70	-1.09	-1.71	-0.47	<0.001
GGT $\leq 81 \text{ U/L}$ (n=469)	>81 U/L	45	-0.13	-0.77	0.51	0.69
Hb $\geq 13 \text{ g/dL}$ (n=466)	Anämie (Hb<13 g/dL)	48	0.07	-0.56	0.70	0.83
Geburtsland D (n=472)	Anderes Geburtsland	42	-0.06	-0.73	0.61	0.86
Sommer (n=146)	Frühling	96	-0.40	-0.94	0.14	0.15
	Herbst	140	-0.18	-0.68	0.31	0.46
	Winter	132	-0.27	-0.77	0.22	0.28

Bestimmung von Blei, Cadmium, Chrom, Mangan und Nickel im Blut und deren Verteilung anhand des Rauchstatus

Ziel dieses Teilprojektes war es, Blei (Pb), Cadmium (Cd), Chrom (Cr) und Nickel (Ni) zusätzlich zu Mangan (Mn) in archivierten Blutproben (N= 4041 zur Baseline, N= 996 zur Dritterhebung) mit ICP-MS zu bestimmen.

Für die Auswertung der Verteilung dieser Daten wurden das Alter, das Geschlecht, Rauchen und Angaben aus dem Zusatzfragebogen für Metallberufe einbezogen. Eine wichtige Fragestellung ist hierbei, ob berufliche Einflussfaktoren wie eine aktuelle oder frühere Tätigkeit in einem „Metallberuf“ mit erhöhten Metallkonzentrationen assoziiert ist und ob vermehrt beruflich Exponierte über den Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerten (BAR-Werte) liegen. Diese BAR-Werte sind teilweise an kleinen oder nicht repräsentativen Kollektiven vor längerer Zeit bestimmt worden. Weiterhin soll anhand des 95. Perzentils der Verteilung der Metallkonzentrationen nach Alter und Geschlecht geprüft werden, ob der BAR-Wert noch aktuell ist und ob es geschlechtsspezifische und altersabhängige Unterschiede gibt.

Für diese Auswertung lagen die Metallkonzentrationen aus archivierten Blutproben von Probanden der HNR-Kohorte aus den Jahren 2000 – 2003 (Baseline) vor. Von 1411 Männern und 1410 Frauen lagen zusätzlich Berufsangaben anhand des Zusatzfragebogens für Metallberufe vor. Insgesamt waren davon 57 Männer und 3 Frauen zur Baseline noch beruflich gegenüber Metallen exponiert, weitere 330 Männer und 22 Frauen waren früher in Metallberufen tätig.

Frauen wiesen im Durchschnitt signifikant höhere Konzentrationen an Mn und Cd im Blut als Männer auf (Mediane 8,92 vs. 8,11 $\mu\text{g/L}$ und 0,36 vs. 0,29 $\mu\text{g/L}$), aber niedrigere Bleikonzentrationen (29,2 vs. 33,2 $\mu\text{g/L}$). Aktuelles Rauchen war mit erheblich höheren Cd-Konzentrationen verbunden (z.B. Män-

ner Nieraucher: 0,21 vs. 0,94 µg/L). Auch bei Blei fanden sich höhere Konzentrationen im Blut von Rauchern (z.B. Männer Nieraucher: 32,55 vs. 35,45 µg/L). Eine berufliche Tätigkeit muss daher bei diesen Metallen nach Rauchen adjustiert werden. Schweißer hatten etwas höhere Mangankonzentrationen (siehe Auswertungen zu Mn und Neurotoxizität). Derzeit werden diese Auswertungen noch eingehend fortgeführt.

Tabelle 4.4.40 Blei ($\mu\text{g/L}$)

Gruppe	Männer								Frauen							
	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max
Gesamt									Gesamt							
	1411	33,2	9,3	16,7	25,5	43,4	71,9	677,3	1410	29,2	6	14,1	21,9	39,1	63,5	219,7
Alter (Jahre)									Alter (Jahre)							
45 bis unter 50	193	32,2	9,3	15	24,4	41	62,6	187,1	215	26,7	6,4	13,1	19,4	36,7	53,8	219,7
50 bis unter 60	560	33	11,1	16,8	25,75	43,5	74,15	677,3	593	31,6	9,5	14,8	22,9	42,8	68,8	178,7
60 bis unter 70	552	33,8	10,8	17,5	25,55	44,65	74,8	218,5	503	28,4	6	14	21,9	36,9	58,9	184
70 bis 75	106	34,35	13	16,3	25,4	42,4	58,6	110,8	99	28,3	8,7	14,1	20,6	35,1	53,7	94,4
Rauchen									Rauchen							
Nichtraucher	434	32,55	11,2	16,5	24,7	42	74,6	401,5	793	28	6	13,7	21	36,5	56,9	130,2
Exraucher	679	33	9,3	16,5	25,5	42,4	65,7	677,3	358	29	9,1	14	22,4	39,8	65,5	150,2
Jetzt-Raucher	298	35,45	10,8	17,1	26,3	45,8	87,3	366,9	259	34,9	6,4	15,9	25,1	45,5	77,1	219,7
Metallberuf									Metallberuf							
Keine Angabe	12	28,3	15	15	23,55	56,5	127,5	127,5	18	25,75	16	16	23	32	48,7	48,7
Nie	1012	32,45	9,3	16,4	25,2	42,3	67,6	401,5	1367	29,3	6	14,3	22	39,4	63,8	219,7
Früher	330	35,95	10,8	18,4	27,6	44,9	78,1	287,7	22	23,25	8,5	10,1	15,5	36,4	48,4	56,3
Aktuell	57	38,7	11,1	14,8	29,6	53,8	115,2	677,3	3	60,4	31,4	31,4	31,4	92,9	92,9	92,9
Schweißen									Schweißen							
Keine Angabe	1	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	13	25,6	16	16	23,2	32	48,7	48,7
Nie	1139	32,7	9,3	16,4	25,4	42,9	69,8	401,5	1393	29,2	6	14	21,9	39,2	63,8	219,7
Früher reg./manch. geschweißt	213	35,3	10,8	18,5	26,7	43,8	74,8	287,7	3	28,9	24,4	24,4	24,4	56,3	56,3	56,3
früher Schweißer	22	37,7	22,2	22,5	28,5	45,6	69,8	77,8	1	15,5	15,5	15,5	15,5	15,5	15,5	15,5
aktuell reg./manch. geschweißt	30	39,2	22,5	24,5	34,1	60,1	145,7	677,3								
aktuell Schweißer	6	43,3	14,8	14,8	30,6	63,8	63,8	63,8								

Metallerzeugung									Metallerzeugung							
Keine Angabe	12	28,35	21	21	25,3	49,5	127,5	127,5	15	29,2	16	16	23,2	32,6	48,7	48,7
Nie	1277	33,1	9,3	16,5	25,5	43,1	69,7	401,5	1388	29,2	6	14,1	21,9	39,3	63,8	219,7
Früher	108	36	11,2	16,8	28,9	45,7	87,3	187,1	7	19,9	10,1	10,1	13,3	42,8	47,9	47,9
Aktuell	14	35,15	21,3	21,3	30	49,8	677,3	677,3								
Metallbearbeitung									Metallbearbeitung							
Keine Angabe	17	30	15	15	26,4	57,7	127,5	127,5	16	27,55	16	16	23,2	32,3	48,7	48,7
Nie	1318	33,2	9,3	16,7	25,5	43,3	70,6	677,3	1378	29,2	6	14,1	21,9	39,1	63,8	219,7
Früher	62	34,7	12,5	18,4	26,3	44	90,2	142,3	13	25,1	8,5	8,5	16,3	42,4	56,3	56,3
Aktuell	14	32,05	11,1	11,1	25,3	45,8	69,6	69,6	3	60,4	31,4	31,4	31,4	92,9	92,9	92,9
									Menopausenstatus							
Keine Angabe									252	32,5	9,2	16,3	24,1	42,85	68,8	219,7
prämenopausal									307	28,3	7,1	13,3	20,7	38,2	63,3	150,2
postmenopausal, normal									496	29,4	6	14,3	21,45	38,45	63,5	178,7
postmenopausal, krankheitsbedingt									269	27,4	6,4	13,6	21,6	37,6	58,6	184
postmenopausal, nnbez									86	32,8	13,1	15,5	24,5	43	67,7	118,4

Tabelle 4.4.41 Cadmium (µg/L)

Gruppe	Männer								Frauen							
	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max
Gesamt									Gesamt							
	1411	0,29	0,03	0,12	0,19	0,52	1,63	4,37	1410	0,36	0,05	0,16	0,25	0,6	1,71	6,43
Alter (Jahre)									Alter (Jahre)							
45 bis unter 50	193	0,25	0,06	0,1	0,15	0,55	2,32	3,02	215	0,37	0,05	0,14	0,23	0,67	2,04	4,87
50 bis unter 60	560	0,28	0,03	0,11	0,19	0,56	1,76	4,17	593	0,36	0,08	0,16	0,25	0,69	2,03	6,43
60 bis unter 70	552	0,29	0,09	0,13	0,2	0,49	1,38	4,37	503	0,36	0,06	0,17	0,26	0,52	1,07	4,65
70 bis 75	106	0,36	0,13	0,17	0,23	0,5	0,88	1,6	99	0,39	0,07	0,18	0,26	0,57	1,37	1,71
Rauchen									Rauchen							
Nichtraucher	434	0,21	0,03	0,1	0,15	0,28	0,45	1,78	793	0,31	0,06	0,15	0,22	0,43	0,7	1,26
Exraucher	679	0,29	0,07	0,13	0,2	0,44	0,83	3,58	358	0,36	0,08	0,16	0,26	0,5	0,86	2,76
Jetzt-Raucher	298	0,94	0,13	0,2	0,53	1,56	2,73	4,37	259	1,15	0,05	0,28	0,71	1,77	3,68	6,43
Metallberuf									Metallberuf							
Keine Angabe	12	0,41	0,18	0,18	0,23	0,7	1,93	1,93	18	0,43	0,16	0,16	0,22	0,66	1,25	1,25
Nie	1012	0,27	0,03	0,11	0,18	0,48	1,61	4,37	1367	0,36	0,05	0,16	0,25	0,6	1,71	6,43
Früher	330	0,32	0,07	0,13	0,21	0,6	1,56	3,47	22	0,35	0,14	0,18	0,31	0,6	1,41	1,82
Aktuell	57	0,46	0,13	0,14	0,28	1,09	2,25	4,03	3	0,37	0,21	0,21	0,21	1,81	1,81	1,81
Schweißen									Schweißen							
Keine Angabe	1	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	13	0,52	0,16	0,16	0,31	0,69	1,25	1,25
Nie	1139	0,28	0,03	0,11	0,19	0,5	1,6	4,37	1393	0,36	0,05	0,16	0,25	0,6	1,71	6,43
Früher reg./manch. geschweißt	213	0,31	0,07	0,14	0,22	0,67	1,66	3,47	3	0,34	0,14	0,14	0,14	0,48	0,48	0,48
früher Schweißer	22	0,3	0,07	0,14	0,18	0,36	0,73	1,6	1	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26
aktuell reg./manch. geschweißt	30	0,45	0,13	0,14	0,26	1,09	1,98	3,25								
aktuell Schweißer	6	1,25	0,21	0,21	0,28	2,16	4,03	4,03								

Metallerzeugung									Metallerzeugung								
Keine Angabe	12	0,65	0,18	0,18	0,29	1,41	2,62	2,62	15	0,48	0,16	0,16	0,25	0,69	1,25	1,25	
Nie	1277	0,28	0,03	0,11	0,19	0,5	1,63	4,37	1388	0,36	0,05	0,16	0,25	0,6	1,71	6,43	
Früher	108	0,35	0,07	0,12	0,22	0,58	1,22	2,43	7	0,33	0,18	0,18	0,32	0,61	1,41	1,41	
Aktuell	14	0,36	0,16	0,16	0,2	1,09	2,25	2,25									
Metallbearbeitung									Metallbearbeitung								
Keine Angabe	17	0,44	0,18	0,18	0,31	0,9	2,62	2,62	16	0,4	0,16	0,16	0,2	0,68	1,25	1,25	
Nie	1318	0,28	0,03	0,12	0,19	0,51	1,64	4,37	1378	0,36	0,05	0,16	0,25	0,6	1,71	6,43	
Früher	62	0,29	0,07	0,12	0,2	0,52	1,06	3,37	13	0,38	0,19	0,19	0,31	0,63	1,82	1,82	
Aktuell	14	0,49	0,21	0,21	0,35	0,91	1,52	1,52	3	0,37	0,21	0,21	0,21	1,81	1,81	1,81	
									Menopausenstatus								
Keine Angabe									252	0,39	0,08	0,17	0,27	0,56	1,68	4,59	
prämenopausal									307	0,36	0,1	0,14	0,23	0,62	1,79	6,13	
postmenopausal, normal									496	0,36	0,06	0,16	0,25	0,6	1,8	6,09	
postmenopausal, krankheitsbedingt									269	0,37	0,05	0,18	0,26	0,6	1,3	6,43	
postmenopausal, nnbez									86	0,35	0,08	0,15	0,25	0,54	1,71	3,68	

Tabelle 4.4.42: Chrom ($\mu\text{g/L}$)

Gruppe	Männer								Frauen							
	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max
Gesamt									Gesamt							
	1411	1,5	0,2	0,74	1,14	1,68	2,06	16,9	1410	1,52	0,21	0,68	1,14	1,73	2,09	6,83
Alter (Jahre)									Alter (Jahre)							
45 bis unter 50	193	1,46	0,35	0,67	1,06	1,69	2,22	16,9	215	1,46	0,33	0,57	1,07	1,74	2,08	2,88
50 bis unter 60	560	1,53	0,2	0,74	1,17	1,7	2,06	7,28	593	1,51	0,21	0,64	1,13	1,73	2,08	6,83
60 bis unter 70	552	1,49	0,22	0,78	1,14	1,65	2,04	14,75	503	1,52	0,22	0,72	1,21	1,72	2,16	5,13
70 bis 75	106	1,5	0,2	0,77	1,16	1,78	2,1	2,42	99	1,53	0,27	0,66	1,05	1,79	2,09	3,53
Rauchen									Rauchen							
Nichtraucher	434	1,52	0,33	0,73	1,22	1,72	2,06	16,9	793	1,52	0,22	0,68	1,14	1,73	2,1	6,83
Exraucher	679	1,5	0,2	0,8	1,12	1,68	2,09	3,25	358	1,5	0,21	0,61	1,15	1,71	2,09	5,12
Jetzt-Raucher	298	1,5	0,22	0,6	1,12	1,65	2,05	7,28	259	1,53	0,27	0,74	1,15	1,76	2,06	2,41
Metallberuf									Metallberuf							
Keine Angabe	12	1,57	0,56	0,56	1,15	1,82	3,11	3,11	18	1,43	0,5	0,5	1,11	1,66	2,08	2,08
Nie	1012	1,5	0,2	0,78	1,14	1,68	2,06	16,9	1367	1,52	0,21	0,68	1,14	1,73	2,09	6,83
Früher	330	1,5	0,22	0,65	1,15	1,68	2,06	14,75	22	1,5	0,25	0,56	1,2	1,91	2,23	3,14
Aktuell	57	1,52	0,55	0,66	1,04	1,74	2,14	3,24	3	1,88	0,91	0,91	0,91	2,41	2,41	2,41
Schweißen									Schweißen							
Keine Angabe	1	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	13	1,47	0,5	0,5	1,4	1,66	2,08	2,08
Nie	1139	1,51	0,2	0,78	1,15	1,68	2,06	16,9	1393	1,52	0,21	0,68	1,14	1,73	2,09	6,83
Früher reg./manch. geschweißt	213	1,47	0,39	0,61	1,11	1,67	2,06	14,75	3	1,4	1,14	1,14	1,14	2,02	2,02	2,02
früher Schweißer	22	1,49	0,62	0,97	1,04	1,73	2,13	2,71	1	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51
aktuell reg./manch. geschweißt	30	1,53	0,55	0,58	0,89	1,73	2,14	2,44								
aktuell Schweißer	6	1,64	0,68	0,68	1,18	1,9	3,24	3,24								

Metallerzeugung									Metallerzeugung							
Keine Angabe	12	1,45	0,45	0,45	0,76	1,66	1,9	1,9	15	1,44	0,72	0,72	1,11	1,66	2,08	2,08
Nie	1277	1,5	0,2	0,75	1,13	1,68	2,06	16,9	1388	1,52	0,21	0,68	1,14	1,73	2,09	6,83
Früher	108	1,54	0,22	0,78	1,29	1,69	2,13	3,45	7	1,49	0,82	0,82	1,2	1,68	2,23	2,23
Aktuell	14	1,57	0,73	0,73	1,15	1,8	2,14	2,14								
Metallbearbeitung									Metallbearbeitung							
Keine Angabe	17	1,6	0,56	0,56	1,43	1,81	3,11	3,11	16	1,46	0,72	0,72	1,25	1,67	2,08	2,08
Nie	1318	1,5	0,2	0,75	1,14	1,68	2,07	16,9	1378	1,52	0,21	0,68	1,14	1,73	2,09	6,83
Früher	62	1,44	0,53	0,66	1,05	1,66	1,97	2,44	13	1,6	0,25	0,25	1,29	1,97	3,14	3,14
Aktuell	14	1,51	0,85	0,85	1,41	1,74	1,92	1,92	3	1,88	0,91	0,91	0,91	2,41	2,41	2,41
									Menopausenstatus							
Keine Angabe									252	1,63	0,32	0,74	1,47	1,81	2,04	6,83
prämenopausal									307	1,43	0,22	0,61	1,08	1,67	2,06	3,68
postmenopausal, normal									496	1,53	0,23	0,8	1,22	1,76	2,16	5,13
postmenopausal, krankheitsbedingt									269	1,52	0,24	0,78	1,25	1,73	2,18	5,12
postmenopausal, nnbez									86	1	0,21	0,42	0,86	1,12	1,64	2,32

Tabelle 4.4.43: Mangan ($\mu\text{g/L}$)

Gruppe	Männer								Frauen							
	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max
Gesamt									Gesamt							
	1411	8,11	2,33	5,03	6,73	9,74	13,2	26,17	1410	8,92	2,85	5,34	7,23	11	15,65	48,71
Alter (Jahre)									Alter (Jahre)							
45 bis unter 50	193	7,99	2,4	4,99	6,82	9,68	13,03	18,72	215	9,04	3,6	5,29	7,06	11,88	17,89	48,71
50 bis unter 60	560	8,17	2,33	5,12	6,74	9,85	13,78	26,17	593	8,89	3,06	5,35	7,3	10,97	15,69	43,51
60 bis unter 70	552	8,11	3,36	4,98	6,67	9,75	12,82	24,37	503	8,92	2,85	5,37	7,18	10,93	14,91	29,19
70 bis 75	106	8,05	3,5	4,71	6,91	9,51	13,89	17,42	99	8,77	3,83	4,98	7,22	10,76	15,64	48,61
Rauchen									Rauchen							
Nichtraucher	434	8,32	2,33	5,24	6,92	9,87	12,82	20,55	793	8,96	2,85	5,34	7,3	11,17	15,99	48,61
Exraucher	679	7,96	2,4	4,99	6,73	9,65	13,56	26,17	358	8,88	3,09	5,29	7,13	10,58	15,63	43,51
Jetzt-Raucher	298	8,07	3,13	4,86	6,55	9,87	13,46	18,28	259	8,68	3,06	5,35	7,18	11,04	15,09	48,71
Metallberuf									Metallberuf							
Keine Angabe	12	7,54	4,24	4,24	5,73	9,8	12,36	12,36	18	8,43	4,23	4,23	6,81	10,11	11,31	11,31
Nie	1012	8,08	2,33	4,98	6,7	9,69	13,12	24,37	1367	8,92	2,85	5,31	7,24	11,02	15,69	48,71
Früher	330	8,05	3,64	5,22	6,84	9,76	13,05	26,17	22	9,56	5,64	6,22	7,38	11,87	15,34	19,96
Aktuell	57	9,44	3,92	5,56	7,02	10,98	16,6	20,19	3	9,86	6,3	6,3	6,3	10,38	10,38	10,38
Schweißen									Schweißen							
Keine Angabe	1	4,29	4,29	4,29	4,29	4,29	4,29	4,29	13	8,62	4,23	4,23	6,57	10,11	11,07	11,07
Nie	1139	8,07	2,33	4,97	6,71	9,69	13,12	24,37	1393	8,92	2,85	5,34	7,24	11,02	15,69	48,71
Früher reg./manch. geschweißt	213	8,1	3,64	5,23	6,87	10,06	13,03	26,17	3	9,37	6,22	6,22	6,22	10,76	10,76	10,76
früher Schweißer	22	8,37	5,21	5,28	6,99	9,21	12,65	18,2	1	7,96	7,96	7,96	7,96	7,96	7,96	7,96
aktuell reg./manch. geschweißt	30	9,53	5,56	5,95	6,89	10,95	17,37	20,19								
aktuell Schweißer	6	9,46	5,95	5,95	8,8	14,78	16,6	16,6								

Metallerzeugung									Metallerzeugung							
Keine Angabe	12	7,6	4,29	4,29	5,95	9,53	12,4	12,4	15	8,68	4,23	4,23	6,81	10,64	11,31	11,31
Nie	1277	8,1	2,33	5,03	6,73	9,71	13,2	26,17	1388	8,92	2,85	5,34	7,24	11,01	15,65	48,71
Früher	108	8,31	4,39	5,33	6,8	10,16	13,39	17,48	7	8,35	5,64	5,64	7,13	15,33	19,96	19,96
Aktuell	14	9,3	3,92	3,92	7,06	12,31	20,19	20,19								
Metallbearbeitung									Metallbearbeitung							
Keine Angabe	17	8,44	4,24	4,24	6,37	11,27	18,2	18,2	16	8,65	4,23	4,23	6,94	10,38	11,31	11,31
Nie	1318	8,14	2,33	5,03	6,71	9,74	13,2	26,17	1378	8,92	2,85	5,31	7,23	11,02	15,76	48,71
Früher	62	7,78	3,94	5,21	6,91	9,03	12,73	15,5	13	9,84	6,29	6,29	8,35	11,06	15,34	15,34
Aktuell	14	9,54	4,46	4,46	7,79	12,31	17,37	17,37	3	9,86	6,3	6,3	6,3	10,38	10,38	10,38
									Menopausenstatus							
Keine Angabe									252	9,45	3,48	5,72	7,57	11,93	16,48	48,61
prämenopausal									307	9,25	3,09	5,34	7,37	11,88	18,71	43,51
postmenopausal, normal									496	8,6	2,85	5,29	7,12	10,47	14,6	25,85
postmenopausal, krankheitsbedingt									269	8,94	3,06	5,39	7,14	10,77	15	48,71
postmenopausal, nnbez									86	8,77	4,1	5,2	7,11	10,5	12,9	14,64

Tabelle 4.4.44: Nickel ($\mu\text{g/L}$)

Gruppe	Männer								Frauen							
	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max	N	Median	Min	P05	P25	P75	P95	Max
Gesamt									Gesamt							
	1411	1,55	0,29	0,65	0,91	2,82	4,82	90,94	1410	1,63	0,43	0,7	0,95	2,93	5,02	42,39
Alter (Jahre)									Alter (Jahre)							
45 bis unter 50	193	1,84	0,36	0,74	1,09	3,2	5,01	70,93	215	1,74	0,43	0,71	0,99	3,02	4,79	21,69
50 bis unter 60	560	1,49	0,38	0,63	0,87	2,75	4,7	90,94	593	1,56	0,5	0,7	0,96	2,99	5,14	39,53
60 bis unter 70	552	1,52	0,29	0,65	0,91	2,73	4,82	12,2	503	1,67	0,46	0,69	0,92	2,96	4,67	42,39
70 bis 75	106	1,51	0,38	0,64	0,88	2,86	4,87	7,06	99	1,62	0,51	0,65	1,03	2,47	5,47	7,73
Rauchen									Rauchen							
Nichtraucher	434	1,52	0,43	0,64	0,89	2,6	4,74	70,93	793	1,62	0,46	0,69	0,93	2,87	4,96	21,69
Exraucher	679	1,59	0,29	0,65	0,91	2,89	4,76	10,81	358	1,65	0,43	0,7	0,96	3,05	4,98	39,53
Jetzt-Raucher	298	1,51	0,44	0,67	0,92	2,87	5,02	90,94	259	1,58	0,48	0,7	0,96	2,96	5,33	42,39
Metallberuf									Metallberuf							
Keine Angabe	12	1	0,75	0,75	0,87	2,21	4,7	4,7	18	1,68	0,69	0,69	0,82	3,31	7,73	7,73
Nie	1012	1,59	0,38	0,66	0,91	2,86	4,76	90,94	1367	1,62	0,43	0,7	0,95	2,95	5,02	42,39
Früher	330	1,53	0,29	0,64	0,93	2,82	4,9	12,2	22	1,69	0,64	0,67	0,94	2,62	3,39	3,63
Aktuell	57	1,32	0,38	0,58	0,88	1,94	7,93	11,62	3	2,79	1,99	1,99	1,99	29,95	29,95	29,95
Schweißen									Schweißen							
Keine Angabe	1	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	13	1,85	0,78	0,78	1,14	3,38	7,73	7,73
Nie	1139	1,56	0,36	0,64	0,91	2,83	4,78	90,94	1393	1,63	0,43	0,69	0,95	2,93	5,02	42,39
Früher reg./manch. geschweißt	213	1,6	0,29	0,67	0,94	2,89	4,97	12,2	3	1,44	0,81	0,81	0,81	1,67	1,67	1,67
früher Schweißer	22	1,49	0,7	0,72	0,94	3,08	4,32	4,93	1	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
aktuell reg./manch. geschweißt	30	1,1	0,58	0,59	0,84	1,58	2,83	3,81								
aktuell Schweißer	6	1,91	1,05	1,05	1,47	4,17	7,93	7,93								

Metallerzeugung									Metallerzeugung								
Keine Angabe	12	1,07	0,7	0,7	0,86	3,03	4,64	4,64	15	1,93	0,78	0,78	1,14	3,38	7,73	7,73	
Nie	1277	1,55	0,29	0,66	0,91	2,78	4,77	90,94	1388	1,62	0,43	0,7	0,95	2,92	5,02	42,39	
Früher	108	1,41	0,44	0,64	0,89	2,9	5,17	12,2	7	1,83	0,64	0,64	0,77	3,13	3,39	3,39	
Aktuell	14	1,91	0,38	0,38	1,6	3,97	11,62	11,62									
Metallbearbeitung									Metallbearbeitung								
Keine Angabe	17	1,03	0,69	0,69	0,88	1,61	7,59	7,59	16	1,67	0,69	0,69	0,81	3,31	7,73	7,73	
Nie	1318	1,56	0,29	0,64	0,91	2,81	4,78	90,94	1378	1,62	0,43	0,7	0,95	2,95	5,02	42,39	
Früher	62	1,72	0,36	0,74	1,04	3,41	4,88	5,64	13	1,48	0,64	0,64	0,94	2,62	3,63	3,63	
Aktuell	14	1,04	0,52	0,52	0,79	1,86	7,63	7,63	3	2,79	1,99	1,99	1,99	29,95	29,95	29,95	
									Menopausenstatus								
Keine Angabe									252	0,92	0,49	0,64	0,79	1,34	4,09	8,01	
prämenopausal									307	1,85	0,43	0,72	1,03	3,02	5,24	39,53	
postmenopausal, normal									496	1,76	0,48	0,71	1	3,37	5,2	29,95	
postmenopausal, krankheitsbedingt									269	1,9	0,48	0,75	1,16	3,21	5,1	42,39	
postmenopausal, nnbez									86	1,84	0,46	0,9	1,46	3,08	4,18	10,2	

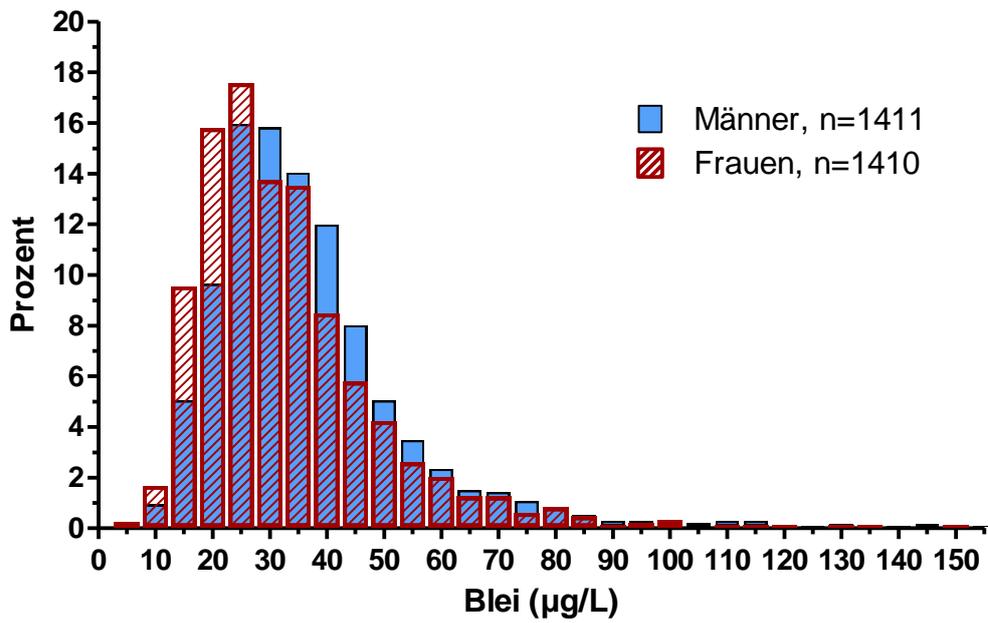


Abbildung: 4.4.15: Verteilung der Blei Konzentration stratifiziert nach Geschlecht

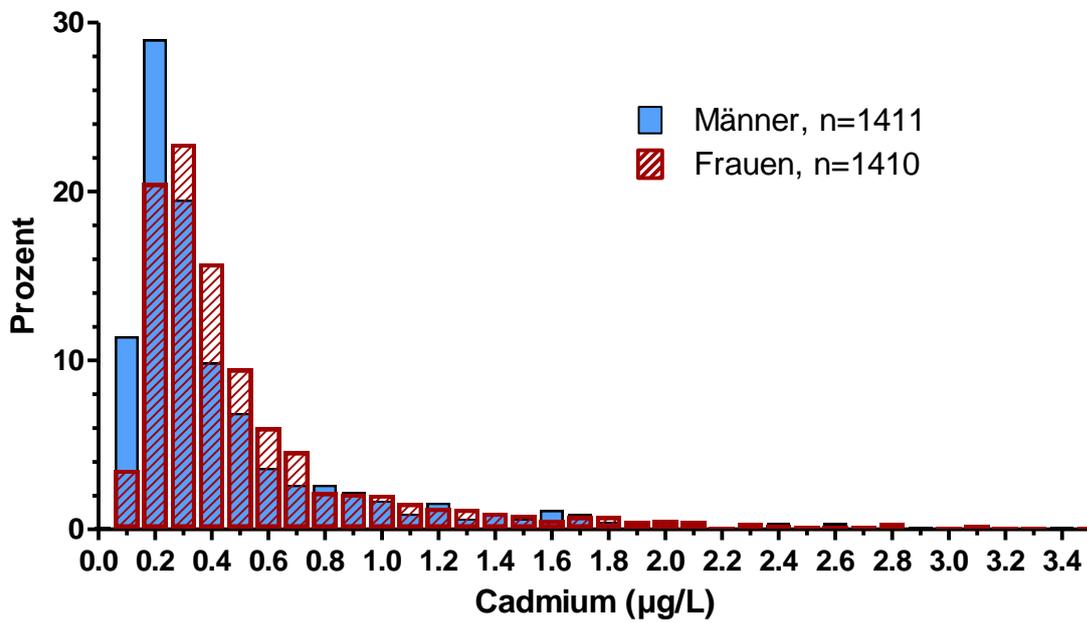


Abbildung: 4.4.16: Verteilung der Cadmium Konzentration stratifiziert nach Geschlecht

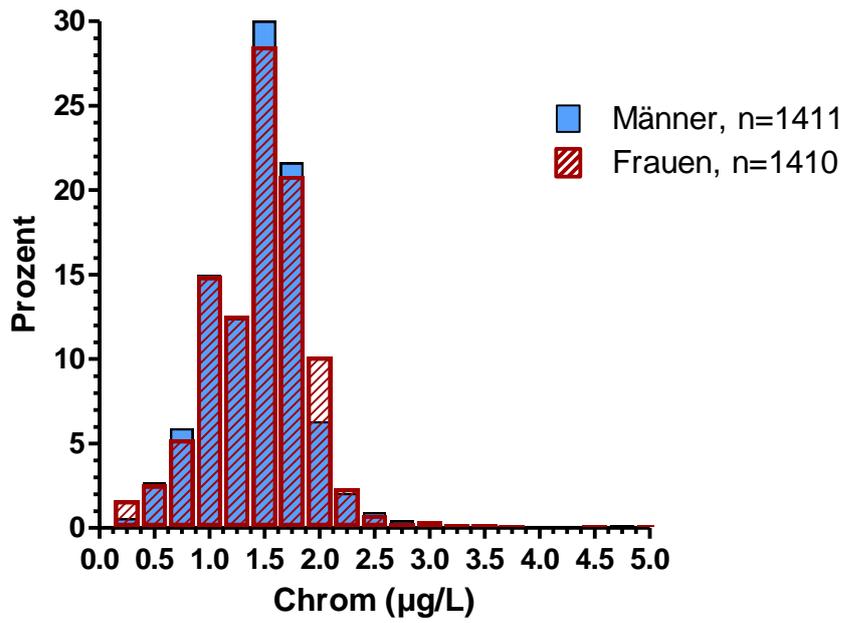


Abbildung: 4.4.17: Verteilung der Chrom Konzentration stratifiziert nach Geschlecht

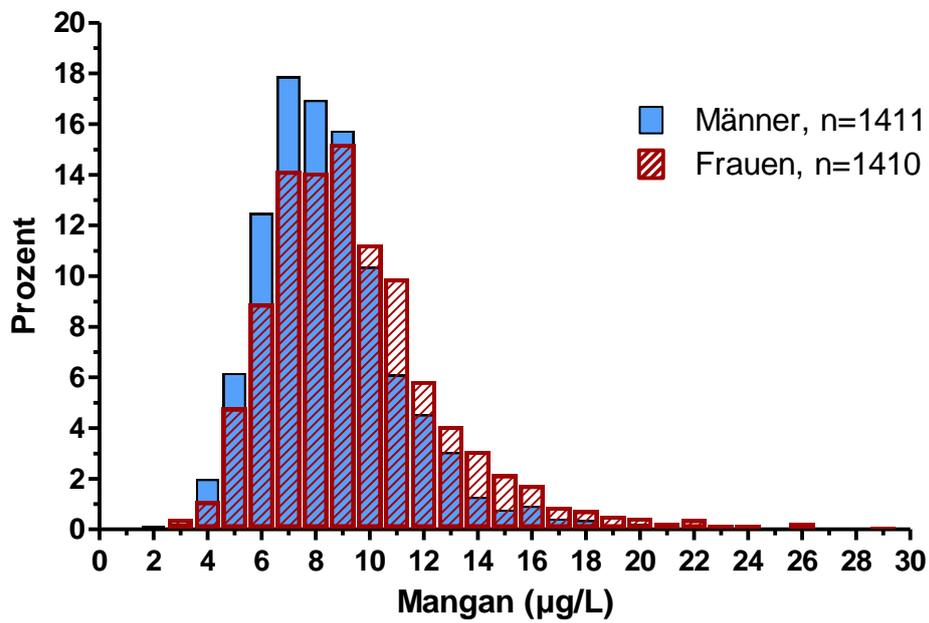


Abbildung: 4.4.18: Verteilung der Mangan Konzentration stratifiziert nach Geschlecht

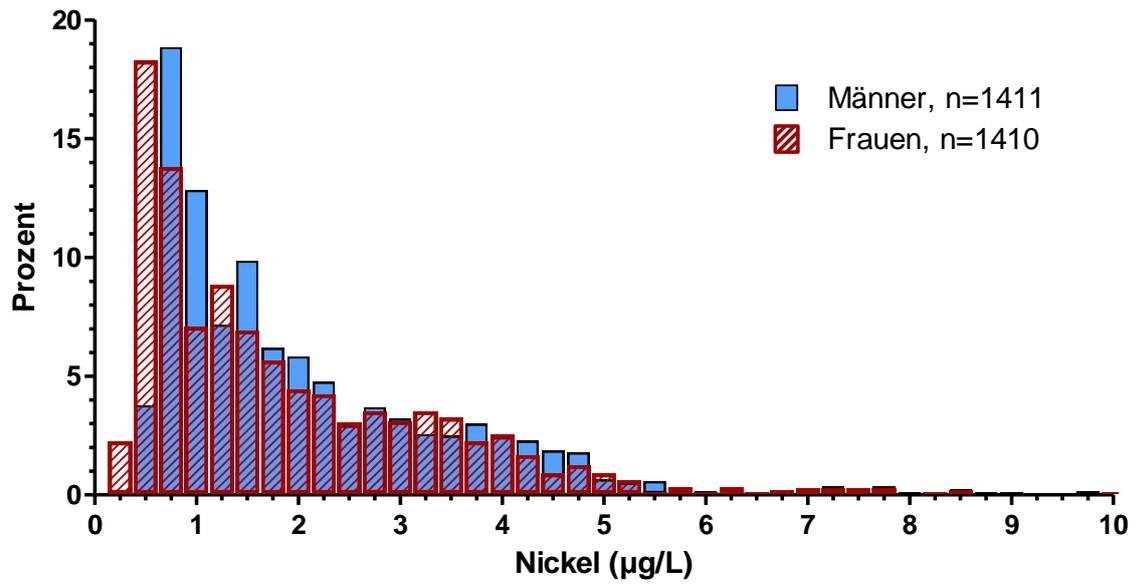


Abbildung: 4.4.19: Verteilung der Nickel Konzentration stratifiziert nach Geschlecht

Zusammenfassung

Für die 2010 vorgelegt MAK-Begründung, den MAK-Werte für Mn für alveolengängige Partikel auf 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und für einatembare Partikel auf 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zu senken, wurde eine Querschnitts-Studie mit russischen Schweißern als geeignet betrachtet, deren erste Ergebnisse neurotoxischer Tests (Ellingsen et al. 2008) zuerst dem Schweißen, jedoch in einer späteren Publikation auch den Folgen des Alkoholkonsums zugeschrieben wurden (Ellingsen et al. 2013). Record-Linkage-Studien, z.B. in den skandinavischen Ländern, gaben keine Hinweise auf vermehrte Erkrankungen durch Morbus Parkinson oder verwandte Krankheitsbilder bei Schweißern (Fored et al. 2006; Fryzek et al. 2005).

In bevölkerungsbasierten Kohortenstudien ist der Anteil Schweißer relativ gering. In AeKo konnten 25 ehemalige Schweißer mit feinmotorischen Tests und 27 Schweißer mit Riechtest-Ergebnissen gemeinsam mit möglichen Confoundern ausgewertet werden. Zusätzlich haben wir die lebenslange Manganexposition geschätzt, wobei 87 bzw. 92 Männer eine kumulative Exposition über 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ hatten, also beispielsweise 5 Jahre lang über dem neuen MAK-Wert für die E-Fraktion exponiert waren (die Expositionsschätzung beruht auf Messdaten in dieser Partikelfraktion). Weitere 35 bzw. 37 Männer hatten zur Baseline eine Konzentration von Mn im Blut über dem BAR-Wert (15 $\mu\text{g}/\text{L}$). Der BAR-Wert orientiert sich am 95. Perzentil der Verteilung von MnB in der Bevölkerung. In dieser Gruppe älterer Männer betrug das 95. Perzentil 13 $\mu\text{g}/\text{L}$. Wie in der Literatur beschrieben, sind Serumferritin und MnB negativ korreliert.

Ehemalige Schweißer hatten bessere feinmotorische Leistungen beim Ruhighalten der nicht-dominanten Hand und haben bessere Riechtestergebnisse erzielt. Männer mit hohem Mangan im Blut ($>$ BAR) waren schlechter beim Tapping, fielen aber beim Riechtest eher mit (nicht-signifikant) besseren Testergebnissen auf. Zu beachten ist, dass MnB in Blutproben der Baseline bestimmt wurde, also in einer länger zurückliegenden Zeit. Ein klarer Trend der Tests zu Feinmotorik und Riechen mit der anhand von Messdaten geschätzten kumulativen Manganexposition konnte nicht gefunden werden, allerdings ist eine solche Expositionsmetrik infolge der Unsicherheiten im Exposure Assessment wenig sensitiv, geringe Effekte zu entdecken.

Alter war der mit Abstand deutlichste Faktor, der mit einer Verschlechterung der Feinmotorik (insbesondere Ruhighalten und Zielen) und des Riechens verbunden war. Dagegen war eine gute Ausbildung mit besseren Ergebnissen sowohl in der Feinmotorik als auch beim Riechtest assoziiert. Insofern wurden alle Effekte zusätzlich nur in „blue-collar workers“ geschätzt.

Literatur

- Anger WK, Liang YX, Nell V et al. (2000) Lessons learned--15 years of the WHO-NCTB: a review. *Neurotoxicology* 21:837-846
- Casjens S, Eckert A, Woitalla D et al. (2013) Diagnostic value of the impairment of olfaction in Parkinson's disease. *PLoS One* 8:e64735
- Casjens S, Henry J, Rihs HP et al. (2014) Influence of Welding Fume on Systemic Iron Status. *Ann Occup Hyg*
- Ellingsen DG, Konstantinov R, Bast-Pettersen R, Merkurjeva L, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V (2008) A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. *Neurotoxicology* 29:48-59
- Ellingsen DG, Kusraeva Z, Bast-Pettersen R, Zibarev E, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V (2013) The interaction between manganese exposure and alcohol on neurobehavioral outcomes in welders. *Neurotoxicol Teratol* 41C:8-15
- Fored CM, Fryzek JP, Brandt L et al. (2006) Parkinson's disease and other basal ganglia or movement disorders in a large nationwide cohort of Swedish welders. *Occup Environ Med* 63:135-140
- Fryzek JP, Hansen J, Cohen S et al. (2005) A cohort study of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders in Danish welders. *J Occup Environ Med* 47:466-472
- Gaeta A, Hider RC (2005) The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy. *Br J Pharmacol* 146:1041-1059
- Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:976-981
- Kim Y, Lee BK (2011) Iron deficiency increases blood manganese level in the Korean general population according to KNHANES 2008. *Neurotoxicology* 32:247-254
- Meltzer HM, Brantsaeter AL, Borch-Johnsen B et al. (2010) Low iron stores are related to higher blood concentrations of manganese, cobalt and cadmium in non-smoking, Norwegian women in the HUNT 2 study. *Environ Res* 110:497-504
- Olanow CW (2004) Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1012:209-223
- Oulhote Y, Mergler D, Bouchard MF (2014) Sex- and age-differences in blood manganese levels in the U.S. general population: national health and nutrition examination survey 2011-2012. *Environ Health* 13:87
- Pesch B, Weiss T, Kendzia B et al. (2012) Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22:291-298
- Snyder AM, Connor JR (2009) Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. *Biochim Biophys Acta* 1790:606-614
- Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S et al. (1996) Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology* 24:1116-1120

4.5 Mangan und kognitive Leistungen

Einleitung und Hintergrund

Ein Ziel des AeKo Vorhabens ist die Erforschung von Zusammenhängen zwischen Arbeitsbelastungen (z.B. Exposition gegenüber Gefahrstoffen) und Erkrankungen des mittleren und höheren Erwachsenenalters anhand von Daten einer epidemiologischen Studie. Der hier behandelte Aspekt dieser Assoziationen ist die Auswirkung beruflicher Manganexpositionen, die vor allem Beschäftigte der Metallindustrie betreffen (siehe Abschnitt 4.4), und ihr Einfluss auf kognitive Leistungen.

Mangan (Mn) ist ein essentielles Spurenelement, das an vielen biologischen Prozessen beteiligt ist (u.a. Mangan-Superoxid-Dismutase [MnSOD] Aktivität in den Mitochondrien) und vom Menschen hauptsächlich durch die Nahrung aufgenommen wird. Im gastrointestinalen Trakt wird es sehr gut reguliert und überschüssiges Mangan wird zum größten Teil über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei der inhalativen Aufnahme von Mangan, wie sie vor allem bei Schweißern vorkommt, wird dieser Regulationsmechanismus teilweise umgangen. Mangan gelangt direkt aus dem Respirationstrakt ins Blut und so in verschiedene Zielorgane. Bei diesem Aufnahmeweg besteht das Risiko einer Akkumulation von Mangan im Nervensystem, wo es toxisch wirken kann. Auch der direkte Transport von Mangan über das Riechepithel und den olfaktorischen Nerv wurde im Tierversuch beschrieben (Dorman et al., 2002). Die Bedeutung dieses Transportweges für den Menschen ist unklar. Es ist aber denkbar, dass vor allem nanoskalige Mangan-Partikel im Schweißrauch durch diesen Aufnahmeweg in ZNS-Strukturen gelangen. Vor allem die Basalganglien sind von dieser Mangan-Anreicherung betroffen und über sehr unterschiedliche Mechanismen (Aschner and Dorman, 2006, Erikson and Aschner, 2003, Fitsanakis et al., 2006) entfaltet Mangan vor allem in dieser Hirnstruktur seine neurotoxischen Effekte. Unter verschiedenen klinischen Bedingungen (z.B. chronische Lebererkrankungen, Eisenmangel) und bei hohen beruflichen Expositionen gegenüber Mangan werden erhöhte Mangankonzentrationen im Blut (MnB) gemessen. Der BAR-Wert (Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert) für Mangan liegt bei 15 µg/l. Im Gegensatz zum BAT-Wert (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert) berücksichtigt der BAR keine gesundheitlichen Effekte, sondern orientiert sich am 95. Perzentil der Hintergrundbelastung in der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter.

Die Neurotoxizität erhöhter Mangankonzentrationen im Blut bzw. im Gehirn wurde im Tierversuch (Burton and Guilarte, 2009) belegt und konnte für den Menschen als Einschränkung motorischer und kognitiver Leistungen (verhaltenstoxische Effekte) gezeigt werden (siehe auch Berichtsteil IPA). Epidemiologische Studien, aber auch Metaanalysen beschrieben verringerte kognitive Leistungen infolge von beruflicher Manganexposition (Meyer-Baron et al., 2013).

Durch die augenscheinliche Ähnlichkeit von Manganismus mit Morbus Parkinson wurden in vielen Querschnittstudien vor allem motorische Funktionen untersucht, obwohl bekannt ist, dass auch kognitive Funktionen, die auf verschiedenen „Schleifen“ der Basalganglien mit kortikalen Strukturen beruhen (Chudasama and Robbins, 2006), im Frühstadium dieser neurodegenerativen Erkrankung betroffen sind (Willemsen et al., 2011).

In der HNR Studie wurde im zweiten Untersuchungsquerschnitt eine Testbatterie zur Erfassung kognitiver Leistungen verwendet (Wege et al., 2011), deren Ergebnisse die abhängigen Variablen für diese Analysen bildeten. Die möglichen beruflichen Manganexpositionen der StudienteilnehmerInnen dienten als unabhängige Variable und wurden aus den (1) Blutmangankonzentrationen (MnB) und der (2) kumulierten inhalativen Manganexposition abgeleitet; Letztere wurde mit Hilfe des Schweißfragebogens ermittelt (siehe Abschnitt 4.4).

Unabhängig von der tatsächlichen Aussagefähigkeit der Mangankonzentration im Blut für die Mangan-Konzentration im ZNS ist offensichtlich, dass erhöhte Blutkonzentrationen auch ein erhöhtes Risiko für Schädigungen bergen. Neuere Studien legen nahe, dass dieser Biomarker einer neurotoxischen Manganexposition sowohl von Alter und Geschlecht (Oulhote et al., 2014), als auch von Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) für die Eisenaufnahme bzw. –speicherung (Claus Henn et al., 2011) abhängt. Bei Frauen mit einem varianten Allel im *HFE* Gen (rs1800562 und rs1799945) wurden geringere MnB Konzentration gemessen als bei Frauen mit den entsprechenden „Wildtypen“. Da diese Genotypisierung auch in der HNR Studie vorgenommen wurde, bestand mit dem vorliegenden Datensatz die Möglichkeit, diesen Befund zu replizieren und auch für Männer zu untersuchen. Im Kontext der Neurotoxizität von Mangan stellen diese SNPs möglicherweise protektive Faktoren dar, deren Untersuchung nur in epidemiologischen Studien dieser Größe möglich ist.

Auch kognitive Leistungen können von funktionellen SNPs beeinflusst werden (Davies et al., 2014), deren Untersuchung nur in großen epidemiologischen Studien möglich ist. Aus diesem Grunde sollten die Effekte von sieben SNPs untersucht werden, deren Einfluss auf kognitive Funktionen in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte. Eine ausreichende Fallzahl an Genotypisierungen (Anzahl der missing values $\leq 10\%$) lag nur für die folgenden SNPs vor: rs10989591 (N-methyl-D-aspartate 3A; *GRIN3A*), rs4680 (Catechol-O-Methyltransferase; *COMT*) und Träger des APOE Epsilon 4 Allels. Die Effekte dieser SNPs auf die Testleistungen sollten untersucht werden und ggf. in Kombination mit den Indikatoren der beruflichen Manganbelastung betrachtet werden.

Methoden

Teilnehmer

Genutzt wurden Datensätze von 4.086 Personen, für die kognitive Leistungsdaten vorlagen. Die Daten entstammen der HNR-Studie, erhoben wurden sie mehrheitlich beim zweiten Untersuchungsquerschnitt (Mai 2006-September 2008). Daten zu Metallkonzentrationen im Blut (Mangan, Blei) wurden bei der Erstuntersuchung ermittelt (Dezember 2000-August 2003). Bei der HNR Studie handelt es sich um eine Zufallsstichprobe von Personen im Alter zwischen 45 und 75 Jahren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Die Personen wurden rekrutiert auf der Grundlage von Melderegistern der Städte Bochum, Essen, Mülheim/Ruhr.

Kognitives Screening

Das Screening (Dlugaj et al., 2010, Wege et al., 2011) wurde anhand von fünf Tests durchgeführt: **Wortliste 1** und **2** erforderten, dass die Wörter einer vorgelesenen 8-Wort-Liste aus dem Nürnberger Alters-Inventar sofort wiederholt bzw. am Ende des Interviews aus einer Liste wiedererkannt wurden (kurz- und mittelfristiges Gedächtnis). Bei der Wortflüssigkeit sollten innerhalb von 60 Sekunden so viele **Tiere** wie möglich genannt werden (exekutive Funktionen). Beim Uhrentest mussten die Zahlen einer **Uhr** auf einem Kreis eingetragen werden und eine Uhrzeit anhand der Zeiger eingezeichnet werden (visuell-räumliche Fähigkeiten). Beim **Labyrinth** Test mussten Quadrate mit einem Stift durchfahren werden und ein Punkt außerhalb erreicht werden (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit). Beim Uhren-Zeichnen-Test wird die Testleistung in die Kategorien 1 bis 5 eingeteilt (1: Uhr ist perfekt, 5: sehr schlecht, da z. B. sehr unregelmäßige Zwischenräume, keine Ziffern, Ziffern >12, Rechts-Links-Umkehr).

Modulatoren kognitiver Leistungen

Die o.g. Publikationen der Daten zeigten, dass alle fünf Leistungstests vom Alter und Bildungsniveau der StudienteilnehmerInnen abhängen. Da demographische Informationen wie z. B. Geburtsland und ausgeübter Beruf die Abschätzung der intellektuellen Voraussetzungen verbessern (Griffin et al., 2002), wurden auch diese berücksichtigt.

Depressionen oder auch depressive Verstimmungen sind bekannte Modulatoren neurokognitiver Funktionen (Evans et al., 2014). Um diesen Einfluss zu prüfen, wurden mit der allgemeinen Depressi-

ons-Skala (ADS, Hautzinger and Bailer, 1993) depressive Symptome erfasst. Der Summenwert dieses Fragebogens wurde genutzt, um die Stärke der depressiven Stimmung zu quantifizieren.

Der **Alkoholkonsum** wurde durch einen Fragebogen erfasst, der nach Art, Menge und Häufigkeit von Alkoholgenuss fragte (nie/1-3 mal pro Woche, einmal/2-3 mal pro Woche, täglich/4-6 mal pro Woche). Die Ergebnisse wurden in g Alkohol/Woche umgerechnet.

Rauchen innerhalb des letzten Jahres begründete den Status aktuell rauchend, Rauchen länger als ein Jahr zuvor war als ehemals rauchend definiert.

Die Teilnehmer waren außerdem aufgefordert, ihre Medikamente zur Untersuchung mitzubringen. Eingenommene Medikamente wurden nach ATC-Index klassifiziert (anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation).

Der allgemeine **Gesundheitszustand** und relevante **Vorerkrankungen** wurden erfragt (Herz-Kreislauf-Erkrankung, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankung, Diabetes) und Laborparameter bestimmt (Leberenzyme, Triglyceride, Homocystein).

Statistik

Wie auch bei den Analysen der Geruchstests und motorischen Leistungen (siehe Abschnitt 4.4) wurden alle Analysen getrennt für Männer und Frauen durchgeführt. Um bei der Deskription eine direkte Vergleichbarkeit von Gruppen zu ermöglichen, werden hier z-normierte Werte verwendet, die für Alter und Bildung adjustiert wurden.

Bis auf den Uhrentest waren die Werte der Leistungstests annähernd normalverteilt. Die Testleistungen im Uhrentest, der ordinalskaliert bewertet (1-5) wurde, zeigten eine gewisse Schiefe, da ca. 65 % der Männer und 59 % der Frauen den Minimalwert von 1 aufwiesen. Die Testleistungen im Uhrentest wurden daher als dichotome Variable (Testleistung ≥ 3 = auffällig) mit logistischen Regressionen analysiert. Poisson-Regressionsmodelle wurden angewendet, um den Einfluss von Mangan auf die kurz- und mittelfristigen Gedächtnisleistungen (Wortliste 1, Wortliste 2), die Wortflüssigkeit (Tiere) und die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Labyrinth) zu ermitteln. Die Poisson-Regression beschreibt ein generalisiertes lineares Modell und ist eine Methodik zur Modellierung von Zähldaten. Die Regressionskoeffizienten werden mithilfe des Maximum Likelihood Verfahrens geschätzt. In Fällen, wo die Varianz der Zielvariablen größer war als ihr Erwartungswert, wurde eine sogenannte Überdispersions-Korrektur durchgeführt, in Fällen, wo sie geringer war, wurde eine Unterdispersions-Korrektur durchgeführt.

Als Expositionsindikatoren wurden für diesen Bericht betrachtet:

- Mangan im Blut zur Baseline
- kumulierte Manganexposition (siehe Abschnitt 4.4)

Als Kovariablen wurden berücksichtigt:

- depressive Stimmung
- Rauchstatus
- Alkoholkonsum
- Alter
- Ausbildung
- Geburtsland
- letzter Beruf (blue collar ja-nein)

Stetige Prädiktoren wurden überwiegend entsprechend den Quartilen der Verteilung klassifiziert und im Sinne einer stetigen Zu- bzw. Abnahme der Merkmalsausprägung verwendet. Für Alter wurden Tertile gebildet, die annähernd Dekaden entsprachen. Alle Prädiktoren wurden gleichzeitig in die statistischen Modelle inkludiert.

Die Verteilung der Genotypen wurde mit Hilfe der χ^2 Statistik getestet, wobei beobachtete und erwartete Anzahlen gemäß den Prinzipien des Hardy-Weinberg Gleichgewichts verglichen wurden. Da einzelne Allele eine geringe Häufigkeit haben, wurden heterozygote und homozygote Varianten zu einem Indikator zusammengefasst. Obwohl die Mutation C282Y einen größeren Einfluss zu haben scheint als H63D (Cheng et al., 2009, Walsh et al., 2006), wurden die beiden Allele auch zusammengefasst betrachtet, weil die Effekte die gleiche Richtung haben.

Ergebnisse

Nachdem Personen mit Demenzerkrankungen (n=22), Schlaganfall (n=43) und Einnahme von Antipsychotika (n=27) ausgeschlossen waren, umfasste die Stichprobe 3.994 Personen.

Tabelle 4.5.1 zeigt die demografischen Daten, Angaben zu Lebensstilvariablen und die Daten zum Eisen, Mangan- und Bleigehalt im Blut.

Tabelle 4.5.1: Deskriptive Statistiken zur Beschreibung der Stichprobe.

Charakteristik (missings)	alle MW [\pm SD] oder Anzahl (%)	Männer MW [\pm SD] oder Anzahl (%)	Frauen MW [\pm SD] oder Anzahl (%)
Geschlecht			
männlich	1963 (49.2)		
weiblich	2031 (50.9)		
Geburtsland (5)			
Deutschland	3718 (93.2)	1847 (94.2)	1871 (92.2)
andere	271 (6.8)	113 (5.8)	158 (7.8)
Alter	64.2 [7.6]	64.2 [7.6]	64.3 [7.7]
Ausbildung (4)			
≤ 10 Jahre	396 (9.9)	76 (3.9)	320 (15.8)
11-13	2227 (55.8)	920 (46.9)	1307 (64.4)
14-17	906 (22.7)	674 (34.4)	232 (11.4)
≥ 18	461 (11.6)	290 (14.8)	171 (8.4)
Rauchstatus (6)			
Nichtraucher	1685 (42.3)	554 (28.3)	1131 (55.8)
Ex-Raucher	1609 (40.4)	1036 (52.9)	573 (28.3)
Raucher	694 (17.4)	370 (18.9)	324 (16.0)
Alkohol (g/Woche) (67)	65.2 [104.5]	99.3 [126.5]	32.1 [61.4]
Depressive Stimmung (187)	7.0 [5.9]	6.4 [5.3]	7.7 [6.3]
Eisenstatus			
Hämoglobin (21)	97.7 [34.1]	100.5 [34.3]	95.1 [33.7]
Ferritin [μ g/L] (268)	166.8 [171.8]	226.7 [202.3]	109.0 [108.5]
Transferrin [g/L]	2.6 [0.4]	2.6 [0.4]	2.6 [0.4]
Mangan im Blut [μg/L] (213)	9.0 [3.2]	8.6 [2.7]	9.5 [3.6]
Blei im Blut [μg/L] (213)	35.8 [24.0]	38.6 [28.6]	33.1 [18.0]

Tabelle 4.5.1 verdeutlicht Unterschiede zwischen den Geschlechtern, wie sie für derartige Altersstichproben bekannt sind. Frauen haben eine geringere Ausbildungsdauer, sie rauchen weniger, neigen eher dazu, depressive Symptome zu berichten und trinken weniger Alkohol als Männer. Die Geschlechtsunterschiede für den Eisenstatus und Zusammenhänge mit den Mangankonzentrationen im Blut sind im Berichtsteil des IPA ausführlich beschrieben. Wie bei Oulhote et al. (2014) finden sich

auch in der vorliegenden Stichprobe höhere MnB-Konzentrationen für Frauen. Bei der Blut-Blei-Konzentration ist dieses Verhältnis umgekehrt.

Tabelle 4.5.2 zeigt die Ergebnisse der abhängigen Variablen, die hier zur besseren Vergleichbarkeit als z-normierte Werte dargestellt werden. Da sowohl bei den abhängigen wie auch bei den unabhängigen Variablen zahlreiche Unterschiede zwischen Geschlechtern auftraten, werden alle Auswertungen im Folgenden geschlechtsspezifisch vorgenommen.

Tabelle 4.5.2: Deskriptive Statistiken der abhängigen Variablen und Ergebnisse der statistischen Prüfung auf Geschlechtsunterschiede.

Testverfahren	Männer			Frauen			Mann-Whitney
	P25	Median	P75	P25	Median	P75	
Wortliste 1*	-0.76	-0.03	0.48	-0.40	0.32	0.90	U=-11.29 p<0.001
Wortliste 2	-0.89	-0.03	0.56	-0.53	0.18	0.89	U=-9.95 p<0.001
Tiere	-0.73	-0.06	0.58	-0.61	0.01	0.72	U=-2.80 p=0.005
Labyrinth	-0.16	0.35	0.64	-0.38	0.28	0.64	U=3.09 p=0.002
Uhr	-0.64	0.60	0.75	-0.94	0.60	0.75	U=1.29 p=0.197

Mediane, 25 %- und 75 %-Perzentil für die fünf kognitiven Tests getrennt nach Geschlechtern. *Dargestellt sind alters- und bildungsadjustierte z-Werte.

In den Gedächtnistests (Wortliste 1, Wortliste 2) und dem Wortflüssigkeitstest (Tiere) sind die alters- und bildungsadjustierten Testleistungen der Frauen besser; im Test zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Labyrinth) schneiden die Männer besser ab; im Uhren-Zeichnen-Test unterscheiden sich die Geschlechter im Median nicht voneinander. Alle Unterschiede wurden mit dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz geprüft (siehe letzte Spalte).

Statistische Modelle mit den Laborparametern der Leberenzyme, des Fettstoffwechsels und des Homocysteinspiegels deuteten Zusammenhänge zwischen Fettstoffwechsel bzw. Homocysteinspiegel und Gedächtnisleistungen von Frauen an. Dies könnte ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Analysen sein, würde aber zu einer Überfrachtung der Modelle für die hier zu analysierende Fragestellung führen. Dieser Teilaspekt bleibt daher in diesem Bericht unberücksichtigt.

Tabelle 4.5.3 zeigt die Ergebnisse der Poisson-Regressionen und Tabelle 4.5.4 die der logistischen Regressionen. Einzelne Zusammenhänge zwischen MnB und den kognitiven Leistungsvariablen wurden bei den Männern beobachtet. Die mittelfristige Gedächtnisleistung wurde eher positiv, die exekutive Funktion Wortflüssigkeit eher negativ beeinflusst. Bei den Frauen gab es diese Zusammenhänge nicht. Für beide Geschlechter gab es leistungsmindernde Einflüsse von höherem Alter. Die ebenfalls deutlichen negativen Einflüsse von geringerer Bildung, einem Geburtsland außerhalb Deutschlands und einem ausgeübten blue collar Beruf zeigen, dass es mit Hilfe dieser Variablen gelingt, die Leistungsvoraussetzungen der Teilnehmer umfassender zu berücksichtigen. Vereinzelt ergaben sich

Hinweise auf den Einfluss von Rauchen, im positiven wie im negativen Sinne. Wiederkehrend über die verschiedenen Tests zeigten sich Leistungsverschlechterungen durch depressive Stimmung und Leistungsverbesserungen durch Alkoholkonsum.

Tabellen 4.5.3a, b: Ergebnisse der Poisson-Regressionen für die kognitiven Testvariablen Wortliste 1, Wortliste 2, Tiere und Labyrinth mit der Expositionsvariable Mangankonzentration im Blut. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

Tabelle 4.5.3a: Ergebnisse für männliche Teilnehmer (n=1349)

Parameter „Referenzwert“	n	Wort1			Wort2			Tiere			Labyrinth*				
		Exp(β)	95%KI	95%KI	Exp(β)	95%KI	95%KI	Exp(β)	95%KI	95%KI	Exp(β)	95%KI	95%KI		
Intercept		5.94	5.50	6.42	3.01	2.43	3.73	23.65	21.56	25.95	44.73	38.36	52.16		
Mangan im Blut „0“ ≤ 7.21 (n=447)		7.21 < „1“ ≤ 9.16	455	1.00	0.97	1.03	1.06	0.99	1.14	0.99	0.96	1.02	0.99	0.93	1.05
		9.16 < „2“ ≤ 15	407	1.02	0.99	1.05	1.09	1.01	1.17	1.02	0.98	1.05	1.01	0.95	1.07
		„3“ > 15	40	1.00	0.93	1.07	1.09	0.92	1.30	0.91	0.84	0.99	0.97	0.84	1.12
Depressive Stimmung Score ≤ 3 (n=401)		Score 3.1 - 6	402	0.98	0.95	1.01	0.93	0.86	1.00	0.95	0.91	0.98	1.12	1.06	1.19
		Score 6.1 - 9	249	0.97	0.94	1.00	0.95	0.87	1.04	0.94	0.91	0.98	1.14	1.07	1.23
		Score > 9	297	0.93	0.90	0.96	0.85	0.78	0.92	0.91	0.87	0.94	1.18	1.11	1.26
Rauchstatus Nichtraucher (n=412)		ehemalige Raucher	715	1.01	0.99	1.04	1.02	0.96	1.10	1.02	0.99	1.05	0.99	0.94	1.05
		aktuelle Raucher	222	1.00	0.97	1.04	1.05	0.96	1.15	0.97	0.93	1.02	1.06	0.99	1.14
Alkoholkonsum ≤ 11.1 g/Woche (n=284)		11.2 – 55.6 g/Woche	311	1.00	0.97	1.04	1.07	0.98	1.18	1.03	0.98	1.07	0.91	0.85	0.97
		55.7 - 139 g/Woche	370	1.01	0.97	1.04	1.13	1.04	1.24	1.05	1.00	1.09	0.92	0.86	0.99
		> 139 g/Woche	384	1.05	1.01	1.08	1.17	1.07	1.28	1.06	1.02	1.11	0.94	0.88	1.01
Alter 50-59 Jahre (n=474)		60-69 Jahre	571	0.94	0.91	0.96	0.88	0.83	0.94	0.94	0.92	0.97	1.23	1.17	1.30
		> 70 Jahre	304	5.94	5.50	6.42	0.73	0.67	0.80	0.88	0.85	0.91	1.53	1.44	1.64
Ausbildung ≤ 10 Jahre (n=49)		11-13 Jahre	592	0.98	0.92	1.05	1.06	0.88	1.27	1.04	0.97	1.13	0.91	0.80	1.03
		14-17 Jahre	485	1.03	0.96	1.10	1.19	0.99	1.43	1.09	1.01	1.18	0.80	0.70	0.91
		≥18 Jahre	223	1.08	1.01	1.16	1.35	1.12	1.64	1.17	1.08	1.27	0.74	0.64	0.85
Geburtsland Deutschland (n=1275)		andere	74	0.94	0.89	0.99	0.92	0.80	1.05	0.86	0.81	0.92	1.02	0.92	1.14
Beruf kein blue collar (n=834)		blue collar	515	0.94	0.91	0.96	0.89	0.83	0.95	0.92	0.90	0.95	1.06	1.00	1.12

* Beim Labyrinth-Test werden Bearbeitungszeiten analysiert, so dass z.B. Werte >1 als Hinweis auf einen negativen Einfluss zu interpretieren sind.

Tabelle 4.5.3b: Ergebnisse für weibliche Teilnehmer (n= (1341)

Parameter „Referenzwert“	n	Wort1			Wort2			Tiere		Labyrinth*					
		Exp(β)	95%KI	95%KI	Exp(β)	95%KI	95%KI	Exp(β)	95%KI	23.55	Exp(β)	95%KI	95%KI		
Intercept		5.63	5.34	5.93	3.59	3.15	4.09	22.15	20.83	23.55	52.42	46.18	59.51		
Mangan im Blut															
„0“ ≤7.63 (n=421)		7.63 < „1“ ≤ 9.87	415	1.01	0.98	1.04	0.99	0.93	1.06	1.00	0.97	1.04	1.04	0.97	1.11
		9.87 < „2“ ≤-15	427	1.00	0.97	1.02	0.99	0.93	1.06	1.01	0.98	1.05	1.04	0.98	1.12
		„3“ >15	78	0.99	0.94	1.04	0.92	0.82	1.04	0.98	0.92	1.04	0.94	0.83	1.06
Depressive Stimmung															
Score ≤ 4 (n=437)		Score 4.1 - 7	306	0.99	0.96	1.02	0.97	0.90	1.04	1.01	0.97	1.04	1.06	0.98	1.14
		Score 7.1 - 12	320	0.99	0.97	1.02	0.93	0.87	1.00	0.97	0.94	1.00	1.09	1.02	1.18
		Score > 12	278	0.94	0.91	0.97	0.88	0.82	0.95	0.98	0.94	1.01	1.09	1.01	1.18
Rauchstatus															
Nichtraucher (n=747)		ehemalige Raucher	400	1.03	1.01	1.06	1.03	0.97	1.09	1.03	1.00	1.07	0.91	0.86	0.97
		aktuelle Raucher	194	1.00	0.97	1.03	1.04	0.96	1.13	0.98	0.95	1.02	0.98	0.90	1.06
Alkoholkonsum															
0 g/Woche (n=474)		≤ 6.9 g/Woche	127	1.01	0.97	1.05	1.06	0.96	1.16	1.03	0.98	1.08	0.99	0.90	1.10
		7 - 34.7 g/Woche	382	1.03	1.00	1.06	1.07	1.00	1.14	1.02	0.99	1.06	0.96	0.90	1.03
		> 34.7 g/Woche	358	1.03	1.00	1.06	1.08	1.01	1.16	1.05	1.01	1.08	0.91	0.85	0.98
Alter															
50-59 Jahre (n=495)		60-69 Jahre	560	0.96	0.94	0.98	0.89	0.84	0.95	0.94	0.92	0.97	1.24	1.17	1.32
		> 70 Jahre	286	0.93	0.90	0.96	0.85	0.78	0.92	0.92	0.89	0.96	1.40	1.29	1.52
Ausbildung															
≤ 10 Jahre (n=152)		11-13 Jahre	884	1.07	1.03	1.11	1.10	0.99	1.21	1.06	1.01	1.11	0.90	0.83	0.99
		14-17 Jahre	171	1.16	1.10	1.21	1.31	1.16	1.47	1.17	1.10	1.23	0.82	0.73	0.92
		≥18 Jahre	134	1.21	1.15	1.28	1.47	1.30	1.67	1.24	1.17	1.31	0.71	0.63	0.81
Geburtsland															
Deutschland (n=1242)		andere	99	0.89	0.85	0.93	0.85	0.76	0.95	0.84	0.80	0.89	1.01	0.91	1.12
Beruf															
kein blue collar (n=1140)		blue collar	201	0.93	0.90	0.97	0.87	0.80	0.95	0.94	0.91	0.98	1.03	0.95	1.12

* Beim Labyrinth-Test werden Bearbeitungszeiten analysiert, so dass z.B. Werte >1 als Hinweis auf einen negativen Einfluss zu interpretieren sind.

Tabelle 4.5.4a, b: Ergebnisse der logistischen Regressionen für die kognitive Testvariable Uhrentest mit Expositionsvariable Mangankonzentration im Blut. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

Tabelle 4.5.4a: Ergebnisse für männliche Teilnehmer (n=1349)

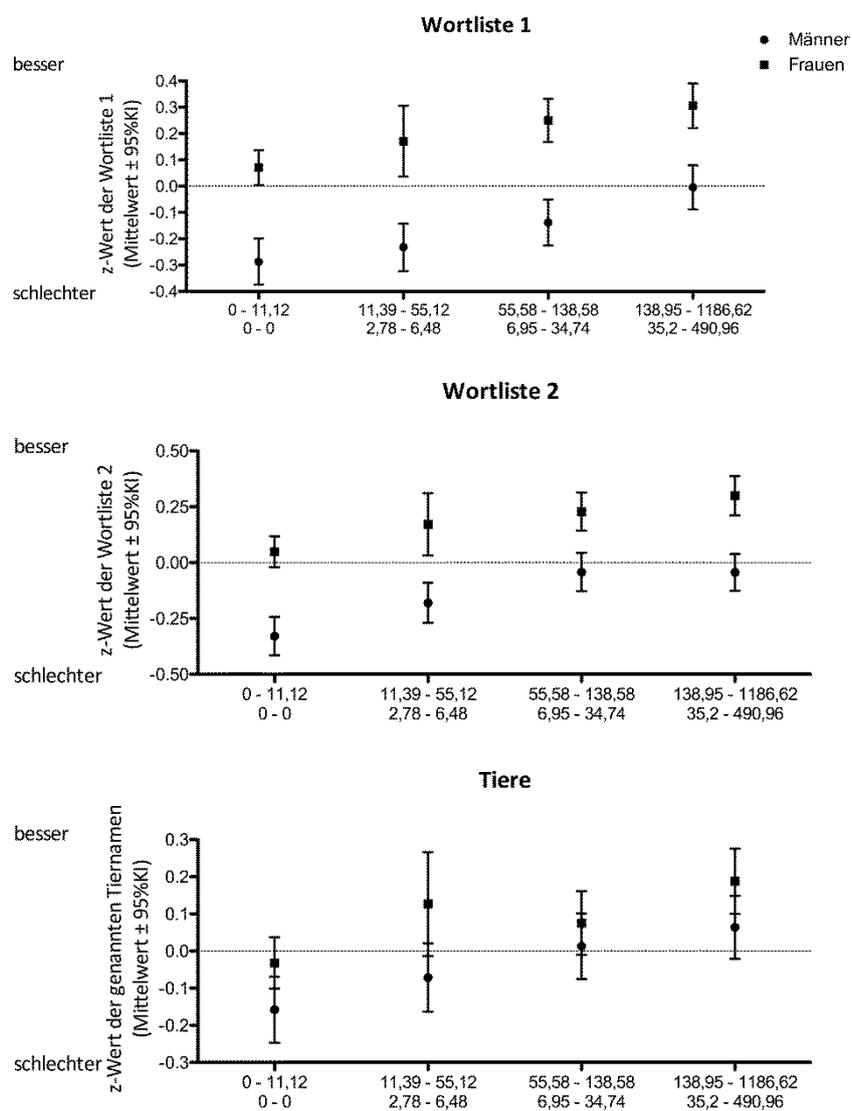
Parameter „Referenzwert“		n	Odds Ratio	95 % KI	
Mangan im Blut [µg/L]					
„0“ ≤ 7.21 (n=447)	7.21 < „1“ ≤ 9.16	455	0.97	0.68	1.39
	9.16 < „2“ ≤ 15	407	1.04	0.71	1.51
	„3“ >15	40	2.41	0.71	8.13
Depressive Stimmung					
Score ≤ 3 (n=401)	Score 3.1 - 6	402	0.68	0.45	1.02
	Score 6.1 - 9	249	0.77	0.49	1.23
	Score > 9	297	0.56	0.37	0.86
Rauchstatus					
Nichtraucher (n=412)	Ex-Raucher	715	1.57	1.12	2.18
	aktuelle Raucher	222	1.31	0.83	2.06
Alkoholkonsum					
≤ 11.1 g/Woche (n=284)	11.2 – 55.6 g/Woche	311	1.37	0.87	2.15
	55.7 - 139 g/Woche	370	0.87	0.57	1.32
	> 139 g/Woche	384	0.99	0.65	1.52
Alter					
50-59 Jahre (n=474)	60-69 Jahre	571	0.70	0.49	1.01
	> 70 Jahre	304	0.45	0.30	0.67
Ausbildung					
≥ 18 Jahre (n=223)	≤10 Jahre	49	0.56	0.23	1.36
	11-13 Jahre	592	0.46	0.27	0.79
	14-17 Jahre	485	0.73	0.43	1.25
Geburtsland					
D (n=1275)	anderes Geburtsland	74	0.89	0.47	1.69
Letzter Beruf					
kein blue collar (n=834)	blue collar	515	0.78	0.56	1.08

Tabelle 4.5.4b: Ergebnisse für weibliche Teilnehmer (n=1341)

Parameter „Referenzwert“		n	Odds Ratio	95 % KI	
Mangan im Blut [µg/L]					
„0“ ≤7.63 (n=421)	7.63 < „1“ ≤ 9.87	415	1.02	0.73	1.43
	9.87 < „2“ ≤15	427	1.13	0.80	1.59
	„3“ >15	78	1.48	0.75	2.91
Depressive Stimmung					
Score ≤ 4 (n=437)	Score 4.1 - 7	306	0.71	0.48	1.04
	Score 7.1 - 12	320	0.78	0.53	1.14
	Score > 12	278	0.55	0.38	0.81
Rauchstatus					
Nichtraucher (n=747)	Ex-Raucher	400	1.34	0.97	1.86
	aktuelle Raucher	194	1.44	0.92	2.25
Alkoholkonsum					
0 g/Woche (n=474)	≤ 6.9 g/Woche	127	0.87	0.54	1.40
	7 – 34.7 g/Woche	382	1.08	0.76	1.53
	> 34.7 g/Woche	358	0.81	0.57	1.17
Alter					
50-59 Jahre (n=495)	60-69 Jahre	560	0.56	0.40	0.78

	> 70 Jahre	286	0.41	0.27	0.61
Ausbildung ≥18 Jahre (n=134)	≤ 10 Jahre	152	0.36	0.18	0.72
	11-13 Jahre	884	0.46	0.25	0.85
	14-17 Jahre	171	0.63	0.31	1.27
Geburtsland D (n=1242)	anderes Geburtsland	99	0.50	0.31	0.80
Letzter Beruf nicht blue collar (n=1140)	blue collar	201	1.25	0.84	1.84

Abbildung 4.5.1 zeigt die Zusammenhänge der berichteten Trinkmenge als Gramm reinen Alkohols/ Woche für die z-Werte der vier Leistungstest, jeweils für Männer und Frauen getrennt.



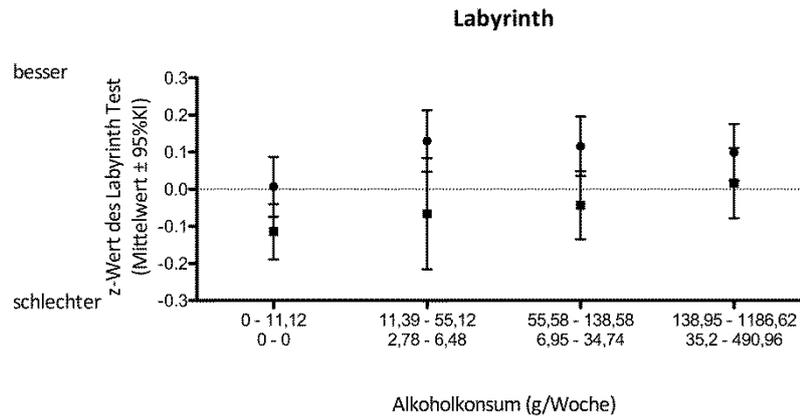


Abbildung 4.5.1. Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der adjustierten Testwerte (z-Werte) für die vier kognitiven Leistungstests für die Quartile des berichteten, wöchentlichen Alkoholkonsums.

In beiden Geschlechtern nimmt mit steigendem Alkoholkonsum die alters- und bildungsadjustierte Leistung der StudienteilnehmerInnen zu. Eine mögliche Erklärung dieses Zusammenhangs könnte die soziale Integration der Studienteilnehmer sein. Hier zeigte sich jedoch, dass für beide Geschlechter die Gruppe mit der geringsten angegebenen Trinkmenge den höchsten Social Integration Index aufweist. Generell muss jedoch erwähnt werden, dass die angegebenen Mengen des Alkoholkonsums relativ niedrig sind. Tabelle 4.5.5 zeigt die Mediane und Inter-Quartils-Bereiche der vier Klassen.

Tabelle 4.5.5: Mediane, 25 %- und 75 %-Perzentil des berichteten wöchentlichen Alkoholkonsums in g/Woche.

	Frauen			Männer		
	Median	P25	P75	Median	P25	P75
Quartil:						
I	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.78
II	5.56	2.78	5.56	28.48	20.01	38.91
III	18.06	11.12	25.94	78.92	69.48	101.90
IV	73.92	55.58	133.39	211.20	158.91	305.69

Damit liegt für die Männer des obersten Quartils der tägliche Alkoholkonsum in 50 % der Stichprobe bei knapp 30g/Tag und bei Frauen bei ca. 10g/Tag.

Entgegengesetzte Trends zeigen die Beziehungen der Quartile des Depressivitätsscores mit den alters- und bildungskorrigierten Testleistungen der StudienteilnehmerInnen. Aus Abbildung 4.5.2 wird deutlich, dass in beiden Geschlechtern Personen mit niedrigen Werten im ADS Fragebogen bessere Testleistungen aufwiesen.

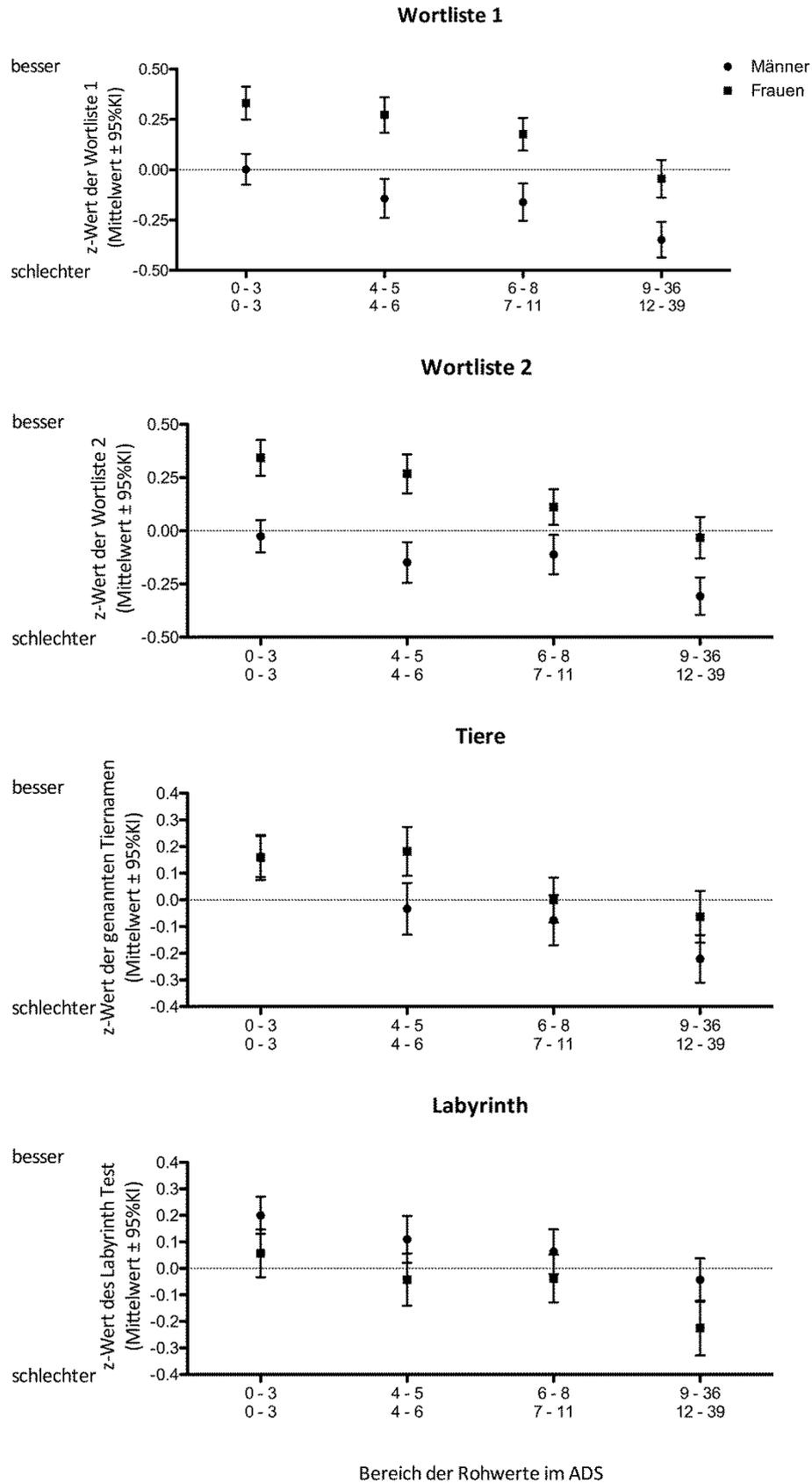


Abbildung 4.5.2. Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der adjustierten Testwerte (z-Werte) für die vier kognitiven Leistungstests für die Quartile des ADS-Gesamtscores.

Betrachtet man nun die Interaktionen dieser gegenläufigen Trends mittels Varianzanalysen der dargestellten z-Werte, so ergibt sich nur für die Männer im Test Wortliste 1 eine signifikante Interaktion zwischen diesen beiden Faktoren ($F_{(9,1852)}=2.26$; $p=0.02$). Es scheint also keine generelle Wechselwirkung in dem Sinne vorzuliegen, dass niedrige Depressivitätsscores mit hohem Alkoholkonsum assoziiert sind. Die Spearman-Rang-Korrelationen zwischen dem ADS-Score und dem berichteten wöchentlichen Alkoholkonsum sind zwar in beiden Geschlechtern schwach negativ (Frauen: $\rho=-0.11$; Männer: $\rho=-0.05$) aber nicht ausreichend, um diese gegenläufigen Trends in den kognitiven Leistungen zu erklären. Hier scheinen bisher unberücksichtigte Modulatoren zu wirken, die augenblicklich nicht für Analysen zur Verfügung stehen.

Eine analoge Auswertung wurde mit dem Prädiktor kumulierte Manganbelastung durchgeführt. Hier wurden allerdings nur Männer betrachtet, weil lediglich 21 Frauen eine von Null verschiedene kumulierte Manganbelastung hatten. 1007 Männer waren nach eigenen Angaben nie gegenüber Mangan exponiert, da sie in ihrem Arbeitsleben keine Schweißarbeiten ausgeführt hatten. Die übrigen männlichen Studienteilnehmer ($n=368$) wurden, analog zur Auswertung am IPA, entsprechend den Quartilen der kumulierten Manganexposition in vier Gruppen aufgeteilt. Von den Männern, die nach eigenen Angaben nie gegenüber Mangan exponiert waren, wurden nur solche in die folgende Auswertung aufgenommen, deren letzter Arbeitsplatz dem Bereich blue collar zuzuordnen war.

Die Tabellen 4.5.6 und 4.5.7 zeigen die Ergebnisse der statistischen Analysen mit dem Expositionsindikator kumulierte Manganbelastung, der aus dem Schweißerfragebogen abgeleitet wurde. Die Stichprobe umfasst die Männer, die gegenüber Mangan exponiert waren und diejenigen männlichen Teilnehmer, die nicht exponiert waren, aber einen blue collar Beruf ausübten.

Tabelle 4.5.6: Ergebnisse der Poisson-Regressionen für die kognitiven Testvariablen Wortliste 1, Wortliste 2, Tiere und Labyrinth mit der Expositionsvariable kumulierte Manganbelastung (n= 697). Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

Parameter „Referenzwert“	n	Wort1			Wort2			Tiere			Labyrinth*			
		Exp(β)	95%KI		Exp(β)	95%KI		Exp(β)	95%KI		Exp(β)	95%KI		
Intercept		5.91	5.28	6.60	3.16	2.36	4.24	24.26	21.43	27.48	40.28	32.33	50.18	
Kum Mn_Exposition [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ Jahr] „0“ (n=320)														
	0 < „1“ \leq 52.22	95	1.02	0.96	1.08	1.00	0.86	1.16	1.00	0.93	1.06	0.94	0.84	1.06
	52.22 < „2“ \leq 288.1	95	1.00	0.94	1.06	1.07	0.92	1.25	1.00	0.94	1.07	0.83	0.74	0.94
	288.1 \leq „3“ \leq 989.19	93	0.98	0.93	1.04	0.96	0.83	1.12	0.99	0.93	1.05	0.97	0.87	1.08
	„4“ > 989.19	94	0.97	0.91	1.02	0.94	0.81	1.08	0.96	0.90	1.02	1.00	0.90	1.11
Depressive Stimmung Score \leq 3 (n=182)														
	Score 3.1 - 6	212	0.97	0.93	1.02	0.98	0.88	1.10	0.93	0.88	0.98	1.20	1.09	1.31
	Score 6.1 - 9	134	0.97	0.92	1.02	0.98	0.86	1.12	0.92	0.87	0.97	1.13	1.02	1.25
	Score > 9	169	0.92	0.88	0.97	0.84	0.74	0.96	0.89	0.84	0.94	1.26	1.15	1.39
Rauchstatus Nichtraucher (n=187)														
	ehemalige Raucher	389	1.02	0.98	1.06	1.00	0.90	1.11	1.02	0.97	1.06	0.97	0.90	1.06
	aktuelle Raucher	121	1.00	0.95	1.06	1.05	0.92	1.21	0.98	0.92	1.04	1.05	0.94	1.17
Alkoholkonsum \leq 11.1 g/Woche (n=175)														
	11.2 – 55.6 g/Woche	179	0.98	0.93	1.02	1.07	0.94	1.22	1.02	0.97	1.08	0.89	0.81	0.98
	55.7 - 139 g/Woche	175	0.99	0.94	1.04	1.12	0.99	1.27	1.05	0.99	1.11	0.94	0.86	1.04
	> 139 g/Woche	168	1.01	0.96	1.06	1.16	1.02	1.32	1.07	1.01	1.13	0.94	0.85	1.04
Alter 50-59 Jahre (n=231)														
	60-69 Jahre	305	1.02	0.98	1.06	0.85	0.77	0.94	0.93	0.89	0.97	1.31	1.21	1.42
	> 70 Jahre	161	1.00	0.95	1.06	0.69	0.61	0.78	0.89	0.84	0.94	1.59	1.45	1.75
Ausbildung \leq 10 Jahre (n=40)														
	11-13 Jahre	386	0.97	0.90	1.05	1.01	0.82	1.24	1.02	0.94	1.12	1.01	0.87	1.17
	14-17 Jahre	237	1.03	0.96	1.12	1.17	0.94	1.44	1.09	1.00	1.19	0.89	0.77	1.04
	\geq 18 Jahre	34	1.18	1.05	1.31	1.37	1.05	1.80	1.26	1.12	1.42	0.92	0.74	1.14
Geburtsland Deutschland (n=647)														
	andere	50	0.91	0.85	0.98	0.89	0.75	1.07	0.91	0.84	0.98	0.97	0.85	1.11
Beruf kein blue collar (n=168)														
	blue collar	529	0.98	0.93	1.03	0.96	0.84	1.10	0.93	0.88	0.99	1.02	0.92	1.13

* Beim Labyrinth-Test werden Bearbeitungszeiten analysiert, so dass z.B. Werte >1 als Hinweis auf einen negativen Einfluss zu interpretieren sind.

Tabelle 4.5.7 : Ergebnisse der logistischen Regression für die kognitive Testvariable Uhrentest mit der Expositionsvariable kumulierte Manganbelastung (n =697). Testgrößen nach Wald.

Parameter „Referenzwert“		n	Odds Ratio	95 % KI	
Kum Mn_Exposition [µg/m³ Jahr] „0“ (n=320)	0 < „1“ ≤ 52.22	95	0.73	0.37	1.41
	52.22 < „2“ ≤ 288.1	95	2.65	1.08	6.51
	288.1 ≤ „3“ ≤ 989.19	93	1.01	0.53	1.92
	„4“ > 989.19	94	0.97	0.53	1.79
Depressive Stimmung Score ≤ 3 (n=182)	Score 3.1 - 6	212	0.64	0.36	1.16
	Score 6.1 - 9	134	0.64	0.33	1.22
	Score > 9	169	0.52	0.28	0.97
Rauchstatus Nichtraucher (n=187)	Ex-Raucher	389	1.31	0.82	2.10
	aktuelle Raucher	121	0.96	0.52	1.77
Alkoholkonsum ≤ 11.1 g/Woche (n=175)	11.2 – 55.6 g/Woche	179	1.48	0.83	2.63
	55.7 - 139 g/Woche	175	1.02	0.58	1.79
	> 139 g/Woche	168	0.74	0.42	1.29
Alter 50-59 Jahre (n=231)	60-69 Jahre	305	0.41	0.24	0.71
	> 70 Jahre	161	0.27	0.15	0.50
Ausbildung ≥18 Jahre (n=34)	≤ 10	40	0*		
	11-13 Jahre	386	0		
	14-17 Jahre	237	0		
Geburtsland D (n=647)	anderes Geburtsland	50	0.69	0.33	1.46
Letzter Beruf nicht blue collar (n=168)	blue collar	529	1.07	0.57	1.98

* Durch die reduzierte Stichprobe können die ORs hier nicht geschätzt werden

Es zeigten sich zwei signifikante Einflüsse der kumulierten Manganexposition auf die Testleistungen im Uhren- und Labyrinthtest. In beiden Fällen ist allerdings nicht die höchste Expositionsgruppe betroffen und im Labyrinthtest deutet der β Koeffizient auf bessere Testleistungen in der zweiten Expositionsgruppe hin. In drei anderen der untersuchten kognitiven Tests (Wortliste 1 und 2, Tiere) zeigen die β Koeffizienten allerdings an, dass die beiden hoch exponierten Personengruppen geringfügig schlechtere Testleistungen zeigten. Dieser Trend wird auch in Abbildung 4.5.3 für die z-Werte der beiden Tests Tiere und Wortliste 1 deutlich.

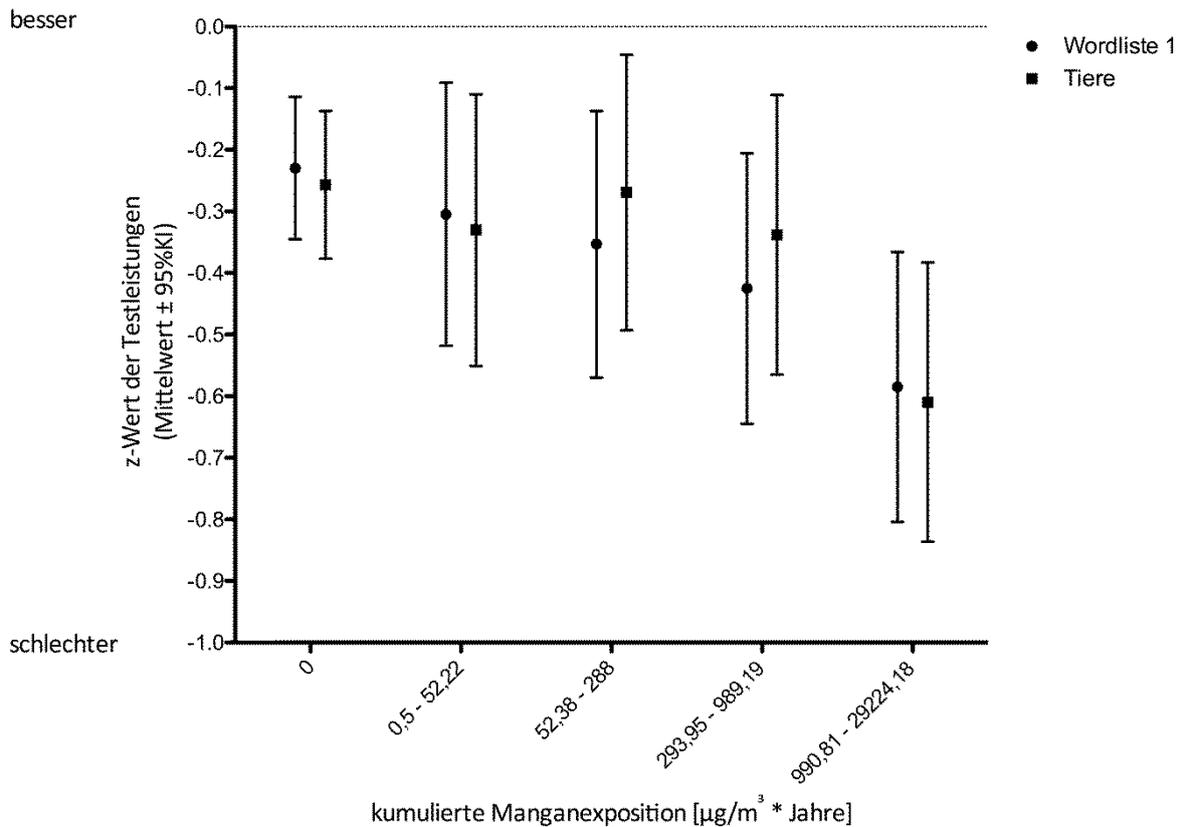


Abbildung 4.5.3 Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der adjustierten Testwerte (z-Werte) der beiden kognitiven Leistungstests Wortliste 1 und Tiere für die Quartile der kumulierten Manganexposition.

Die Aufteilung der vier Expositionsgruppen wurde rein empirisch vorgenommen und ist im Vergleich zum aktuellen MAK-Wert insgesamt auch in der höchsten Gruppe eher niedrig. Für die E-Fraktion gilt ein MAK-Wert von $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und bei einer vierzigjährigen Beschäftigung als Vollzeitschweißer läge die kumulierte Manganexposition bei $8000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$. Abbildung 4.4.18 verdeutlicht, dass nur sehr wenige Personen der HNR-Kohorte derartige Werte aufwiesen. In weiteren Analysen könnte diese Gruppe der „wahrscheinlichen“ Vollzeitschweißer gezielt mit nicht-exponierten blue collar workern verglichen werden werden. In den weiteren Analysen für die Publikation der Daten wird diese Schätzung der Manganexposition noch einmal genau betrachtet und kategorisiert (in Kooperation mit dem IPA). Insgesamt zeigen sich auch in dieser reduzierten Stichprobe die in den vorherigen Abschnitten dargestellten Einflüsse der anderen Kovariablen.

Einflüsse der Genotypen

Die Ergebnisse der Genotypisierung für die SNPs im *HFE* Gen sind in Tabelle 4.5.8 dargestellt.

Tabelle 4.5.8: Häufigkeit der Genotypen N=3808 bzw. 3809.

Genotyp	N (%)
<i>HFE H63D (rs1799945)</i>	
Homozygot Wildtyp (CC)	2750 (72.2)
Heterozygot (GC)	965 (25.3)
Homozygot variant (GG)	93 (2.4)
<i>HFE C282Y (rs1800562)</i>	
Homozygot Wildtyp (GG)	3473 (91.2)
Heterozygot (AG)	323 (8.5)
Homozygot variant (AA)	13 (0.34)

Tabelle 4.5.9 zeigt die MnB Konzentrationen für die Träger bzw. Trägerinnen der verschiedenen SNPs. Für den SNP rs1799945 ist in beiden Geschlechtern der variante Genotyp mit einer signifikant niedrigeren MnB-Konzentration assoziiert. Im zweiten SNP (rs1800562) ist der Einfluss auf die MnB-Konzentration nur bei den Frauen signifikant. Hier treten allerdings die maximalen Unterschiede auf. Für die Frauen liegt die MnB-Konzentration bei den Wildtypen um 10.0 % höher als bei den hiervon abweichenden Varianten. Insgesamt ist der Unterschied bei den Frauen immer größer als bei den Männern. Betrachtet man die beiden SNPs gemeinsam, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied für beide Geschlechter und die Reduktion der MnB-Konzentrationen liegt bei 8.2 % bei den Frauen und 5.3 % bei den Männern.

Tabelle 4.5.9: Mangan im Blut [$\mu\text{g/L}$] getrennt nach Genotyp und Geschlecht

	Männer		Frauen	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
<i>HFE H63D (rs1799945)</i>				
Homozygot Wildtyp	1320	8.68 (2.76)	1335	9.63 (3.75)
variant	505	8.31 (2.54)**	521	9.07 (3.15)***
<i>HFE C282Y (rs1800562)</i>				
Homozygot Wildtyp	1649	8.61 (2.68)	1702	9.55 (3.64)
variant	176	8.22 (2.93)	155	8.68 (3.05)***
<i>HFE H63D oder C282Y</i>				
Homozygot Wildtyp	1166	8.73 (2.74)	1198	9.74 (3.81)
variant	659	8.29 (2.63)***	658	9.00 (3.13)***

Ergebnisse der T-Tests zwischen den Genotypen ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$

Die modulierenden Effekte dieser SNPs, die für Frauen bereits von Claus Henn et al. (2011) beschrieben wurden, konnten in der vorliegenden Stichprobe repliziert werden. Darüber hinaus konnte ge-

zeigt werden, dass auch bei Männern dieser Zusammenhang zwischen Genotyp und Mangan im Blut existiert.

Da die Expositionsklassifikation, die auf der MnB-Konzentration beruht (siehe Tabellen 4.5.3 und 4.5.4) nicht mit den erfassten kognitiven Leistungen in Zusammenhang stand, wird dieser Genotyp nicht als weiterer Effektmodulator in den Analysen betrachtet.

Generell ist der Einfluss dieses Genotyps zwar statistisch signifikant aber die Effektstärke doch sehr gering. Es stellt sich die Frage, ob diese Genotypen bei höheren MnB Konzentrationen einen stärkeren Einfluss besitzen und somit eine deutlichere protektive Wirkung gegenüber der Neurotoxizität von Mangan besitzen. Da die Fallzahlen für die Genotypen auch in dieser großen Stichprobe relativ gering sind, wird dieser Zusammenhang nur deskriptiv und exemplarisch für Frauen und den SNP rs1800562 (stärkster Effekt) in Abbildung 4.5.3 dargestellt.

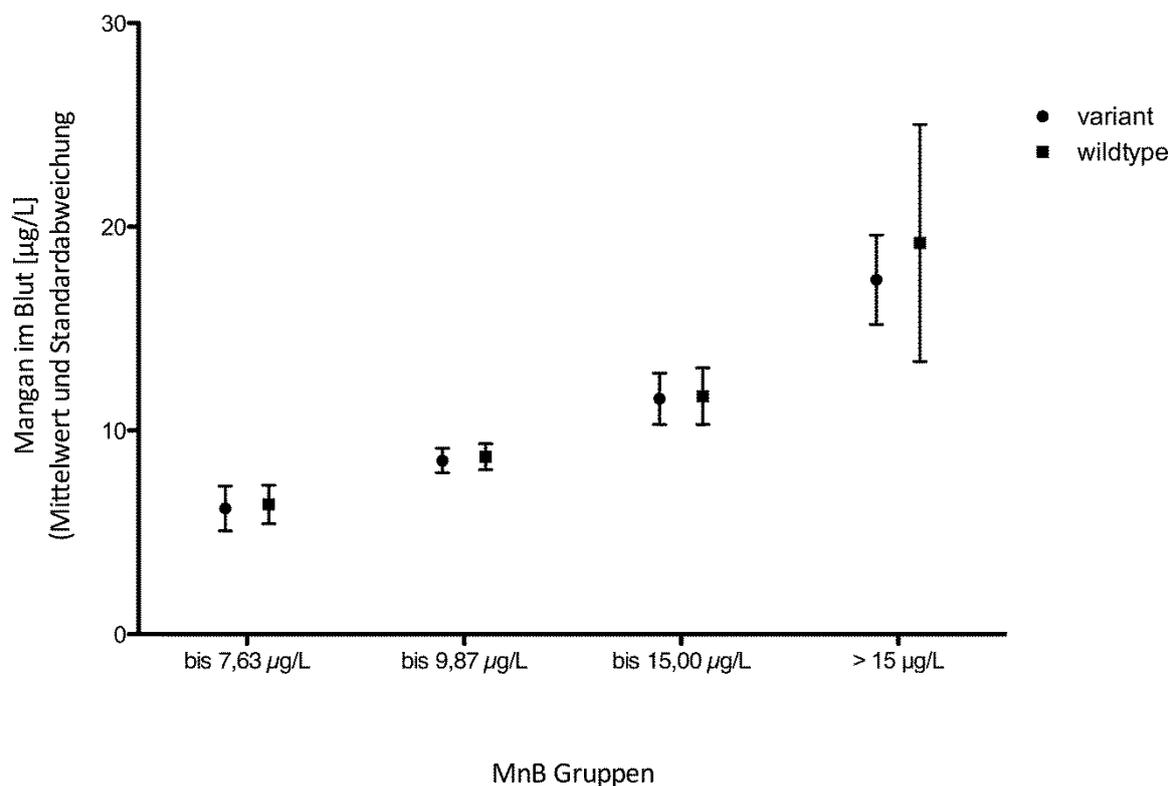


Abbildung 4.5.4 Mittelwerte und Standardabweichungen der Mangankonzentrationen im Blut der weiblichen Studienteilnehmerinnen in Abhängigkeit vom rs1800562 Genotyp und der Gruppierung gemäß BAR-Wert und Tertilen der MnB Verteilung.

Es zeigt sich, dass vor allem Frauen, deren MnB Konzentration oberhalb des BAR-Wertes liegt, deutlich niedrigere Blut-Mangan-Konzentrationen aufweisen wenn sie einen varianten Genotyp aufweisen. Möglicherweise besitzen diese varianten Genotypen gerade bei hohen und damit toxischen Ex-

positionen gegenüber Mangan einen gewissen protektiven Effekt. Die Rolle dieser SNPs für die Neurotoxizität von Mangan muss in hoch belasteten Gruppen (z.B. chronische Lebererkrankungen, Eisenmangel) eingehender untersucht werden.

Wie in der Einleitung erwähnt, konnten nur drei SNPs untersucht werden, die mit kognitiven Leistungen assoziiert sind. In beiden Geschlechtern waren die Testleistungen für die Tests Wortliste 1, Wortliste 2, Tiere und Labyrinth bei TrägerInnen des APOE ϵ 4 Allels nicht verändert. Auch in der logistischen Regression für die auffällige Testleistung (Score \geq 3) im Uhren-Test zeigte dieser Genotyp keine Effekte. Auch die beiden Genotypen des *GRIN3A* Gens, das mit der Expression der Untereinheit N3A im glutamatergen NMDA Rezeptor assoziiert ist, beeinflusste die Leistungen in den fünf kognitiven Tests nicht signifikant. Auch für den SNP rs4680 zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die untersuchten kognitiven Testleistungen.

Interaktionen dieser Genotypen mit den Indikatoren der Manganexposition wurden daher nicht weiter untersucht.

Literatur

- Aschner M, Dorman DC. Manganese: pharmacokinetics and molecular mechanisms of brain uptake. *Toxicological reviews*. 2006;25:147-54.
- Burton NC, Guilarte TR. Manganese neurotoxicity: lessons learned from longitudinal studies in nonhuman primates. *Environ Health Perspect*. 2009;117:325-32.
- Cheng R, Barton JC, Morrison ED, Phatak PD, Krawitt EL, Gordon SC, et al. Differences in hepatic phenotype between hemochromatosis patients with HFE C282Y homozygosity and other HFE genotypes. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43:569-73.
- Chudasama Y, Robbins TW. Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological Psychology*. 2006;73:19-38.
- Claus Henn B, Kim J, Wessling-Resnick M, Tellez-Rojo MM, Jayawardene I, Ettinger AS, et al. Associations of iron metabolism genes with blood manganese levels: a population-based study with validation data from animal models. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:97.
- Davies G, Harris SE, Reynolds CA, Payton A, Knight HM, Liewald DC, et al. A genome-wide association study implicates the APOE locus in nonpathological cognitive ageing. *Mol Psychiatry*. 2014;19:76-87.
- Dlugaj M, Weimar C, Wege N, Verde PE, Gerwig M, Dragano N, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Heinz Nixdorf Recall study cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:362-73.
- Dorman DC, Brenneman KA, McElveen AM, Lynch SE, Roberts KC, Wong BA. Olfactory transport: a direct route of delivery of inhaled manganese phosphate to the rat brain. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2002;65:1493-511.
- Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int*. 2003;43:475-80.
- Evans VC, Iverson GL, Yatham LN, Lam RW. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:1359-70.
- Fitsanakis VA, Au C, Erikson KM, Aschner M. The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem Int*. 2006;48:426-33.
- Griffin SL, Mindt MR, Rankin EJ, Ritchie AJ, Scott JG. Estimating premorbid intelligence: comparison of traditional and contemporary methods across the intelligence continuum. *Arch. Clin. Neuropsychol*. 2002;17:497-507.
- Hautzinger M, Bailer M. *Allgemeine Depressions-Skala*. Weinheim: Beltz; 1993.
- Meyer-Baron M, Schaper M, Knapp G, Lucchini R, Zoni S, Bast-Pettersen R, et al. The neurobehavioral impact of manganese: results and challenges obtained by a meta-analysis of individual participant data. *Neurotoxicology*. 2013;36:1-9.
- Oulhote Y, Mergler D, Bouchard MF. Sex- and age-differences in blood manganese levels in the U.S. general population: national health and nutrition examination survey 2011-2012. *Environmental health : a global access science source*. 2014;13:87.
- Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, Hewett DG, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1403-10.
- Wege N, Dlugaj M, Siegrist J, Dragano N, Erbel R, Jockel KH, et al. Population-based distribution and psychometric properties of a short cognitive performance measure in the population-based Heinz Nixdorf Recall Study. *Neuroepidemiology*. 2011;37:13-20.
- Willemsen R, Falkenstein M, Schwarz M, Muller T, Beste C. Effects of aging, Parkinson's disease, and dopaminergic medication on response selection and control. *Neurobiology of aging*. 2011;32:327-35.

4.6 Cotininbestimmung, Passivrauchen und kardiovaskuläre Outcomes

Hintergrund

Aktives Rauchen stellt weltweit den größten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (Alshaarawy et al. 2012). Passivrauchen hat vergleichbare gesundheitsschädliche Effekte wie aktives Rauchen, obwohl die Dosis des inhalierten Rauches deutlich geringer ist (Barnoya and Glantz 2005). Beispielsweise wurde geschätzt, dass 2004 weltweit 379.000 Menschen an ischämischer Herzkrankheit bedingt durch Passivrauch verstarben (Oberge et al. 2011). Ebenso wurde geschätzt, dass Passivrauchen mit einem 25-30 %ig erhöhtem Risiko verbunden ist, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln (Dunbar et al. 2013).

Die zugrunde liegende Pathologie für eine koronare Herzkrankheit ist die Atherosklerose. Es wird vermutet, dass Passivrauchen nicht nur die Auslösung von akuten kardiovaskulären Ereignissen triggert, sondern auch zu einer beschleunigten Entwicklung der Atherosklerose beiträgt. In einer populations-basierten Studie in den USA mit 10.914 Probanden war die selbst berichtete Passivrauchexposition mit der Intima-Media Dicke der *Arteria carotis communis* (CIMT), einem Maß für die generalisierte Atherosklerose, assoziiert (Howard et al. 1998). Darüber hinaus war die Exposition gegenüber Passivrauch in der Kindheit mit einer erhöhten CIMT im Erwachsenenalter assoziiert (Gall et al. 2014).

In einer Querschnittsanalyse mit 1.766 Nichtrauchern der deutschen populations-basierten Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR) war die selbst-berichtete Passivrauchexposition mit einem weiteren subklinischen Marker der Atherosklerose assoziiert – der koronaren Verkalkung (Peinemann et al. 2011). Eine Validierung dieser selbst-berichteten Passivrauchbelastung kann mit Biomarkern durchgeführt werden, so z. B. dem Cotinin.

Cotinin ist ein Abbauprodukt des Nikotins mit einer Halbwertszeit von circa 17 Stunden. Gemessen werden kann es im Serum, Plasma, Speichel oder Urin. Die innere Exposition mit Nikotin kann so unter Berücksichtigung der Kinetik abgeschätzt werden. Ebenso kann eine bessere Abschätzung des Rauchverhaltens z.B. im Hinblick auf reguläre und Gelegenheitsraucher getroffen werden. Darüber hinaus ermöglicht die Cotininmessung, Missklassifikationen durch (sozial-erwünschte) Selbstangaben zu vermeiden, wenn z. B. bei selbst-berichteten Nichtrauchern der Cotininspiegel stark erhöht ist.

Methodik

Studienpopulation und Rauchstatus

Die Studienpopulation der HNR Studie zur Baseline wurden im Computer-Assisted Personal Interview (CAPI) als persönliches Interview, in Ausnahmefällen auf einem Paper-Assisted Personal Interview (PAPI) nach ihrem Rauchstatus gefragt:

„Rauchen Sie zurzeit?

- a. Nein
- b. Ja, täglich
- c. Ja, gelegentlich
- d. Verweigert
- e. Weiß nicht“

Die Probanden, die Antwort „b“ oder „c“ gegeben haben, wurden als Raucher kodiert. Die Probanden, die Antwort a, c, oder d gegeben haben, wurden weiter gefragt:

„Haben Sie früher geraucht?

- a. Nein, noch nie geraucht
- b. Ja, habe aber in den letzten 12 Monaten aufgehört
- c. Ja, habe aber vor länger als 1 Jahr aufgehört
- d. verweigert
- e. weiß nicht“

Die Probanden, die die Antwort „c“ gegeben haben, wurden als „Ex-Raucher“ kategorisiert. Die Probanden, die die Antwort „a“ gegeben haben, wurden als „Nie-Raucher“ kategorisiert. Die Probanden, die Antwort „b“ angegeben haben, wurden als Raucher kategorisiert.

Es wurde nach Passivrauchen-Exposition bei der Arbeit gefragt

„1. Halten Sie sich bei der Arbeit häufiger in Räumen auf, in denen geraucht wird?

- a. Nein
- b. Ja
- c. verweigert
- d. weiß nicht“

Es wurde nach Passivrauchexposition zu Hause gefragt:

„Halten Sie sich zu Hause häufiger in Räumen auf, in denen geraucht wird?“

- a. Nein
- b. Ja
- c. verweigert
- d. weiß nicht „

Es wurde auch nach Passivrauchexposition an anderen Orten (nicht Arbeit nicht zuhause) gefragt.

„Halten Sie sich tagsüber oder abends häufiger in anderen Räumen auf, in denen geraucht wird? I: nicht Arbeit nicht zuhause“

- a. Nein
- b. Ja
- c. verweigert
- d. weiß nicht“

Es wurde außerdem gefragt, wie viele Personen im Haushalt rauchen.

„Wie viele Personen rauchen in Ihrem Haushalt (Sie selbst eingerechnet)?“

Anzahl:

Verweigert

Weiß nicht“

Anhand dieser Informationen wurden die Probanden in aktive, Ex- und Niemals-Raucher eingeteilt. Dabei wurden Ex-Raucher erst dann als solche bezeichnet, wenn sie länger als 12 Monate nicht mehr geraucht hatten. Nichtraucher umfassen die Niemals-Raucher.

Ebenso wurden die Probanden über kardiovaskuläre Risikofaktoren, Lebensstil und den sozio-ökonomischen Status befragt. Klinische Untersuchungen, Laboruntersuchungen und anthropometrische Messungen wurden durch geschultes Studienpersonal durchgeführt.

Ebenso wurde die selbst-berichtete Passivrauchexposition ermittelt (s.o.). Diese Informationen wurden kumuliert in: keine Passivrauchbelastung, Passivrauchbelastung an einem der Orte und Passivrauchbelastung an zwei oder mehr Orten.

Anhand der Angaben wurde die Passivrauchexposition wie folgend konstruiert:

1. Passivrauchen zu Hause ja/nein
2. Passivrauchen am Arbeitsplatz ja/nein
3. Passivrauchen an anderen Orten (nicht zu Hause, nicht auf der Arbeit) ja/nein
4. Passivrauchen an mindestens einem Ort: zu Hause UND/ODER am Arbeitsplatz UND/ODER an anderen Orten

Passivrauchen zu Hause wurde weiter quantifiziert mithilfe der Angabe, wie viele Personen (inklusive des Probanden) im Haushalt rauchen:

- a. Kein Passivrauchen zu Hause und keine Raucher zu Hause
- b. Kein Passivrauchen zu Hause und mindestens 1 Raucher zu Hause
- c. Passivrauchen zu Hause und keine Raucher zu Hause
- d. Passivrauchen zu Hause und mindestens 1 Raucher zu Hause

Koronare Verkalkung (Coronary Artery Calcification, CAC)

Die koronare arterielle Verkalkung wurde mit Hilfe einer Elektronenstrahltomographie-Untersuchung (EBCT) (C-150, GE, Imatron, San Francisco, USA) in zwei radiologischen Zentren ermittelt. Es wurde in einer Einschicht-Ebene mit einer Bildakquisitionszeit von 100 ms und einer Scheibendicke von 3 mm gearbeitet und so kontinuierliche Schnittbilder von der Spitze des Herzens bis zur Basis angefertigt. Dabei wurde ein koronarer Kalk mit einem CT Schwellenwert von 4 Pixeln und 130 Hounsfield Einheiten definiert. Die erfassten Pixel wurden einem von vier Dichtegraden zugeordnet und mit der jeweiligen Fläche multipliziert. Daraus resultierte der Agatston Score, der für die einzelnen Gefäßsegmente, das Gesamtgefäß und alle drei Koronararterien bestimmt wurde (Erbel et al.)

Bestimmung von Nikotinmetaboliten

Die Nikotin-Metaboliten Cotinin und *trans*-3-Hydroxycotinin im Urin stellen vor dem Hintergrund ihrer Eliminationshalbwertszeiten (16-20 h bzw. > 20h) ein Maß für die Tabakrauchbelastung der vorangegangenen Tage dar. Als Cut-off zur Differenzierung zwischen aktiven Rauchern und Nichtrauchern wird in der Regel eine Cotinin-Konzentration von 200 µg/L herangezogen, sofern auch das Cotinin aus Konjugaten mittels Hydrolyse zusätzlich zum freien Cotinin bestimmt wird. Die quantitative Bestimmung von Cotinin und *trans*-3-Hydroxycotinin im Urin erfolgte mittels HPLC-MS/MS nach enzymatischer Hydrolyse (β-Glucuronidase/Arylsulfatase) der Konjugate unter Verwendung von deuterierten Analoga der Analyten als interne Standards.

Die tiefgefrorenen Proben der Untersuchung zu Studienbeginn wurden bei Raumtemperatur aufgetaut. Zur Probenvorbereitung wurden 300 µL Urin nach Zugabe einer 0,5 M Ammoniumacetatlösung, β-Glucuronidase/Arylsulfatase und einer wässrigen Lösung der internen Standards 3,5 h in einem Wasserbad bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurden die Proben bei – 18 °C über Nacht eingefroren und davon 200 µL nach Äquilibrierung auf Raumtemperatur in das HPLC-MS/MS-System injiziert.

Die chromatographische Trennung erfolgte mittels Säulenschalttechnik unter Verwendung einer Anreicherungssäule (Waters Oasis-HLB), von der die Analyten im Back-flush-Verfahren auf die analytische Säule (Thermo Hypercarb) eluiert wurden. Die quantitative Analyse erfolgte mittels Tandem-MS (Waters Quattro Premier) im ESI-positiv-Modus.

Die Konzentrationen der Nikotinmetaboliten wurden mithilfe einer 6-Punkt-Kalibrierung in Urin bestimmt. Die Bestimmungsgrenze (LOQ) lag für beide Analyten bei 0,5 µg/L, die Nachweisgrenze (LOD) bei 0,1 µg/L. Für Berechnungen wurden die Werte unter Bestimmungsgrenze (N=21) auf 0.025 µg/L eingesetzt.

Zur Qualitätssicherung wurde selbst hergestelltes Kontrollmaterial in Urin mit drei unterschiedlichen Konzentrationen verwendet. Für beide Analyten lagen die Präzision (in der Serie und von Tag zu Tag) bei jeweils < 10 % bei Wiederfindungsraten zwischen 97 und 104 %.

Ziel der hier vorgestellten Analysen ist eine Beschreibung der Passivrauchbelastung in der HNR Kohorte, eine Beschreibung der Cotinin-Konzentration im Urin bei Rauchern und Passivrauchern mit unterschiedlicher Eigenangabe über den Grad und den Ort der Belastung, sowie eine Zusammenhangsanalyse zwischen der Cotinin-Konzentration im Urin bei Nichtrauchern und der subklinischen Atherosklerose als Zeichen der kardiovaskulären Schädigung.

Die Beschreibung der Cotininkonzentrationen im Urin erfolgt mittels zentraler Lagemaße und Streuungsmaße für die Gruppe der Raucher und Nichtraucher sowie getrennt nach Ort der Belastung durch Passivrauch und nach Anzahl der aktiven Raucher im Haushalt. Der Zusammenhang zwischen Cotinin im Urin bei Nichtrauchern und CAC wurde mittels linearer Regression (Outcome: $\ln(\text{CAC}+1)$) und mittels logistischer Regression (Outcome: $\text{CAC} > 0$ versus $\text{CAC} = 0$) geschätzt. Die prozentualen Änderungen wurden aus den β Regressionskoeffizienten wie folgt berechnet:

$$\text{Prozentuale Änderung} = (\exp(\beta) - 1) \cdot 100\%$$

Ergebnisse des logistischen Modells wurden als Odds Ratio dargestellt.

Neben unadjustierten Modellen wurden adjustierte Modelle berechnet. Im Hauptmodell wurden Alter, Geschlecht, Bildung und beruflicher Status, BMI, körperliche Aktivität und Cholesterin adjustiert. Die Analysen wurden in der Gruppe der Probanden mit vollständigen Angaben für alle Kovariablen und vorliegender CAC-Messung bei t0 und t1 durchgeführt.

Ergebnisse

In den folgenden Tabellen sind die vergleichenden Angaben zu Passivrauch und Cotininlevel dargestellt. Dabei dienen als Vergleichsgruppe immer die Nichtraucher, die keinem Passivrauch ausgesetzt sind.

Tabelle 4.6.1: Cotinin Verteilung ($\mu\text{g/L}$) der Raucher und Nichtraucher (Eigenangabe) der Heinz Nixdorf Recall Studie

Gruppe	N	MW	SD	GM	Min	Max	P10	P50	P90	P95	P98
Raucher	1055	3610,03	3005,19	2148,49	0,31	30518,00	510,22	3109,00	7190,00	8847,40	10801,84
16-20 Zig./Tag	318	4186,03	3143,25	3078,88	0,57	30518,00	1431,50	3565,50	7508,00	9038,80	12664,16
Nichtraucher	3460	38,70	306,66	2,19	0,02	5680,00	0,34	1,83	16,12	34,72	180,83
Ex-Raucher	1568	67,92	416,90	2,84	0,02	5680,00	0,42	2,20	20,26	64,55	1136,66
Nie-Raucher	1892	14,49	163,40	1,77	0,02	5032,00	0,29	1,56	12,79	26,03	50,00

N = Stichprobenumfang, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, GM = geometrisches Mittel, Min = Minimum, Max = Maximum, P10, P50, P90, P95, P98 = Perzentile.

Gruppe potentielle Raucher (Urin-Cotinin Konzentration $\geq 200 \mu\text{g/L}$: 66 (1,9 %) der Gesamtgruppe Nicht Raucher, davon 53 (3,6 %) der Gruppe Ex-Raucher und 10 (0,5 %) der Nie-Raucher.

Tabelle 4.6.2: Cotinin Verteilung ($\mu\text{g/L}$) der Nichtraucher (Eigenangabe) abhängig der Passivrauchbelastung am Arbeitsplatz, zu Hause und an anderen Orten

Exposition	N	MW	SD	GM	MIN	MAX	P10	P50	P90	P95	P98
Am Arbeitsplatz											
Nein	2965	33,19	275,45	1,88	0,02	5653,00	0,31	1,59	12,77	28,91	134,05
Ja	489	72,60	452,10	5,64	0,02	5680,00	0,84	5,40	34,69	81,01	488,36
Zu Hause											
Nein	3110	35,99	304,20	1,79	0,02	5680,00	0,31	1,55	10,30	20,59	169,60
Ja	344	63,87	329,94	13,81	0,30	3420,00	3,01	13,02	52,93	81,03	360,20
An anderen Orten											
Nein	3179	34,48	291,45	1,98	0,02	5680,00	0,32	1,70	13,48	29,35	136,30
Ja	275	88,34	446,41	7,29	0,11	3479,00	0,97	6,91	41,21	84,05	1346,72
Am Arbeitsplatz und/oder zu Hause und/oder an anderen Orten											
Nein	2599	29,61	265,90	1,51	0,02	5653,00	0,29	1,31	7,93	15,92	80,98
Ja	855	66,59	405,93	6,82	0,02	5680,00	0,98	6,73	38,00	75,86	400,43
Orte der Exposition kumuliert											
1 Ort	638	58,38	395,49	5,55	0,02	5680,00	0,87	5,23	32,38	56,81	311,97
2 Orte	181	80,37	414,53	11,45	0,11	3479,00	1,63	10,95	48,34	81,05	909,80
3 Orte	36	142,81	531,01	19,39	0,37	2999,00	3,43	19,84	86,12	392,30	1774,70

N = Stichprobenumfang, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, GM = geometrisches Mittel, Min = Minimum, Max = Maximum, P10, P50, P90, P95, P98 = Perzentile.

Tabelle 4.6.3: Cotinin Verteilung ($\mu\text{g/L}$) der Nichtraucher (Eigenangabe) abhängig der Passivrauchbelastung zuhause mit der Angabe Anzahl Raucher im Haushalt

Gruppe	N	MW	SD	GM	MIN	MAX	P10	P50	P90	P95	P98
Nichtraucher, kein Passivrauch, 0 Raucher zuhause	2832	34,64	292,98	1,67	0,02	5680,00	0,30	1,44	9,01	18,67	152,96
Nichtraucher, kein Passivrauch, 1 Raucher zuhause	245	36,76	368,09	3,36	0,02	5653,00	0,67	3,25	16,27	25,46	56,75
Nichtraucher, kein Passivrauch, >1 Raucher zuhause	33	145,86	592,62	6,65	0,45	3146,00	0,91	4,36	25,54	591,55	2046,48
Nichtraucher, Passivrauch zuhause, 0 Raucher zuhause	32	6,73	6,40	4,32	0,30	29,76	0,96	5,36	12,48	17,92	25,46
Nichtraucher, Passivrauch zuhause, 1 Raucher zuhause	274	39,00	188,94	14,40	0,37	2880,00	3,72	13,81	49,10	79,70	132,91
Nichtraucher, Passivrauch zuhause, >1 Raucher zuhause	38	291,33	827,77	27,10	1,21	3420,00	4,64	17,98	473,14	2579,10	3108,46

N = Stichprobenumfang, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, GM = geometrisches Mittel, Min = Minimum, Max = Maximum, P10, P50, P90, P95, P98 = Perzentile.

Tabelle 4.6.4: Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen Passivrauch-Exposition (als gemessener Urin Cotinin und Selbstauskunft) in der Gruppe der Nie- und Exraucher mit CAC-Messung bei t0 und t1.

Outcome	Maß	Urin Cotinin pro 1 $\mu\text{g/L}^*$	selbst-berichteten Passivrauchbelastung - vorhanden vs. nicht-vorhanden
CAC			
CAC+1 at BL	N	2.407	2.440
	% - Änderung (95%-CI)	0,298 (-0,262; 0,862)	8,453 (-10,665; 31,663)
CAC > 0 vs. = 0 at BL	N	2.407	2.440
	OR (95%-CI)	1,003 (0,996; 1,010)	1,347 (1,071; 1,694)

OR= odds ratio - *Potentielle Raucher (Cotinin \geq 200 $\mu\text{g/l}$) ausgeschlossen

Adjustiert für: Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Cholesterin, Sport, Alkoholkonsum, Rauchen (Ex oder Nie, Pack-years Rauchen), Bildung, Economic Activity

Tabelle 4.6.5: Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen Passivrauch-Exposition (als gemessener Urin Cotinin und Selbstauskunft) in der Subgruppe Nie-Raucher mit CAC-Messung bei t0 und t1.

Outcome	Maß	Urin Cotinin pro 1 $\mu\text{g/L}^*$	selbst-berichteten Passivrauchbelastung - vorhanden vs. nicht-vorhanden
CAC			
CAC+1 at BL	N	1.404	1.410
	% - Änderung (95%-CI)	-0,030 (-0,805; 0,752)	7,454 (-17,295; 39,609)
CAC > 0 vs. = 0 at BL	N	1.404	1.410
	OR (95%-CI)	1,003 (0,993; 1,013)	1,626 (1,194; 2,215)

OR= odds ratio - *Potentielle Raucher (Cotinin \geq 200 $\mu\text{g/l}$) ausgeschlossen

Adjustiert für: Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Cholesterin, Sport, Alkoholkonsum, Bildung, Economic Activity

Diskussion

In diesem Abschnitt wurde einerseits die Verteilung der Cotininlevel im Urin mit dem Rauchstatus, aber auch der selbst berichteten Passivrauchexposition verglichen und andererseits deren Einfluss auf die koronare Verkalkung ermittelt.

Bei den Verteilungen der Cotininmesswerte der selbst berichteten Nichtraucher fällt auf, dass sie teilweise Cotininlevel eines aktiven Rauchers aufweisen. Da in diesem Projekt eine Messmethode verwendet wurde, bei der auch das gebundene Cotinin durch Hydrolyse mit bestimmt wurde, liegt der Cut Off, der zwischen Rauchen und Nichtrauchern diskriminiert, bei 200 µg/L, was wiederum etwa der Menge einer aktiv gerauchten Zigarette pro Tag entspricht. Bei einigen Gruppen (vgl. z.B. Nichtraucher, kein Passivrauch, >1 Raucher zuhause in Tabelle 4.6.3) liegen mehr als 5 % Fehlklassifikationen vor. Jedoch gilt es hierbei zu beachten, dass diese Gruppe eine geringe Anzahl Probanden aufweist und dadurch nur etwa 1 bis 2 Probanden von diesen Missklassifikationen betroffen sind.

In Zusammenhang mit der methodischen Schwäche in der Passivraucherhebung zur Baseline, die sich vor allem darin widerspiegelt, dass keine Dosis oder Dauer der Belastung erfragt wird, sollte die Cotininbestimmung als Ergänzung zur Eigenangabe hinzugezogen werden, da eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Cotinin und dem Rauchstatus besteht. Es sollen daher als Passivraucher wahrscheinlich missklassifizierte aktive Raucher im Rahmen einer weiteren Auswertung dieser Daten für eine wissenschaftliche Publikation noch von der Analyse ausgeschlossen werden.

Tabakrauchexposition als aktiver Raucher, ist einer der Hauptrisikofaktoren einer koronaren Herzerkrankung. Dies könnte auch für Passivrauchen der Fall sein, wie die Ergebnisse zum linearen Einfluss der über den Fragebogen erhobenen Passivrauchbelastung auf die koronare Verkalkung ebenso wie das Odds Ratio des logistischen Modells nahelegen. Mit einem Fragebogen können auch langfristig bestehende Belastungen erfasst werden. Die Cotininmessung, die nur die jeweilige Exposition zum Zeitpunkt der Urinabgabe anzeigt, zeigt hingegen keinen Einfluss auf die Verkalkung. Diese Diskrepanz bedarf einer weitergehenden umfangreichen statistischen Untersuchung, was im Rahmen einer für das internationale Schrifttum geplanten Publikation erfolgen soll. Bei der Dritterhebung wurde eine vollständige Passivrauchbiographie nacherhoben. Im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation soll auch diese Information berücksichtigt werden.

Aus präventiver Sicht gilt es, die Tabakrauchexposition von Nichtrauchern in jeglichem Umfeld zu minimieren. Zusammenfassend ist zu berichten, dass auch die Passivrauchexposition einen Einfluss auf die koronare Verkalkung haben kann. Die damit einhergehende Atherosklerose stellt einen der wichtigsten pathologischen Faktoren für die Ausbildung weiterer kardiovaskulärer und anderer chronischer Erkrankungen dar und ließe sich durch das frühere Aufdecken weiterer Risikofaktoren durch präventive Maßnahmen reduzieren.

Literatur

Alshaarawy O, Xiao J, Shankar A. Association of Serum Cotinine Levels and Hypertension in Never Smokers. *Hypertension*. 2013;61:304–308.

Barnoya J, Glantz SA. 2005. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 111:2684–98; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215.

Dunbar A, Gotsis W, Frishman W. 2013. Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review. *Cardiol. Rev.* 21:94–100; doi:10.1097/CRD.0b013e31827362e4.

Raimund Erbel, Stefan Möhlenkamp, Nils Lehmann, Axel Schmermund, Susanne Moebus, Andreas Stang, Nico Dragano, Barbara Hoffmann, Dietrich Grönemeyer, Rainer Seibel, Klaus Mann, Knut Kröger, Martina Bröcker-Preuss, Lothar Volbracht, Johannes Siegrist, Karl-Heinz Jöckel. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(1-2): 1-8; DOI: 10.3238/arztebl.2008.0001

Gall S, Huynh QL, Magnussen CG, Juonala M, Viikari JS a, Kähönen M, et al. 2014. Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Eur. Heart J.*; doi:10.1093/eurheartj/ehu049.

Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. 2011. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 377:139–46; doi:10.1016/S0140-6736(10)61388-8.

Peinemann F, Moebus S, Dragano N, Möhlenkamp S, Lehmann N, Zeeb H, et al. 2011. Secondhand smoke exposure and coronary artery calcification among nonsmoking participants of a population-based cohort. *Environ. Health Perspect.* 119:1556–61; doi:10.1289/ehp.1003347.

Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, Mann K, Siffert W, Lauterbach K, Siegrist J, Jöckel KH, Erbel R. 2002. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. *Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. Am Heart J* 144(2):212-8. doi:10.1067/mhj.2002.123579

4.7 Virologische Untersuchungen

Hintergrund

Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH), Abteilung für Virologie, Universität Freiburg

war in das AeKo Vorhaben eingebunden, um die Prävalenz respiratorischer Pathogene in einer Sub-Kohorte aus verschiedenen, im ursprünglichen AeKo Studienprotokoll definierten Protokollstufen zu analysieren.

Respiratorische Infektionen stellen eine bedeutende Ursache für Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung dar. Ihre Relevanz bei akuten Infektionen ist für eine Vielzahl von Erregern, wie z.B. bei der jährlich wiederkehrenden Influenza gut dokumentiert. Weniger gut untersucht ist deren Rolle bei neu auftretenden Infektionserregern oder solchen, bei denen ein Erregernachweis mit klassischen mikrobiologischen Untersuchungsmethoden schwer zu führen war. Dies betrifft nicht nur deren Rolle bei akuten Infektionen, sondern auch bei chronischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale oder der akuten Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Ebenso fehlen Daten zur Zirkulation von respiratorischen Erregern in asymptomatischen Patienten.

Neue molekulare Nachweisverfahren können in diesem Zusammenhang wertvolle Hinweise für eine mögliche Rolle von bestimmten Erregern, wie z.B. *Chlamydia pneumoniae* bei COPD oder zur Zirkulation bei nicht akut erkrankten Patienten geben.

Im Rahmen der AeKo-Studie sollten respiratorische Proben von 700 Patienten mit Hilfe von neuesten molekularbiologischen Verfahren auf eine Vielzahl respiratorischer Erreger untersucht werden. Aus den folgenden Protokollstufen wurden Proben untersucht:

Probanden für P1: n=310

Probanden für P2: n=275

Probanden für P3: n=115

Gesamt: n=700

Als Probenmatrix dienten Rachenabstrichproben. Diese wurden im Freiburger Labor, das vom DAR akkreditiert ist, bearbeitet.

Methodik

Alle Proben wurden zuerst mit einem automatisierten Verfahren aufgearbeitet, um Nukleinsäure zur extrahieren. Hierzu kam das MagNAPure Verfahren auf einem MagNA Pure LC 2.0 (Fa. Roche) zur Anwendung. Danach erfolgte eine Amplifikation und Detektion erregerspezifischer RNA bzw. DNA mit Hilfe einer so genannten Multiplex-Real-time-PCR (Fa. Fast Track Diagnostics).

Folgende Erreger können mit dem Verfahren erfasst werden:

- Influenza-A-Virus (H3N2, H1N1, H1N1pdm2009)
- Influenza-B-Virus
- Coronavirus (OC43, NL63, 229E, HKU1)
- Parainfluenzavirus (1,2,3,4)
- Rhinovirus
- Adenovirus
- Enterovirus
- Parechovirus
- Respiratorisches Synzytial Virus
- Humanes Metapneumovirus
- Bocavirus
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Bordetella pertussis*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella pneumoniae*

Ergebnisse

Es wurden 699 Proben aus der Aeko-Studie untersucht (eine Probe wurde aus der Analyse genommen, da sie doppelt vorhanden war). Die Proben wurden in einem Zeitraum vom 6. September 2011 bis zum 16. September 2013 gewonnen. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 68,3 Jahre (95 % Konfidenzintervall 67,2-68,8 Jahre). Insgesamt waren 327/699 (46 %) Probanden männlichen Geschlechts. Parallel zur Gewinnung der Rachenabstrichproben wurden bei der Erhebung auch Blutproben genommen. Es wurden die Parameter high-sensitivity CRP (hsCRP) und Leukozyten bestimmt. Das hsCRP lag im Mittel bei 0,25 mg/l (95 % Konfidenzintervall 0,22-0,27 mg/l) und die Leukozyten bei 5,9 (95 % Konfidenzintervall 5,8-6).

In keiner der 699 Rachenabstrichproben konnte virale oder bakterielle Nukleinsäure mit der Multiplex-PCR nachgewiesen werden (0/699, 0 %).

4.8 Aufbau einer Biobank

Zielstellung

Für das weitere Projektziel des Forschungsvorhabens „Gewinnung von Bioproben zum Aufbau einer systematischen Biobank für die Ermittlung von bevölkerungsbezogenen Referenzwerten (Status und Veränderung) für das arbeitsmedizinische Biomonitoring in aktuellen und zukünftigen Studien und für die Entwicklung von Biomarkern zur Früherkennung ausgewählter Erkrankungen“ erfolgte in der Dritterhebung (HNR-3U) die Entnahme und Asservierung von Bioproben zum Aufbau der AeKo-Biobank.

Bestimmung von Mangan im Blut (Ersterhebung und Dritterhebung) und von Cotinin im Urin (Ersterhebung)

Für die verbrauchende Forschung zur Bestimmung von Mangan und, wie im Amendment vereinbart, von weiteren Metallen im Blut wurden Blutproben aus der HNR-Ersterhebung im Kompetenzzentrum Toxikologie am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA) zwischengelagert und analysiert. Da das Volumen nur 0.5 ml (im Antrag: 1 ml) betrug, wurden die Analyseprotokolle entsprechend angepasst. Die Proben wurden aufgebraucht, Restmaterial ist nicht mehr vorhanden. Die Bestimmung von Mangan in den Proben der Dritterhebung ist noch nicht erfolgt. Cotinin und ein weiterer Metabolit wurden in 1 ml Urin aus der Ersterhebung bestimmt. Restmaterial ist nicht mehr verfügbar.

AEKO-Biobank zur Tumormarkerforschung

Abweichend von der Beschreibung im Antrag des Forschungsvorhabens erfolgte der Aufbau der AeKo-Biobank für die Tumormarkerforschung am IPA und wird dort von den Kompetenz-Zentren Molekulare Medizin (Georg Johnen) und Epidemiologie (Beate Pesch) sowie von dem Projekt PURE (Thomas Behrens) betreut. Zur Gewinnung, Prozessierung und Lagerung der Bioproben sowie zu Proben-transport und -lagerung in der Biobank wurden *Standard Operating Procedures* (SOPs) entwickelt und im Rahmen des Forschungsvorhabens etabliert.

Die Übergabe der Bioproben an das IPA erfolgte im März 2014. Insgesamt umfasst die AeKo-Biobank 19.104 Plasma-Aliquots (600 µl), 40.320 Serum-Aliquots (300 µl), 2.047 Vollblut-Aliquots (1 ml) und 4.013 Urin-Aliquots aus der Dritterhebung von rund 2.000 Personen.

Zur langfristig gesicherten Lagerung der Bioproben bei -80°C wurde ein Sicherheitskonzept entwickelt. Dieses umfasst speziell klimatisierte Räume für die Gefrierschränke, deren Temperaturüberwachungssysteme mit der Haustechnik verbunden sind. Zusätzlich beinhaltet das Sicherheitskonzept eine Aufteilung der Aliquots der einzelnen Probanden und die anschließende Lagerung an zwei räumlich voneinander getrennten Standorten. Standorte für die AeKo-Biobank sind das IPA in Bochum und das Institut für Gefahrstoff-Forschung der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IGF), in Dortmund.

Die Dokumentation der Proben, einschließlich der Verwaltung der genauen Lagerungsorte aller Aliquots, erfolgt mittels der Biobank-Software Starlims. Für die Organisation der dazugehörigen Datenbank wurden entsprechende SOPs entwickelt.

Die AeKo-Biobank stellt eine wichtige Ressource für die Tumormarker-Forschung dar. Das Ziel ist es, in den gesammelten Bioproben von AeKo-Probanden ohne Krebserkrankung zu prüfen, welche Konditionen zu falsch-positiven Testergebnissen der Tumormarker führen können. Es ist von höchster Priorität, bei der Früherkennung von Krebs eine sehr hohe Spezifität zu sichern, um unbegründete Ängste vor der Erkrankung, weiterführende (invasive) diagnostische Abklärungen oder unangemessene Therapien zu vermeiden.

Im Rahmen der umfangreichen Untersuchung der Probanden der HNR Studie wurde eine Vielzahl an Daten erhoben. Entsprechende Daten (z.B. Blutbild oder Medikamenteneinnahme) stehen in der klinischen Routineuntersuchung zur Früherkennung, z.B. in der nachgehenden Vorsorge von ehemals Asbest-exponierten Arbeitern, nicht zur Verfügung. Ein möglicher Einfluss dieser Faktoren auf die Tumormarker kann nun in den Blutproben der Probanden detailliert untersucht werden, um die Einflussfaktoren zu identifizieren, die zu falsch-positiven Befunden führen. Mit einem solch erworbenen zusätzlichen Wissen über die Tumormarker könnten mögliche falsch-positive Befunde in der späteren klinischen Anwendung minimiert werden.

Trotz des Asbestverbots in 1993 treten auch weiterhin vermehrt asbestbedingten Mesotheliomkrankungen in Deutschland auf (Schonfeld et al. 2014). Das Risiko, durch Asbestexposition ein Mesotheliom zu entwickeln, ist immer noch sehr hoch (Pesch et al. 2010). Bildgebung (wie HRCT) ist nicht geeignet, ein Mesotheliom frühzeitig zu erkennen. Hier können Tumormarker erfolgversprechend eingesetzt werden. Am IPA wurde ein Assay zum Nachweis von Calretinin im Blut zur Frühentdeckung von Mesotheliomen entwickelt (Raiko et al. 2010).

Asbest wird in vielen Staaten weiterhin verwendet, z.B. in Mexiko. Mit Mexiko hat das IPA eine enge Forschungsk Kooperation, die seit dem 1.1.2015 auch vom BMBF gefördert wird. Dort sind Tumormarker wie Calretinin im Blut dringend notwendig, um vor dem Hintergrund begrenzter Kapazitäten in der Gewebeuntersuchung (bis zu 12 Monaten Wartezeit) Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eines Mesothelioms auszuweisen, um schneller eine diagnostische Abklärung zu erzielen.

Mesothelin ist bereits als kommerzieller Tumormarker zur Mesotheliomdiagnostik zugelassen. Mit Calretinin wurde am IPA ein zweiter, gleichwertiger, jedoch preiswerterer Tumormarker gefunden.

Dazu ist es wichtig, Kenntnisse über mögliche Faktoren zu erhalten, die in gesunden Probanden zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Diese Faktoren sollen in dem AeKo-Kollektiv identifiziert werden, damit Calretinin rasch für die diagnostische Anwendung bereitgestellt werden kann. Die Früherkennung asbestbedingter Krebserkrankungen ist eine wichtige Aufgabe der DGUV, auch vor dem Hintergrund des umfangreichen, aktuellen DGUV Angebots Asbestexponierten eine verbesserte Früherkennung zu ermöglichen. Auch hier ist bereits die Pilotphase angelaufen.

Literatur

Pesch B, Taeger D, Johnen G et al. (2010) Cancer mortality in a surveillance cohort of German males formerly exposed to asbestos. *Int J Hyg Environ Health* 213:44-51

Raiko I, Sander I, Weber DG et al. (2010) Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human calretinin in plasma and serum of mesothelioma patients. *BMC Cancer* 10:242

Schonfeld SJ, McCormack V, Rutherford MJ, Schuz J (2014) Regional variations in German mesothelioma mortality rates: 2000-2010. *Cancer Causes Control* DOI 10.1007/s10552-014-0368-4

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

5.1. Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen und Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie

Batty, G. D., M. Shipley, A. Tabak, A. Singh-Manoux, E. Brunner, A. Britton, and M. Kivimaki. 2014. "Generalizability of occupational cohort study findings." *Epidemiology* no. 25 (6):932-3. doi: 10.1097/EDE.000000000000184.

Kuh, D., Y. Ben Shlomo, J. Lynch, J. Hallqvist, and C. Power. 2003. "Life course epidemiology." *Journal of Epidemiology and Community Health* no. 57 (10):778-783.

Virtanen, M., M. Jokela, S. T. Nyberg, I. E. Madsen, T. Lallukka, K. Ahola, L. Alfredsson, G. D. Batty, J. B. Bjorner, M. Borritz, H. Burr, A. Casini, E. Clays, D. De Bacquer, N. Dragano, R. Erbel, J. E. Ferrie, E. I. Fransson, M. Hamer, K. Heikkila, K. H. Jockel, F. Kittel, A. Knutsson, M. Koskenvuo, K. H. Ladwig, T. Lunau, M. L. Nielsen, M. Nordin, T. Oksanen, J. H. Pejtersen, J. Pentti, R. Rugulies, P. Salo, J. Schupp, J. Siegrist, A. Singh-Manoux, A. Steptoe, S. B. Suominen, T. Theorell, J. Vahtera, G. G. Wagner, P. J. Westerholm, H. Westerlund, and M. Kivimaki. 2015. "Long working hours and alcohol use: systematic review and meta-analysis of published studies and unpublished individual participant data." *BMJ* no. 350:g7772. doi: 10.1136/bmj.g7772.

IPD Work Consortium. 2013a. Work-related psychosocial factors and health in subgroups: Individual-participant-datameta-analysis. Final Scientific Report.

IPD Work Consortium. 2013b. Work-related psychosocial factors and health in subgroups: Individual-participant-datameta-analysis.

Dragano N, Wahrendorf M, Lunau T, Rabstein S, Eisele L, Marr A, Behrens T, Brüning T, Erbel R, Moebus S, Pesch B, Jöckel K-H. Sind lange Arbeitszeiten ein Risikofaktor für tödliche und nicht-tödliche kardiale Ereignisse? Prospektive Ergebnisse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie. 01.10.2015. 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Universität Potsdam.

Dragano N, Antoni M, Jöckel K-H, Pesch B, Brüning T, Wahrendorf M. Die Verknüpfung von Primärdaten mit Sekundärdaten zu Erwerbsbiographien - Erkenntnisse aus AeKo für die Nationale Kohorte. 29.09.2015. „Wie ist arbeitsepidemiologische Forschung mit Sekundärdaten in Deutschland möglich?": Gemeinsamer Workshop der Arbeitsgruppen Epidemiologie in der Arbeitswelt und Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der DGEpi, GMDS, DGSMP und DGAUM und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). BAuA, Berlin.

5.2 Schichtarbeit

Åkerstedt T, Knutsson A, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. *BMJ Open* 2015; 5:e008127

Flynn-Evans EE, Mucci L, Stevens RG, Lockley SW. Shiftwork and prostate-specific antigen in the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(17):1292-7.

Fritschi L, Erren TC, Glass DC, Gierschik J, Thomson AK, Saunders C, Boyle T, El-Zaemey S, Rogers P, Peters S, Sleven T, D'orsogna A, de Vocht F, Vermeulen R, Heyworth JS. The association between different night shiftwork factors and breast cancer: A case-control study. *Br J Cancer* 2013; 109(9): 2472-80.

Gapstur SM, Diver WR, Stevens VL, Carter BD, Teras LR, Jacobs EJ. Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Prev Med* 2014; 46(3 Suppl 1): S26-33.

Hansen J, Lassen CF. Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occup Environ Med* 2012; 69:551–556.

Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm ML, Ojajärvi A, Orsini N, Costa G, Neuvonen K. Response to letter to the editor, re: Ijaz S et al. Night-shift work and breast cancer--a systematic review and metaanalysis. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39:633–634.

Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm ML, Ojajärvi A, Orsini N, Costa G, Neuvonen K. Night-shift work and breast cancer-a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39:431–447

Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, Huang S, Chen J. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol* 2013; 37:197–206

Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138:291–301

Marquié JC, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D. Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study. *Occup Environ Med* 2015; 72(4):258-64.

Nabe-Nielsen K, Quist HG, Garde AH, Aust B. Shiftwork and changes in health behaviors. *J Occup Environ Med* 2011; 53(12):1413-7

Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Burgos J, Gómez-Acebo I, Llorca J, Peiró R, Jimenez-Moleón JJ, Arredondo F, Tardón A, Pollan M, Kogevinas M. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer* 2014. doi: 10.1002/ijc.29400 [Epub ahead of print]

Papantoniou K, Pozo O, Espinosa A, Marcos J, Castaño-Vinyals G, Basagaña X, Juanola Pagès E, Mirabent J, Martín J, Such Faro P, Gascó Aparici A, Middleton B, Skene DJ, Kogevinas M. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(5):854-63

Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer E, Mucci LA. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(7):1002-11

Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Mucci LA, Fall K, Rider JR, Schernhammer E, Czeisler CA, Launer L, Harris T, Stampfer MJ, Gudnason V, Lockley SW. Sleep disruption among older men and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(5):872-9.

Sigurdardottir LG, Markt SC, Rider JR, Haneuse S, Fall K, Schernhammer ES, Tamimi RM, Flynn-Evans E, Batista JL, Launer L, Harris T, Aspelund T, Stampfer MJ, Gudnason V, Czeisler CA, Lockley SW, Valdimarsdottir UA, Mucci LA. Urinary melatonin levels, sleep disruption, and risk of prostate cancer in elderly men. *Eur Urol* 2015; 67(2):191-4.

Stevens RG, Hansen J, Schernhammer ES, Davis S. Response to Ijaz et al. "Night-shift work and breast cancer—a systematic review and meta-analysis". *Scand J Work Environ Health* 2013; 39:631–632.

Stevens RG, Hansen J. Letter to the editor, re: night-shift work and risk of breast cancer (Kamdar et al., doi:10.1007/s10549-013-2433-1). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139:291–294

Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, Chan EYY, Yu ITS, Yang XR, Tse LA. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:2724–2732

Wang P, Ren FM, Lin Y, Su FX, Jia WH, Su XF, Tang LY, Ren ZF: Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer. *Sleep Medicine* 2015; 16:462-468

Yong M, Blettner M, Emrich K, Nasterlack M, Oberlinner C, Hammer GP. A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer among German male chemical workers. *Scand J Work Environ Health* 2014;40(5):502-10.

5.3 Mangan & Neurotoxizität

Casjens S, Eckert A, Woitalla D et al. (2013) Diagnostic value of the impairment of olfaction in Parkinson's disease. *PLoS One* 8:e64735

Casjens S, Henry J, Rihs HP et al. (2014) Influence of Welding Fume on Systemic Iron Status. *Ann Occup Hyg*

Ellingsen DG, Kusraeva Z, Bast-Pettersen R, Zibarev E, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V (2013) The interaction between manganese exposure and alcohol on neurobehavioral outcomes in welders. *Neurotoxicol Teratol* 41C:8-15

Oulhote Y, Mergler D, Bouchard MF (2014) Sex- and age-differences in blood manganese levels in the U.S. general population: national health and nutrition examination survey 2011-2012. *Environ Health* 13:87

Pesch B, Weiss T, Kendzia B et al. (2012) Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22:291-298

5.4 Mangan und kognitive Leistungen

Claus Henn B, Kim J, Wessling-Resnick M, Tellez-Rojo MM, Jayawardene I, Ettinger AS, et al. Associations of iron metabolism genes with blood manganese levels: a population-based study with validation data from animal models. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:97.

Davies G, Harris SE, Reynolds CA, Payton A, Knight HM, Liewald DC, et al. A genome-wide association study implicates the APOE locus in nonpathological cognitive ageing. *Mol Psychiatry*. 2014;19:76-87.
Dlugaj M, Weimar C, Wege N, Verde PE, Gerwig M, Dragano N, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Heinz Nixdorf Recall study cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:362-73.

Evans VC, Iverson GL, Yatham LN, Lam RW. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:1359-70.

Hautzinger M, Bailer M. *Allgemeine Depressions-Skala*. Weinheim: Beltz; 1993. Meyer-Baron M, Schaper M, Knapp G, Lucchini R, Zoni S, Bast-Pettersen R, et al. The neurobehavioral impact of manganese: results and challenges obtained by a meta-analysis of individual participant data. *Neurotoxicology*. 2013;36:1-9.

Oulhote Y, Mergler D, Bouchard MF. Sex- and age-differences in blood manganese levels in the U.S. general population: national health and nutrition examination survey 2011-2012. *Environmental health : a global access science source*. 2014;13:87.

Wege N, Dlugaj M, Siegrist J, Dragano N, Erbel R, Jockel KH, et al. Population-based distribution and psychometric properties of a short cognitive performance measure in the population-based Heinz Nixdorf Recall Study. *Neuroepidemiology*. 2011;37:13-20.

Willemsen R, Falkenstein M, Schwarz M, Muller T, Beste C. Effects of aging, Parkinson's disease, and dopaminergic medication on response selection and control. *Neurobiology of aging*. 2011;32:327-35.

5.5 Cotininbestimmung, Passivrauch und kardiovaskuläre Outcomes

Alshaarawy O, Xiao J, Shankar A. Association of Serum Cotinine Levels and Hypertension in Never Smokers. *Hypertension*. 2013;61:304–308.

Dunbar A, Gotsis W, Frishman W. 2013. Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review. *Cardiol. Rev*. 21:94–100; doi:10.1097/CRD.0b013e31827362e4.

Gall S, Huynh QL, Magnussen CG, Juonala M, Viikari JS a, Kähönen M, et al. 2014. Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Eur. Heart J.*; doi:10.1093/eurheartj/ehu049.

Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. 2011. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 377:139–46; doi:10.1016/S0140-6736(10)61388-8.

Peinemann F, Moebus S, Dragano N, Möhlenkamp S, Lehmann N, Zeeb H, et al. 2011. Secondhand smoke exposure and coronary artery calcification among nonsmoking participants of a population-based cohort. *Environ. Health Perspect.* 119:1556–61; doi:10.1289/ehp.1003347.

5.6 Aufbau einer Biobank

Schonfeld SJ, McCormack V, Rutherford MJ, Schuz J (2014) Regional variations in German mesothelioma mortality rates: 2000-2010. *Cancer Causes Control* DOI 10.1007/s10552-014-0368-4

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

6.1 Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbestände der deutschen Sozialversicherung

Siehe Kapitel 4.1.

6.2 Lange Arbeitszeiten, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Vergleich von Primär- und Sekundärdaten zur Berufsbiographie

Diese Ergebnisse des AeKo Vorhabens zeigen erstmalig für eine Stichprobe von Beschäftigten in Deutschland, dass lange Wochenarbeitszeiten infolge von Überstunden einen eigenständigen Risikofaktor für Herzkrankheiten darstellen könnten. Diese Ergebnisse werden derzeit zur Publikation in einer Zeitschrift mit peer-review vorbereitet. Weitere Analysen sind zudem in Planung, z.B. zu einzelnen subklinischen KHK-Risikofaktoren wie der Entwicklung der Hypertonie oder der Atherosklerose. Jedoch ist festzuhalten, dass Replikationen notwendig sind und dass die Stichprobengröße insgesamt eher klein ist, so dass nur sehr starke Effekte schätzbar sind. Aus diesen und anderen Gründen, hat sich das Konsortium des AeKo Projekts auch im Rahmen internationaler Kooperationsnetzwerke mit dem Thema überlanger Arbeitszeiten beschäftigt.

6.3 Schichtarbeit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Schicht und Nachtarbeit in unserer Analyse starke Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom waren, während für das Mamma-Karzinom im Rahmen des bisherigen Follow-up kein Zusammenhang gefunden wurde.

Für eine mögliche Assoziation zwischen Schichtarbeit und der Entstehung von Krebs werden verschiedene biologische Mechanismen diskutiert. Eine zentrale Theorie ist die sogenannte ‚Light-at-night‘-Hypothese, die davon ausgeht, dass die nächtliche Lichtexposition und eine damit verbundene Störung der Freisetzung von Melatonin eine Vielzahl von Prozessen wie z.B. die Hormonfreisetzung beeinflussen könnte. Eine Veränderung der Sexualhormone könnte somit v.a. einen Einfluss auf hormonsensible Tumorgewebe wie z.B. das Mamma- oder Prostatakarzinom haben. Darüber könnte die Aufhebung der tumorsupprimierenden Wirkung von Melatonin einen Einfluss auf die Tumorgenese bzw. -progression haben. Aber auch weitere Mechanismen stehen im Fokus, wie z.B. der Einfluss von Schichtarbeit auf das Freizeitverhalten bzw. Veränderungen im Tagesrhythmus und Aufenthalt in Tageslicht, die einen Einfluss auf die Vitamin-D-Konzentration haben könnten (vgl. Fritschi et al. 2011). Es bleibt also offen, ob eine Exposition gegenüber Nachtarbeit den entscheidenden Risikofaktor für das Krebsgeschehen darstellt oder ob sich die Zusammenhänge nicht zumindest teilweise durch Änderungen des Lebensstils infolge der Nachtarbeit erklären lassen.

6.4 Mangan und Neurotoxizität

Auf Basis von Humanstudien zu neurotoxischen Wirkungen des Mangans (Mn) legte die Deutsche Forschungsgemeinschaft eine Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) von $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Mn im alveolengängigen Staub (A-Fraktion) und von $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Mn im einatembaren Staub (E-Fraktion) fest. Im Jahr 2015 wurden diese Werte im Ausschuss für Gefahrstoffe beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales als Grenzwerte in die TRGS 900 aufgenommen.

Mn kann sich im Globus Pallidus ablagern, einer Hirnregion, die insbesondere die Motorik steuert. In sehr hohen Konzentrationen kann Mn Symptome hervorrufen, die einer Morbus Parkinson Erkrankung ähneln. Typisch für M. Parkinson sind früh auftretende Einschränkungen im Riechvermögen. Es wurden in AEKO etablierte Testsysteme (Motorische Leistungsreihe, Geruchsidentifikation mit 12 Sniffin' Sticks) eingesetzt, um ähnlich wie bei Parkinsonpatienten die Feinmotorik und das Riechvermögen zu untersuchen.

Weniger bekannt sind neurotoxische Wirkungen unter deutlich geringeren Belastungen. Der Einfluss von Mangan auf Feinmotorik und Riechen wurde anhand von drei Expositionsvariablen geschätzt

- Berufe mit potenzieller Mn-Exposition (z.B. Schweißer)
- Mn im Blut zur Baseline-Untersuchung (MnB)
- Lebenslange (kumulative) Mn-Exposition als $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$

In AEKO wurde erstmalig die kumulative Mn-Exposition mit Messdaten zu Mn in der einatembaren Fraktion aus der MEGA-Datenbank abgeschätzt. Die hier vorgestellten Ergebnisse sind jedoch vorläufig, da die Freigabe weiterer Manganmesswerte für bestimmte Berufe erst im Januar 2016 vorlag und zusätzliche Überprüfungen des Datenmaterials noch nicht vollständig abgeschlossen sind.

Aufgrund der typischen Berufe wie Schweißer oder Walzwerker erfolgte die Risikoschätzung nur für Männer. Einflüsse der Exposition wurden für die nicht-dominante Hand ermittelt, um Trainingseffekte (der dominanten) zu reduzieren, sowie nach Alter, Rauchstatus und weiteren Faktoren adjustiert. Dabei zeigten Schweißer teilweise bessere feinmotorische Leistungen und ein insgesamt besseres Riechvermögen als Männer in anderen „Blue-collar-Berufen“ ohne Mn-Exposition. Auch Männer mit MnB über $15 \mu\text{g}/\text{L}$ (Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert) zeigten keine schlechteren Befunde. Eine hohe kumulative Mn-Exposition über $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ (das entspricht z.B. 5 Jahre Exposition über dem AGW von $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$) war ebenfalls nicht mit einer signifikanten Verschlechterung der Feinmotorik und des Riechvermögens assoziiert.

Die hier an einem sehr großen Kollektiv ermittelten Ergebnisse zeigen an, dass die heute gültigen, relativ niedrigen Grenzwerte vor manifesten neurodegenerativen Schäden schützen dürften. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine deutlich über dem AGW liegende Exposition mit neurotoxischen Wirkungen verbunden ist. Daher sollen noch Odds Ratios geschätzt werden für Männer, deren Leistungen über dem 90. Perzentil schlechter Befunde liegen.

6.5 Mangan und kognitive Leitungen

Zusammen mit Informationen aus Expositionsdatenbanken erscheint die systematische Rekonstruktion der Berufsbiographie mittels Fragebögen geeignet, die kumulative neurotoxische Exposition von Risikogruppen zu quantifizieren. Zu Leistungsveränderungen in Beziehung gesetzt, zeigten sich sinnvolle und recht konsistente Beziehungen.

Wie schon zuvor in epidemiologischen Arbeitsplatzstudien erlaubte der Biomarker Mangan im Blut keine genauere Beschreibung des Zusammenhangs von Exposition und kognitiven Leistungen. Hintergrund ist, dass er nicht die kumulative Exposition beschreibt, die für kognitive Veränderungen verantwortlich ist. Für die Untersuchung weiterer Gefahrstoffe, wie z. B. Blei bedeutet dies, dass erfasste Biomarker für eine Beschreibung des Expositions-Wirkungszusammenhangs in dem Maße geeignet sind, in dem sie die kumulative Belastung widerspiegeln.

Weiteres Potential der Daten liegt darin, dass differenziertere kognitive Verfahren an Stelle der Screeningtests ausgewertet werden. Es sind spezifische Beeinträchtigungen einzelner Funktionen anzunehmen und diese können dem gröberen Blick des Screenings entgehen.

6.6 Cotininbestimmung, Passivrauch und kardiovaskuläre Outcomes

6.7 Virologische Untersuchungen

Die Befunde der virologischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass bei asymptomatischen Erwachsenen (d.h. ohne akute Atemwegsinfektion) keine residuale oder persistierende Erreger-Nukleinsäure nachgewiesen werden kann. Ob diese Erreger evtl. mit einer COPD oder Asthma bronchiale in Verbindung stehen lässt sich hier abschließend nicht beurteilen. Der hier erhobene Befund ist dennoch wichtig, da er zeigt, dass zum Zeitpunkt der Probennahme bei Gesunden keine Erreger nachzuweisen sind. V. a. für Rhinoviren, aber auch für *Mycoplasma pneumoniae* wurde postuliert, dass sie auch bei gesunden Probanden anzutreffen sind. Dies lässt sich in dieser Studie nicht bestätigen. Auch für neuere Erreger wie das Coronavirus HKU1 und Coronavirus NL63 konnte ausgeschlossen werden, dass sie bei gesunden Erwachsenen persistieren.

6.8 Biobank

Die aufgebaute Biobank bietet in Verbindung mit der großen Datenfülle eine wertvolle Ressource für eine bessere Bewertung der Performance von Biomarkern zur Diagnose von Erkrankungen. Für den Einsatz der Biomarker in der Sekundärprävention sind Kenntnisse über die Verteilung der Biomarker

in der Allgemeinbevölkerung notwendig, um mögliche falsch-positive Befunde eingrenzen zu können. Durch die aufgebaute Biobank sind nun die notwendigen Grundvoraussetzungen für solche Analysen gegeben und entsprechende Studien für die möglichen Markerkandidaten Mesothelin, Calretinin und weitere weitere Marker haben bereits begonnen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich der Bezug des Forschungsvorhabens zur gesetzlichen Unfallversicherung im Verlauf des Forschungsvorhabens bestätigt und sogar erhöht hat. Verschiedene Aspekte des Forschungsvorhabens ermöglichen – wie bereits ausgeführt – eine verbesserte Abschätzung der Risiken beruflicher Expositions-faktoren sowie der Expositions- und Krankheitslast für verschiedene berufsbedingte Erkrankungen in der Population der Erwerbstätigen in Deutschland. Die hohe Bedeutsamkeit des Forschungsvorhabens basiert auf:

- der Schaffung neuer Datenressourcen, neuer Referenzdaten und aktueller Job-Exposure-Matrizen sowie
- der Erschließung und Nutzung neuer Datenquellen (insbesondere Sekundärdaten) für die Verbesserung von Risikoschätzungen in einer arbeitsepidemiologischen Studie.

Das Forschungsvorhaben AeKo besitzt weiterhin national und international einen Alleinstellungsstatus in der arbeitsmedizinischen und arbeitsepidemiologischen Forschungslandschaft sowohl in Bezug auf die wissenschaftlichen Fragestellungen als auch in der Nutzung und Verknüpfung von aktuellen und historischen Primärdaten einer bestehenden epidemiologischen Kohortenstudie mit retrospektiv verfügbaren Sekundärdaten der Sozialversicherung. Die aktuellen Entwicklungen in der deutschen Wissenschaftslandschaft in den Themengebieten des AeKo-Projekts unterstützen darüber hinaus die künftigen wissenschaftlichen Möglichkeiten des Forschungsvorhabens.

Durch die Förderung des Forschungsvorhabens ist die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung in bedeutsamem Umfang an der Weiterentwicklung der arbeitsmedizinischen und arbeitsepidemiologischen Forschung in Deutschland beteiligt.

Das Forschungsvorhaben bietet unverändert die Chance, auf einer quantitativ und qualitativ einmaligen Datenbasis bedeutsame berufliche Risikofaktoren für verbreitete arbeitsbezogene Erkrankungen zu identifizieren und zu quantifizieren, sowie ausgehend von diesen Ergebnissen Empfehlungen für die betriebliche Prävention zu entwickeln.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

7.1 Erhebung der Sekundärdaten zur Berufsbiographie

Siehe Abschnitt 7.2

7.2 Lange Arbeitszeit

Einbettung der Analysen zu Arbeitszeiten im Rahmen internationaler Kooperationen

Neben den HNR-spezifischen Analysen konnte auch eine bestehende internationale Kooperation (WORK-IPD Konsortium; OSH ERA-Net; Förderung durch die DGUV) genutzt werden, an der neben der HNR Studiengruppe auch eine Vielzahl von Teams aus weiteren europäischen Kohortenstudien beteiligten. Die von der DGUV geförderte WORK-IPD Studie hatte ursprünglich zum Ziel die gesundheitlichen Auswirkungen von psychosozialen Arbeitsbelastungen wie job strain und effort reward imbalance zu untersuchen. Um dies mit einer möglichst großen Präzision und Generalisierbarkeit zu tun, wurde das Konsortium gegründet, das Datensätze aus über 20 Studien mit über 200.000 beschäftigten zusammen bringt. Im Zuge der Kooperation erschienen zahlreiche Publikationen in hochrangigen internationalen Journalen. Details sind dem Abschlussbericht zu entnehmen (IPD Work Consortium 2013a; IPD Work Consortium 2013b).

Bei einem Strategietreffen des IPD-Konsortiums wurde beschlossen, neue Initiativen wie die AeKo-Studie aufzugreifen und die Fragestellungen des Konsortiums dahingehend zu erweitern, dass auch Analysen zu überlangen Arbeitszeiten durchgeführt werden. Die Verwendung einer mehrere Studien umfassenden Datenbasis hat u. a. den Vorteil, dass durch die großen Fallzahlen präzisere Schätzer und Subgruppenanalysen möglich sind. Zudem sind die Ergebnisse leichter zu generalisieren, da sie sich nicht auf ein Land beschränken. Problematisch ist jedoch, dass aufgrund der Notwendigkeit zur Harmonisierung der Studien nur wenige Drittvariablen für tiefergehende ätiologische Analysen zur Verfügung stehen. Diese Lücke bei der Erforschung der Mechanismen kann wiederum durch Detailauswertungen im AeKo-Projekt geschlossen werden. Insofern ergänzen sich die beiden Vorgehensweisen in idealer Weise.

Bislang konnten als Ergebnisse der Kooperation mehrere Ergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Beispielsweise wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen langen Arbeitszeiten und koronaren Herzerkrankungen (Hazard Ratio 1,13 Konfidenzintervall 1,02-1,06) bzw. Schlaganfall (Hazard Ratio 1,33 Konfidenzintervall 1,11-1,61) (Kivimäki et al. 2015)⁹ gefunden. Eine weitere Veröffentlichung beschäftigt sich mit der Frage inwiefern lange Arbeitszeiten mit einem gesundheitsschädlichen Alkoholkonsum zusammenhängen (Virtanen et al. 2015). Hier konnte gezeigt werden, dass Beschäftigte mit langen Arbeitszeiten signifikant häufiger einen riskanten Alkoholkonsum aufweisen (Hazard Ratio 1,11, Konfidenzintervall 1,05-1,08) als Beschäftigte mit regulären Arbeitszeiten. Neben diesen Analysen zur koronaren Herzerkrankung und

⁹ Artikel ist angenommen und müsste in den nächsten Wochen erscheinen. Lancet

Risikofaktoren wie Alkoholkonsum wurde auch untersucht, ob lange Arbeitszeiten auch mit bestimmten Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden können (¹⁰Heikkila et al. 2015). Lange Arbeitszeiten erwiesen sich in dieser Untersuchung nicht als Risikofaktor für Krebserkrankungen. Eine Ausnahme bildeten Brustkrebserkrankungen bei Frauen, bei denen sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit langen Arbeitszeiten zeigte. Gerade letztere Arbeit ist jedoch explorativ und bedarf weiterer Forschung.

Arbeitszeit

Die Ergebnisse der gemeinsamen Auswertungen erhalten eine hohe Medien-Aufmerksamkeit und wurden in mehreren nationalen (Spiegel, Süddeutsche Zeitung) und internationalen Medien (The Guardian, The Telegraph, New Scientist, LA Times, TIME) thematisiert.

Die retrospektive Messung von Arbeitszeit ermöglicht zwar eine verfeinerte Messung langer Arbeitszeit. Um deren kausalen Auswirkung auf die Gesundheit näher untersuchen zu können, gilt es allerdings zwei wichtige Dinge zu berücksichtigen.

Erstens muss garantiert werden, dass die gesammelten Informationen zu den Erwerbsbiographien nicht selbst selektiv sind. Denn Personen mit guter Gesundheit sind eher in der Lage, lange zu arbeiten als Personen mit einer eher schlechten Gesundheit. Bei der Erhebung retrospektiver Information ist es also wichtig - neben den Daten zu langen Arbeitszeiten – gleichzeitig auch nach der Gesundheit während der Erwerbkarriere zu fragen. Dies gilt umso mehr, wenn die interessierende Erkrankung bereits selbst eine lange Vorerkrankungsgeschichte haben kann, so beispielsweise im Fall von depressiven Erkrankungen.

Zweitens muss berücksichtigt werden, dass die Befragten mit verfügbarer retrospektiver Information selektiv sind, vor allem dann wenn die retrospektive Befragung im späteren Verlauf einer Kohortenstudie erfolgt. Beispielsweise liegen für HNR nur zu denen Daten zu langer Arbeitszeit vor, die in der dritten Welle teilgenommen haben. Es wird daher empfohlen möglichst früh im Rahmen einer Studie retrospektive Informationen zu sammeln.

Vergleich Primär- und Sekundärdaten

Die hohe Übereinstimmung der ermittelten Berufsbiographien zeigt, dass beide Quellen brauchbare Daten zur grundsätzlichen Fragen der Erwerbstätigkeit liefern. Allerdings zeigen die Analysen auch auf, dass IAB Daten im Gegensatz zu Befragungsdaten wichtige Nachteile haben: Insbesondere sind sie auf einen verfügbaren Zeitrahmen begrenzt (1975 – 2010) und erfassen keine Berufsphasen selbständiger Tätigkeit und Beamten.

Mit Blick auf den Vergleich spezifischer Angaben zur Berufsbezeichnung (DKZ-codes) muss festgehalten, dass die Übereinstimmung stark nach Klassifikationsstufe variiert, und vor allem auf spezifischer Stufe gering ausfiel.

¹⁰ Artikel ist eingereicht (under review)

7.3. Schichtarbeit

Nach Abschluss des AeKo Vorhabens sollen folgende Analysen vertiefend fortgeführt werden:

1. Zusammenhang der Prostatakrebsinzidenz mit Vitamin D, auch unter Berücksichtigung des Schlafmangels: Erste Analysen zum Zusammenhang zwischen aktueller Tätigkeit in Nachschicht und Vitamin D-Mangel wurden bereits im Juni 2015 auf dem 22. International Symposium on Shiftwork and Working Time in Helsingør, Dänemark, vorgestellt.
2. Für den Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs ist eine zeitabhängige Analyse unter Berücksichtigung von Tumorstage/-grad geplant, da viele frühere Analysen Hinweise auf eine stärkere Assoziation zwischen Schichtarbeit und höhergradigem Prostatakrebs ergeben haben.
3. Insbesondere ist eine detailliertere Analyse von Berufsgruppen und Industrien unter Schichtarbeitern erforderlich, da sich das Risiko zwischen Industrien unterscheiden könnte.
4. 2014 wurde der Einfluss von Schichtarbeit auf die Kognition im Rahmen einer französischen Kohorte untersucht (Marquie et al. 2014), nach der Nachtschichtarbeit mit einer schnelleren kognitiven Alterung in Verbindung gebracht wird. In AeKo wurden kognitive Fähigkeiten als ein Schwerpunkt untersucht. Geplant ist eine weitere Zusammenarbeit der AG Schichtarbeit mit der AG Kognition in AeKo, um diese Zusammenhänge zu untersuchen.

7.4 Tumormarkerforschung unter Benutzung der Biobank

Mesothelin ist bereits als kommerzieller Tumormarker zur Mesotheliomdiagnostik zugelassen. Mit Calretinin wurde am IPA ein zweiter, gleichwertiger, jedoch preiswerterer Tumormarker gefunden. Sobald Mesothelin und Calretinin in einer prospektiven Studie validiert und mögliche Störfaktoren mittels der AeKo-Proben ermittelt sind, könnten die Biomarker im Rahmen der nachgehenden Vorsorge zur Früherkennung von asbestassoziierten Tumoren in Deutschland zum Einsatz kommen. Die Validierung der Marker kann in den im Projekt MoMar gesammelten Proben erfolgen. Anschließend bietet sich ein Einsatz der validierten Markern im Zusammenhang mit dem LD-HRCT-Angebot der DGUV an. Validierte Biomarker können eine wertvolle Ergänzung zu bildgebenden Verfahren darstellen, mit denen bisher zwar Lungentumoren aber noch keine Mesotheliome frühzeitig detektiert werden können. Ist keine Früherkennung, sondern nur eine Diagnose-Beschleunigung bei limitierenden Kapazitäten in der Pathologie – wie beispielsweise in Mexiko – erforderlich, ist zunächst keine prospektive Validierung notwendig. Um jedoch die Performance der Marker besser bewerten zu können, ist die Ermittlung möglicher Störfaktoren mit Hilfe des AeKo-Kollektiv eine wichtige Voraussetzung. Mit Abschluss des BMBF-geförderten Biomarker-Projekts (Ende 2016) wird mit einer Umsetzung bei der Mesotheliom-Diagnostik in Mexiko gerechnet.

8. Anhang/Anhänge

Anhang: Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats

Prof. Dr. Dr. Heinz-Erich Wichmann, Wissenschaftlicher Berater der Nationalen Kohorte ehemals Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg, wichmann@helmholtz-muenchen.de

Prof. Dr. Ute Latza, Sprecherin der AG Epidemiologie in der Arbeitswelt (DGEpi, DGAUM, DGSMP, GMDS) Leiterin der Fachgruppe 3.1 der BAuA, FB 3 "Arbeit und Gesundheit", FG 3.1 "Prävention arbeitsbedingter Erkrankungen", Nöldnerstr. 40-42, 10317 Berlin, latza.ute@baua.bund.de

WissD Dr. Matthias Möhner, Leiter der Fachgruppe 3.6 der BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), FB 3 "Arbeit und Gesundheit", FG 3.6 "Statistische Methoden in Epidemiologie und Biometrie", Nöldnerstr. 40-42, , 10317 Berlin, moehner.matthias@baua.bund.de

Dr. Matthias Kluckert, Leiter des Fachbereichs Arbeitsmedizin der BG RCI, Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie, Kurfürsten-Anlage 62, 69115 Heidelberg, matthias.kluckert@bgr-ci.de

Prof. Dr. Andreas Seidler, Sprecher der AG Epidemiologie in der Arbeitswelt (DGEpi, DGAUM, DGSMP, GMDS), Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät "Carl Gustav Carus, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Löscherstraße 18, 01309 Dresden, andre-as.seidler@mail-box.tu-dres-den.de

Dr. Roger Kühn, Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe, Geschäftsbereich Prävention Gesundheitsschutz, Dynamostraße 7 – 11, 68165 Mannheim, Rog-er.Kuehn@bgn.de

Dr. Wolfgang Marschner, Berufsgenossenschaft Holz und Metall, Hauptabteilung Betriebsbetreuung, Kreuzstr. 45, 40210 Düsseldorf

Dr. Frank Bochmann, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Leitung angewandte Epidemiologie, Institut für Arbeitsschutz (IFA), Alte Heerstraße 111, 53757 St. Augustin, frank.bochmann@dguv.de

Dr. Joachim Herrmann, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Forschungsförderung, Alte Heerstraße 111, 53757 St. Augustin, forschungsfoerderung@dguv.de

Standardprozedur

Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung

Zielgruppen: Datenerfasser, Datenverantwortliche, Interviewer, Programmierer, Projektmanager

Inhaltsverzeichnis

1	Ziel und Geltungsbereich	183
1.1	Ziel	183
1.2	Geltungsbereich	183
2	Hintergrund	183
3	Prozesse während der Vorbereitungsphase	183
3.1	Abstimmung von erhebungsbegleitenden und Erhebungsdokumenten	183
3.1.0	Erhebungsbegleitende Dokumente	183
3.1.1	Erhebungsdokumente	184
3.2	Erstellung von Antrags- und Vertragsdokumenten zur Übermittlung von Sozialdaten	184
3.2.0	Entwicklung eines Antrags gemäß § 75 SGB X	184
3.2.1	Abschluss eines Datenvertrags	184
3.3	Schulungen	184
3.3.0	Interviewer	184
3.3.1	Datenerfasser	185
3.4	Erstellung einer Access-Datenbank sowie einer Erfassungsmaske	185
3.4.0	Anlegen einer Access-Datenbank	185
3.4.1	Erstellung einer Eingabemaske inkl. Plausibilitätsprüfungen	185
3.5	Einrichtung eines gesicherten Datenaustauschs für die Übermittlung von Sozialdaten	186
4	Prozesse während Erhebungsphase	186
4.1	Erfassung der Angaben auf Einverständniserklärung und Dokumentationsbogen	186
4.2	Ziehung von Sozialdaten	186
4.2.0	Ziehung bei vorhandener Versicherungsnummer	186
4.2.1	Ziehung durch Record Linkage	187
4.3	Aufbereitung der Sozialdaten	187
4.4	Übermittlung der Sozialdaten	187
5	Änderungen gegenüber der letzten Version	187
6	Erläuterung der verwendeten Abkürzungen und Fachbegriffe	187

Ziel und Geltungsbereich

Ziel

Ziel dieser SOP ist die Standardisierung von Prozeduren zur Erhebung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung.

Geltungsbereich

Diese SOP gilt für das IMIBE/ZKSE und das Institut für Arbeitsmarkt und Berufsforschung (IAB), das eine besondere Dienststelle der Bundesagentur für Arbeit (BA) ist. Sie kann mit Einschränkungen auch für die Erschließung der Routinedaten der deutschen Rentenversicherung angewendet werden.

Hintergrund

Die Erschließung von Berufsbiographien aus Routinedatenbeständen der deutschen Sozialversicherung (im Folgenden kurz Sozialdaten) umfasst Maßnahmen, Verfahren und Prozesse, mit denen die Sozialdaten von Studienteilnehmern identifiziert, aufbereitet und übermittelt werden. Die Ergebnisse einer Studie sind unmittelbar abhängig von der Qualität der Daten, aus denen sie generiert wurden. Daher ist die korrekte Vorbereitung und Durchführung der beschriebenen Prozesse von großer Bedeutung.

Prozesse während der Vorbereitungsphase

Vor dem Anlaufen der Erhebung von Sozialdaten müssen eine Reihe technischer und v.a. rechtlicher Prozesse abgeschlossen sein. Insbesondere ein Fehlen der rechtlichen Voraussetzungen führt dazu, dass die Erschließung von Sozialdaten aufgrund ihrer hohen Schutzbedürftigkeit ausgeschlossen ist, was zu erheblichen Verzögerungen im Studienablauf führen kann. Dies hat zur Folge, dass die unter 0 genannten Abstimmungsprozesse zwingend vor Beginn einer Erhebung abgeschlossen sein sollten. Andernfalls ist nicht gewährleistet, dass eine rechtlich wirksame informierte Zustimmung der Probanden erhoben wird. Ebenso müssen die im Abschnitt 0 aufgeführten Aspekte bereits vor Beginn der Feldphase Berücksichtigung finden, um von vornherein eine gute Qualität der erhobenen Angaben zu gewährleisten. Die unter 0 und 0 bis 0 genannten Arbeiten müssen nicht zwingend vor Beginn der Erhebung abgeschlossen sein, da ihr Input erst während der laufenden Erhebung entsteht.

Abstimmung von erhebungsbegleitenden und Erhebungsdokumenten

Erhebungsbegleitende Dokumente

Zwischen IAB und IMIBE sind erhebungsbegleitende Dokumente abzustimmen, die den Probanden vor der Befragung zugehen oder während der Befragung vorgelegt werden. Vor der Befragung zu verschickende Anschreiben sollen Probanden darüber aufklären, dass zum Zweck der Erhebung ihrer Sozialdaten während des Interviews ihre Rentenversicherungsnummer erhoben wird. Im Anschreiben sollen Probanden darum gebeten werden, diese Nummer vor dem Erhebungstermin zu ermitteln und ggf. ihren Sozialversicherungsausweis zum Termin mitzubringen.

Datenverantwortliche prüfen die erhebungsbegleitenden Dokumente daraufhin, ob diese ausreichende und wahrheitsgemäße Informationen bezüglich der geplanten Erhebung von Sozialdaten vermittelt. Um später eine informierte Zustimmung erheben zu können, müssen Probanden insbesondere über folgende Aspekte aufgeklärt

Datenverantwortliche,
Projektmanager

werden:

- Dass ihre Teilnahme auch an diesem Teil der Erhebung freiwillig ist und eine Ablehnung nicht mit Nachteilen verbunden ist.
- Welche Sozialdaten für die Studie mit ihrer Zustimmung erschlossen werden sollen, also auch welchen zeitlichen Bezug diese aufweisen werden.
- Dass und wie sie ihr Einverständnis jederzeit zurückziehen können.

Erhebungsdokumente

Zwischen IAB und IMIBE findet eine Abstimmung bezüglich der Einverständniserklärung (CRF-SV1) und des Dokumentationsbogens Sozialversicherungsnummer (CRF-SV2) statt.

Projektmanager

Erstellung von Antrags- und Vertragsdokumenten zur Übermittlung von Sozialdaten

Entwicklung eines Antrags gemäß § 75 SGB X

Eine Übermittlung von Sozialdaten für Forschungszwecke gemäß § 75 SGB X unterliegt strengen datenschutzrechtlichen Auflagen und bedarf der Zustimmung des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS). Hierfür ist in Abstimmung zwischen dem IAB und dem IMIBE ein Antrag auf Datenübermittlung gemäß §75 SGB X zu verfassen und beim BMAS einzureichen.

Datenverantwortliche,
Projektmanager

Abschluss eines Datenvertrags

Spätestens nach Genehmigung der Übermittlung der Sozialdaten durch das BMAS ist ein Datenvertrag zwischen IAB und IMIBE abzuschließen. Dieser regelt insbesondere die folgenden Aspekte:

- Zu übermittelnde Daten (einzelne Variablen oder Variablengruppen)
- Zugangsberechtigte Personen
- Dauer der Nutzung inkl. expliziter Nennung einer maximalen Löschfrist der Daten
- Datensicherheitskonzept des IMIBE

Datenverantwortliche,
Projektmanager

Schulungen

Interviewer

Im Rahmen ihrer Schulung sollen Interviewer auch bezüglich der Besonderheiten der Erhebung von Sozialdaten sensibilisiert werden. So sind Interviewer zum einen auf die besondere Bedeutung der Qualität der erhobenen Verknüpfungsmerkmale (Rentenversicherungsnummer, personenbezogene Angaben) für den späteren Verknüpfungserfolg hinzuweisen. Es ist zu vermitteln, dass lücken- oder fehlerhafte Angaben während der Erfassung zwingend zu höherem Aufwand und geringeren Erfolgsquoten in späteren Phasen der Erhebung führen.

Darüber hinaus sind Interviewer auf die Bedeutung der Unterschriften der Probanden auf der Einverständniserklärung hinzuweisen. Ohne eine solche Unterschrift kann eine ansonsten vollständig ausgefüllte Einverständniserklärung nicht als rechtsgültige informierte Zustimmung gewertet werden.

Interviewer sind ebenfalls bezüglich der Struktur der Rentenversicherungs-

Interviewer,
Projektmanager (IMIBE)

nummer zu schulen, damit sie etwaige Fehler bereits während der handschriftlichen Erfassung erkennen können. Folgende Strukturmerkmale sind in § 147 SGB VI und in § 2 der Verordnung über die Versicherungsnummer, die Kontoführung und den Versicherungsverlauf in der gesetzlichen Rentenversicherung geregelt:

- Die Versicherungsnummer ist stets zwölfstellig.
- Die Stellen 1 - 2 geben die Bereichsnummer des Rentenversicherungsträgers an.
- An den Stellen 3 - 8 werden Geburtstag, -monat und -jahr jeweils zweistellig erfasst
- Stelle 9 enthält den Anfangsbuchstaben des Geburtsnamens
- Stellen 10 - 11 beinhalten eine Seriennummer, in der auch das Geschlecht vercodet ist (00–49 = männlich, 50–99 = weiblich oder unbestimmtes Geschlecht)
- Stelle 12 enthält eine Prüfziffer.

Die Schulung der Interviewer sollte auf eine Überprüfung einer jeden berichteten Versicherungsnummer dahingehend drängen, dass die Anzahl der Stellen korrekt ist, an der 9. Stelle ein Buchstabe erscheint sowie eine Übereinstimmung der Stellen 3 - 11 mit den auf der Einverständniserklärung gemachten Angaben (Geburtsdatum, Geburtsname) sowie mit dem durch den Interviewer einzuschätzenden Geschlecht des Probanden vorliegt.

Datenerfasser

Die Datenerfasser am IAB sind ebenfalls darauf zu schulen, dass eine hohe Qualität der erfassten Daten für den Verknüpfungserfolg von erheblicher Bedeutung ist. Dazu müssen Datenerfasser ebenfalls über die gesetzlich geregelte Struktur der Rentenversicherungsnummer aufgeklärt werden. Auch wenn in der Phase der Datenerfassung im IAB keine Interaktion mit Probanden und daher kein Nachhaken bei offensichtlich unplausiblen Angaben mehr möglich ist, so soll dennoch individuell erfasst werden, wenn es sich um einen problematischen Fall handelt. Dieses Wissen kann in späteren Phasen verwendet werden, um betroffene Fälle durch alternative Methoden ziehen zu können.

Projektmanager (IAB), Datenerfasser

Erstellung einer Access-Datenbank sowie einer Erfassungsmaske

Anlegen einer Access-Datenbank

Programmierer des IAB erstellen eine Access-Datenbank, die Felder für alle in der Einverständniserklärung und dem Dokumentationsbogen enthaltenen Angaben enthält. Darüber hinaus ist die Information zu erfassen, an welchem Tag die Dateneingabe erfolgt, und ob die Unterschriften der Interviewer und Probanden auf der Einverständniserklärung vorhanden ist. Für den Fall, dass bei den in 0 beschriebenen Tests Fehler festgestellt werden, wird ein Bemerkungsfeld ergänzt, das Datenerfassern die Eintragung etwaiger Abweichungen und ggf. vermuteter Erklärungen erlaubt.

Programmierer

Erstellung einer Eingabemaske inkl. Plausibilitätsprüfungen

Die zu erstellende Eingabemaske soll es Datenerfassern ermöglichen, die im Dokumentationsbogen enthaltenen Angaben standardisiert zu erfassen. Um

Programmierer

die Erfassung optisch zu unterstützen, soll die Maske vom Aufbau her den Erhebungsdokumenten möglichst ähnlich sein.

Darüber hinaus sind Plausibilitätsprüfungen zu implementieren, die die Erfasser bei der Identifikation unplausibler Angaben unterstützen können. Dabei werden folgende Punkte geprüft:

- Sind die Feldtypen richtig gewählt (Textfeld, numerisches Feld, zulässige Anzahl an Stellen, Vollständigkeit von Datumsangaben)?
- Weisen die Angaben zu Geburtstagen und -monaten plausible Werte auf?
- Entspricht die eingegebene Rentenversicherungsnummer der vorgegebenen Struktur (siehe Ausführungen zum Punkt 0)?
- Stimmen die in den Stellen 3 - 11 der erfassten Versicherungsnummer verdodeten Informationen mit den an anderen Stellen der Erhebungsdokumente gemachten Angaben (Geburtsdatum, Nachname oder ggf. abweichender Geburtsname) überein?

Einrichtung eines gesicherten Datenaustauschs für die Übermittlung von Sozialdaten

Für den Austausch sensibler Daten zwischen IAB und IMIBE ist eine Möglichkeit des gesicherten Datenaustauschs zu schaffen. Idealerweise ist ein gesichertes Austauschverzeichnis einzurichten, z. B. als WebDAV-Ablage. Zugriff auf dieses Austauschverzeichnis ist auf die im Datenvertrag (siehe Abschnitt 0) namentlich genannten Personen zu beschränken.

Projektmanager

Prozesse während Erhebungsphase

Erfassung der Angaben auf Einverständniserklärung und Dokumentationsbogen

Die Angaben der vom IMIBE per Kurier an das IAB übermittelten Erhebungsdokumente sind am IAB elektronisch zu erfassen. Dazu ist die in 0 beschriebene Access-Datenbank zu befüllen. Werden bei der Erfassung Plausibilitätsprobleme festgestellt oder durch die Eingabemaske signalisiert, so tragen Datenerfasser etwaige Abweichungen und ggf. vermutete Erklärungen in das zusätzliche Bemerkungsfeld ein. Zur Vorbereitung des Prozessschritts 0 werden die in der Datenbank erfassten Angaben im Excel-Format exportiert.

Datenerfasser,
Projektmanager

Die Daten von Probanden, die ihr Einverständnis zur Erhebung ihrer Sozialdaten explizit verweigert oder ein etwaiges Einverständnis nicht mit ihrer Unterschrift bestätigt haben, dürfen in den weiteren Schritten nicht verarbeitet werden.

Ziehung von Sozialdaten

Ziehung bei vorhandener Versicherungsnummer

Berufsbiographien von Probanden, zu denen eine richtig strukturierte Rentenversicherungsnummer vorliegt, sind unter Verwendung der Versicherungsnummer direkt aus den Integrierten Erwerbsbiographien (IEB) des IAB zu ziehen. Fälle, zu denen trotz richtig strukturierter Versicherungsnummer in diesem Schritt keine Daten aus

Projektmanager

den IEB gezogen werden können, sind in den Prozessschritt 0 zu überführen.

Ziehung durch Record Linkage

Probanden, deren Berufsbiographien trotz richtig strukturierter Versicherungsnummer in Prozessschritt 0 nicht gefunden werden können, oder zu denen keine oder eine falsch strukturierte Versicherungsnummer vorliegt, sind mit Methoden des Record Linkage in den Sozialdaten zu suchen. Dazu sind zunächst die übrigen erhobenen personenbezogenen Daten (Name, ggf. abweichender Geburtsname, Geburtsdatum) zu bereinigen und zu standardisieren (Preprocessing). Anschließend sind diese Daten mit analog dazu aufbereiteten personenbezogenen Daten aus dem Data Warehouse (DWH) der Bundesagentur für Arbeit (BA) abzugleichen. Mit Hilfe eines probabilistischen Record Linkage ist zu jedem Probanden jeweils die Person in den IEB zu identifizieren, die die höchste Übereinstimmung hinsichtlich der personenbezogenen Daten aufweist.

Projektmanager

Aufbereitung der Sozialdaten

Die so gezogenen IEB-Daten sind im Anschluss zu pseudonymisieren und in einer Struktur analog der vom Forschungsdatenzentrum (FDZ) der BA im IAB angebotenen „Stichprobe der Integrierten Arbeitsmarktbiographien (SIAB)“ aufzubereiten. Zudem sind Informationen zu den beschäftigenden Betrieben, wie Wirtschaftszweig und Anzahl der Beschäftigten, den Personendaten zuzuspielen.

Projektmanager

Übermittlung der Sozialdaten

Die pseudonymisierten Daten sind anschließend gesichert vom IAB an das IMIBE zu übermitteln (siehe 0).

Projektmanager

Änderungen gegenüber der letzten Version

Vollständige Neuerstellung

Erläuterung der verwendeten Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung / Begriff	Erläuterung
BA	Bundesagentur für Arbeit
CRF	Case Report (Record) Form – Dokumentationsbogen
IAB	Institut für Arbeitsmarkt und Berufsforschung
IEB	Integrierte Erwerbsbiographien
SGB	Sozialgesetzbuch

Dokumentation der AeKo-Berufscodierung:

- Codierung nach KldB2010/DKZ
- Einführung von 6 Dummy-Variablen, um eventuell vorhandene Probleme bei der Codierung zu kennzeichnen:
 - D1: Angabe eindeutig zuordenbar
 - D2: Angabe nicht eindeutig hinsichtl. der berufl. Stellung
 - D3: Beruf nicht eindeutig
 - D4: Angabe hat nichts mit Beruf zu tun - nicht codierbar
 - D5: mehrere Berufsangaben in einer Zeile
 - D6: Erwerbstätigkeit oder Berufsausbildung, aber keine Berufsangabe
- im Enddatensatz zusätzlich die Variable „codierung“ eingeführt, die angibt, wie die jeweiligen Codes zu Stande kamen
 - 1: automatisch codiert - eindeutige Endpunkttreffer
 - 2: manuelle Suche
 - 3: automatisch codiert - eindeutige Suchworttreffer
 - 4: automatisch codiert - sonstige Suchworttreffer

Vergabe von D1 (Angabe eindeutig zuordenbar)

- keine Variation der Codes, ein eindeutiger DKZ-Code wurde vergeben

Vergabe von D2 (Angabe nicht eindeutig hinsichtlich beruflicher Stellung)

- es muss mindestens eine weitere Alternative angegeben werden
- Variation der Codes innerhalb der 5. Stelle, also hinsichtlich der Stellung

Vergabe von D3 (Beruf nicht eindeutig):

- es muss mindestens eine weitere Alternative angegeben werden
- gleiche berufliche Stellung aber Variation innerhalb des Tätigkeitsfeldes

Vergabe von D4 (Angabe hat nichts mit Beruf zu tun)

- Berufsangaben, die gar keinen Hinweis auf den möglichen Beruf geben konnten, wurden nicht codiert und erhielten die Dummy-Variable D4
- z.B. Angaben wie „Diplomingenieur“ oder „Handwerksmeister“ können aufgrund zu geringer Spezifität nicht codiert werden

Vergabe von D5 (mehrere Berufsangaben in einer Zeile):

- wenn diese verschiedenen Berufsangaben recht *ähnlicher Natur* sind, wurden für all diese Angaben die entsprechenden Codes angegeben
- wenn die verschiedenen Berufsangaben *sehr verschieden* waren, wurde keiner der Angaben codiert

→ Wenn in D2-D5 eine 1 eingetragen wird, müssen Alternativen angegeben werden

- auch eine Kombination von D2 und D3 ist möglich, wenn berufliche Stellung sowie die berufliche Tätigkeit an sich unklar sind
- Alternativen vor allem innerhalb der 5-Steller (KdIB), wohingegen die Variation auf der horizontalen Ebene (letzten 3 Stellen des Codes) vernachlässigt werden konnte
- einer Berufsangabe konnten maximal 4 DKZ-Codes zugeordnet werden, wobei die Alternativen der Wahrscheinlichkeit nach geordnet wurden

Allgemeine Hinweise:

- um *Führungskräfte* korrekt zu bestimmen, wäre eigentlich die Anzahl der unterstellten Personen notwendig gewesen, die nicht vorhanden war
- *Aufsichtskräfte* wurden eher als Meister im jeweiligen Gebiet codiert
- bei *Angestellten* wurde immer eher die Fachkraftposition angegeben bzw. an erster Stelle der Alternativen gesetzt
- *Ausbildungen*:
 - Ausbildungen wurden nicht explizit als solche codiert, sondern lediglich die Berufsangabe an sich, ohne die Dummy-Variable mit der Information, ob es sich um eine Ausbildung handelt, zu betrachten
 - bei Nennung einer Ausbildung wie z.B. „Lehre“ innerhalb der Berufsangabe wurde diese Angabe jedoch als Ausbildung codiert, um eine vorliegende durchaus codierbare Information nicht zu verlieren
 - bei der automatischen Codierung wurde das Ausbildungs-Dummy hingegen direkt verwendet, weshalb das Programm Ausbildungen explizit als solche codierte → erkennbar an der „9“ an der 6.Stelle des Codes
- *Codierregeln*, um einheitliche Entscheidungen zu treffen zu können und eine konsistente Codierung zu erhalten
 - bei Referendaren (Lehramt und Jura) immer den Code für das jeweilige dazugehörige Studium verwendet (Master)
 - bei technischen Angestellten und teilweise kaufmännischen Angestellten explizit die Branche betrachtet und zur Vercodung verwendet

- kaufmännische Angestellte ohne nähere Angabe wurden als Bürokaufmänner/-frauen vercodet
- pädagogische Mitarbeiter wurden als sozialpädagogische Assistenten codiert
- die Groß- und Einzelhandelskaufmänner wurden als Kaufmann für Groß- und Außenhandel mit Schwerpunkt Großhandel vercodet
- die Berufsangabe Sachbearbeiter ohne nähere Information erhielt den Code für Sachbearbeiter-Büro
- die Angabe Wehrdienst (nicht freiwillig) und ähnliches wurde als Soldat codiert
- Schlosser ohne nähere Angabe wurden als Betriebsschlosser behandelt
- selbstständige Personen z.B. mit einem eigenem Laden wurden meistens als Leiter im jeweiligen Gebiet codiert, da keine Information zu der Anzahl der Angestellten vorlag und daher eine genaue Bestimmung nicht möglich war
- *Sonderfälle*, die allein nicht gelöst werden konnten, wurden gemeinsam mit Frau Dr. Britta Matthes besprochen und vercodet
- die *Suchworttreffer der automatischen Codierung* wurden größtenteils manuell nachcodiert, da diese oft sehr unpassend waren
- beim Zusammenfügen der einzelnen Berufscodierungen wurde zunächst jede Excel-Tabelle in Stata importiert und als Stata-Datensatz gespeichert, daraufhin wurden diese einzelnen Datensätze zusammengefügt, dabei wurde die Variable zur Charakterisierung der Herkunft des Codes erstellt
- der endgültige zusammengespielten Datensatz wurde komplett gelabelt und nach ID sowie den Spells sortiert, die Bindestriche aus den DKZ-Codes wurden entfernt, diese liegen aber immer noch als Strings vor → „Berufscodierung_Enddatensatz.dta“

Draft manuscript

(Preliminary version)

Agreement of recalled and administrative data on employment histories in a German cohort study: A sequence analysis.

Authors & Affiliations:

Morten Wahrendorf¹, Anja Marr² [...], Thorsten Lunau¹, Nico Dragano¹

- 1 Institute for Medical Sociology, Centre for Health and Society, Faculty of Medicine, University of Düsseldorf, Germany.
- 2 Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology, Faculty of Medicine, University Duisburg-Essen, Germany.

Corresponding author:

Dr. Morten Wahrendorf

Centre for Health and Society, Institute for Medical Sociology,

University of Düsseldorf

Universitätsstrasse 1

40225 Düsseldorf

Tel. : +49 (0)211 81 14729

Email: wahrendorf@uni-duesseldorf.de

Introduction

There is increasing interest in understanding the impact of life course conditions on health, for example long-term effects of work and employment conditions on health in older ages. Thereby, the interest is not only to know if specific conditions which occurred once during working life have a long-term effect, but also to know when, how often and how long people have worked under specific conditions (Kuh et al., 2003). Yet, survey data to answer these questions are rare, as they require detailed information on work and employment conditions covering an extended period of time. An attempt to overcome this limitation in existing studies is to collect information on working conditions retrospectively, with generally two approaches of data collection: First, by linking existing data with administrative data on previous employment histories, or second, by asking respondents to recall their employment histories. While previous studies have used either of these two approaches, few studies provide both types of data. As such, direct comparisons between information taken from administrative data and from survey data are still limited, and specifically, comparisons of individual employment histories from the two sources. There are thus limited studies that are based on direct comparisons to illustrate in details the differences, advantages and disadvantages of both strategies to gain information on previous employment histories.

Using data from a German cohort study (HNR Study) with comparable data on recalled and administrative data on employment histories covering 36 years, this paper aims to overcome this limitation. Thereby, we have three specific objectives: First, we contrast respondents with data on recalled histories and those with administrative data in terms of socio-demographic, health and work-related characteristics. Thus, we ask to what extent attained samples of the two strategies are different. Second, we compare the information on individual employment histories (36 years of working life) from both sources and investigate how similar they are. In addition to conventional methods, this is done on the basis of sequences analyses (Brzinsky-Fay and Kohler, 2010). Third, we test if differences depend on socio-demographic, health and work-related factors. This asks if levels of agreements are higher for specific groups of occupation or for respondents with poorer health. Our study adds to the literature by providing evidence on possible sample selectivity, and more importantly, by testing agreements of the provided information on individual employment sequences from both sources.

Background

There is an extensive literature describing the advantages and disadvantages of collecting retrospective survey data and of linkage of administrative data (Belli et al., 2007; Manzoni et al., 2010; Korbmacher and Schroeder, 2013; Herzog et al., 2007; Giele and Elder, 1998; Antoni and Seth, 2012). The biggest difference, obviously, is that in the case of administrative

data respondents are not interviewed (except being asked for their permission of record linkage), while they are asked to recall their previous working career in the case of survey data. As such, survey data do heavily rely on the ability and willingness of the respondent to memorise and recall employment histories, including different job episodes and their dates (Rubin and Baddeley, 1989; Sudman et al., 1996). Research has shown that these memories may be voluntary distorted, particularly in case of unfavourable events (Krinsley et al., 2003), for example, periods of unemployment (Manzoni et al., 2010). Similarly, memories are supposed to be weaker if the event is more distant, with a general tendency to reduce complexity of entire biographies in later life. Thus, the accuracy of recalled survey data is generally discussed as one of the biggest concerns of retrospective survey data.

Yet, recent methodological progresses must be named at this point, particularly by using a graphical representation of respondent's life in the course of the interview together with important "landmark events" to support the memory of the respondent (so called "calendar interviews" or "lifegrid approach", (Belli et al., 2007; Blane, 1996)). In comparisons to conventional interviews, these calendar interviews are shorter, produce higher quality of retrospective reports (Bilgen and Belli, 2010; Belli et al., 2012; Berney and Blane, 1997) and are used in an increasing number of surveys (Schröder, 2011; Scholes et al., 2009). Yet, even when applying this techniques, time information of retrospective surveys is surely less precise as compared to administrative data (e.g. precise date of retirement), because jobs are generally recalled on a yearly basis only in survey interviews.

Some concerns, though, must also be raised for administrative data: According to national data protection regulation, record linkage, is often only possible if respondents give their informed consent to link both data sources – a consent that is related to various aspects, including characteristics of respondents and interviewers (Jenkins et al., 2006; Korbmacher and Schroeder, 2013; Antoni, 2011). Or, while in theory each respondent can be asked to recall his or her entire employment histories, administrative data are restricted to the time frame covered in the source and often not available for a subsample. For instance, information of someone who recently migrated to a country is restricted in data from a national registry (Brücker et al., 2014). Another discussed disadvantage of administrative data is that they are generally not collected for research purposes, and thus, the available information and number of variables is restricted to the recorded data. The recording procedure itself may also change throughout the years, and thus, it is not guaranteed that the information referring to different time points in respondents' life is comparable – an aspect that may be less problematic in the case of retrospective survey data. Nevertheless, administrative data are generally supposed to be of high accuracy and are taking an increasingly important place alongside survey data, as an efficient and cost-effective way to gain high quality data on employment histories. Neither of the two strategies, however, can be seen as a "gold standard",

preventing us to use any of the two approaches as point of reference in the subsequent analyses.

Existing comparisons of survey and administrative data are very scarce, and even more so in the case of retrospective employment histories. One reason is possibly that the information from the two sources is often not comparable, because variables are simply measured too differently. Also, comparisons are usually restricted to the aggregate level where the frequency of unemployed from retrospective survey data in a specific year is judged against official statistics (e.g. Havari and Mazzona, 2011; Berney and Blane, 1997). Yet, it is not studied if the same respondent provides different information in two sources (e.g. if the same job episode is found). Or, in case comparisons at the individual level are conducted, these do not rely on administrative data that are contrasted against recalled survey data, but on prospective data (Huber and Schmucker, 2009).

Taken together, albeit there is much literature on both strategies to gain retrospective information on individual employment histories, studies comparing information from the two sources are still limited – a limitation that we aim to address with this paper by giving answers to three questions: First, how does the sample of those with administrative data differ from those with survey data? Second, how similar are available information on employment histories in both sources? And third, do differences depend on socio-demographic, health and work-related factors?

Methods

Sample

Data come from the Heinz Nixdorf Recall (HNR) cohort study. The HNR study is a prospective cohort study in three cities of the German Ruhr-Area (Essen, Bochum, Mülheim/Ruhr). The main focus of the study is to investigate established and new predictors of coronary heart diseases. The baseline sample is drawn via probability simple random selection (stratified by cities) based upon mandatory local registries among men and women aged 45 to 75 years. Data are collected at the Examination Centre located at the University Clinic Essen using self-administrated questionnaires, computer assisted personal interviews (CAPI) and clinical examinations. Data collection meets high quality standards, specifically a vigorously controlled study protocol, trained interviewers and nurses together with highly-standardized procedures of collecting and controlling the data. Data collection started between 2000-03 (baseline), with two subsequent waves (follow-ups) in 2006-08 and with an on-going third wave that started in 2011. At study onset the response rate was 56 per cent, with a total sample size of 4818 respondents. The attrition rate between baseline and the second wave is 10 per cent, and at present information is available for 3059 respondents from wave 3. Among those, survey data on employment histories are available for 2983 respondents, and administrative data for 1927. More details about the HNR cohort study can be found elsewhere (Schmermund et al., 2002). Approval for the study was obtained from the ethical commission of the Medical Faculty of the University Duisburg-Essen.

Recalled employment histories

As a part of the CAPI interview, the third wave of the HNR study collects detailed information on previous employment histories. In preparation for this interview, each respondent received a letter and was asked to make brief notes on each job he had during his or her entire working life on a paper sheet. This sheet served as reminder in the CAPI interview and facilitated to collect the following details for each job of the working career: starting and ending date, working hours, job industry, a description of the job task, information on the working contract (permanent vs. temporary employment) and the employment status (self-employed or employed). Details were collected in chronological order and only jobs lasting 6 month or longer were considered. Like other parts of the interview, data collection was highly standardized and interviewers were specifically trained. Based on these data we can not only provide a detailed description of each single job episode, but also derive individual employment sequences, in terms of annual information on the individual employment situation for each year of age between age of first job and time of data collection, often spanning more than 50 years.

Administrative employment histories

The administrative data on employment histories in our study are delivered from the Institute for Employment Research ("IAB") of the German Federal Employment Agency ("Bundesagentur für Arbeit"). These data are based on administrative records for all Germans that are at least once liable to social security in their working career. Records rely on the mandatory German notification scheme (so called "DEÜV-notification procedure" as established in the year 1973), where each employer has to provide data on their employees on a yearly basis. This information serves as a basis to calculate their social security entitlements. The yearly recorded information contains the beginning and the end of each jobs, a title of the occupation (based on a national classification scheme), information on working hours (part vs. full-time job), and whether the work is part of vocational training. Only people who never worked or always worked as self-employed or civil servants do not appear in the database of the IAB and singular jobs that are not liable to social security within individuals' histories are not included either.

To enable record linkage, strict linking procedures were applied in the HNR study in accordance to existing German rules of data protection: Respondents were first informed about the planned record linkage and asked verbally for their consent. In case they agreed, respondents then gave their signed consent and the necessary information for the linkage were collected (social security number and/or details on last employer). Both documents (written consent and necessary information) were sealed in a designated envelope and securely stored at the study centre. Following, a messenger delivered the envelopes to the IAB, where administrative data were finally derived based on established record linkage procedures (Antoni and Seth, 2012). Resulting data are available from 1975 to 2010 (36 years), again allowing the definition of individual employment sequences in terms of annual information on the employment situation.

Measures

Employment histories: Because the goal of this research is to compare recalled and administrative data on employment sequences, an important step is to create harmonized measures in the two sources. This involves comparable state definitions for each year (i.e. employment situations) and equal sequence lengths. Concerning sequence length, sequences between 1975 and 2010 are available in both sources. With regard to states, both sources allow to distinguish and compare three different employment situations: (1) Work full-time "W", (2) Work part-time "w" and (3) Not employed "N". The two first states are used in case information on a job episode is available for the respective year, whilst a respondent is considered to be not employed if no such information is available. In the case of recalled data, full time was assumed if respondent reported that the job was "full time (35 hours or more)", while part-time

work was assumed otherwise. Following the notification scheme for the administrative data, full-time work is recorded if the contracted hour corresponds to the standard working hours in the establishment, while part-time work is recorded if the job included more than 18 hours per week (vom Berge et al., 2013)¹¹. Not employed accounts for any existing gaps between job episodes in the two data sources. This may include periods of home and family work, unemployment or if respondents were already retired in the respective year. For these latter aspects, information from both sources was not sufficiently comparable, in particular because detailed information on gaps are only recorded in the administrative data if any social benefits (e.g. unemployment benefits) are involved.

Covariates: We include a number of covariates. In addition to sex and age, those are education, two work-related factors (employment status and job sector) and two measures of health (depressive symptoms and physical inactivity). In the analyses, we investigate if the two samples (those with and those without administrative) differ by these variables and whether they affect levels of agreement.

Concerning education, we distinguished three levels according to the International Standard Classification of Educational Degrees (ISCED-97). This was recoded into 'low education' (pre-primary, primary or lower secondary education), 'medium education' (secondary or post-secondary education), and 'high education' (first and second stage of tertiary education). Age refers to wave three and is regrouped into three categories ("55 to 64", "65 to 74" and "75 years or older"). The two work-related factors refer to the main job of the working career. This is defined as longest occupation held within the survey data (as administrative data are only available for parts of respondents with survey data). With regard to employment status we distinguished between self-employed and employed, and the six following job sectors were used: "Public service", "Industry / Mining", "Craft and trade", "Sale", "Other services", and "Other sectors". To measure depressive symptoms we used a binary indicator of increased depressive symptoms, based on the German version of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) Scale (Hautzinger and Bailer, 1993) This scale includes 12 four-point Likert scaled items for measuring depressive symptomatology in general population surveys. For our analyses increased symptoms was defined as scoring 15 or higher on the sumscore. Physical inactivity was assumed if the respondent reported no involvement in any physical activity within the last four weeks.

Analytical strategy

To begin with, we describe respondents with survey and with administrative information on employment histories in Table 2. Then we give an overview of the employment histories from both sources by presenting aggregated measures (Table 3). These are average years spent in

¹¹ (before 1988 more than 15 hours per week)

the three employment situations under study (cumulative state duration) and the mean number of spells (consecutive runs of same state). In addition, we give an overview of the employment histories in Figure 1, showing the proportion of each employment situation by year in percentage (so called "chronograms") for both samples.

We then restrict the analyses to respondents with available data from both sources and investigate the degree to which employment situations correspond in the two sources for each year independently based on Cohen's kappa (Figure 2). This allows to explore annual levels of agreement for the entire observation period and to see if levels of agreement are higher at specific time periods.

Thereafter, we compare employment sequences as a whole using sequence analyses (Abbott, 1995; Aisenbrey and Fasang, 2010)¹². More specifically, we make use of the full information from 1975 till 2010 and calculate the pairwise distances of the provided information from both sources. Statistically, these differences (or "distances") are calculated in terms of transformations or, more precisely, number of operations that are necessary to make one sequence equal to the other. In our analyses, we first simply count the number of necessary substitutions to turn one sequence into another ("naïve distance" with substitution costs=1). In doing so, the calculated distance measure indicates the number of years where employment situations differ between the two sequences. Then, using an alternative distance measure, we calculate differences based on optimal matching (OM) (see Halpin (2012) for an overview of various distance measures). This is important, because it considers the possibility that patterns of two sequences are similar but only slightly shifted by some years. More specifically, this is done by using "insertion" and "deletion" as another possible operation (in addition to substitution costs) to turn one sequence into another (so called "indel costs", set to 0.5 in our case¹³). OM may be more appropriate for our analyses because – in contrast to the naïve distance - it can recognise similarities at different time points. The difference between both distance measures is briefly illustrated in Table 1, where two exemplary sequences of one respondent are presented, together with calculated distances (naïve and OM distance). In the results, the distribution of both measures is presented as histogram in Figure 3 and the average distances are presented by covariates (Table 4).

Finally, we estimate linear regression models (OLS regressions) using the calculated distances as dependent variables. All regression findings remained unchanged when Poisson or tobit regression models were used (with 0 as lower and 36 as upper limit), but for ease of interpretation we present unstandardized estimates of linear regression only. Calculations and graphs

¹² The same approach was adopted in previous studies comparing prospectively collected information on employment sequences and administrative data (Huber and Schmucker, 2009; Manzoni et al., 2010),

¹³ This corresponds to the default setting, where indel costs are half as large as substitution costs. As a test of robustness, we conduct supplementary analyses with different values and compare results.

were produced with STATA 13, and we use the *sadi*-package for sequence analyses (Halpin, 2014).

[Table 1 & 2 about here]

Results

Sample description

As shown in Table 2, survey data on employment histories are available for 2983 respondents, while 1927 respondents provide administrative data. People with administrative data are more likely to be male, are slightly younger, have lower levels of education and are less likely to be self-employed in their main job as compared to those with survey data. Working in the public service is the most likely job sector for survey data, and Industry or Mining in case of administrative data. Health-related factors are similar in both cases.

[Table 3 & Figure 1 about here]

Survey and administrative histories - aggregated measures

Table 3 gives a first description of the employment histories from the two sources, in terms of average years spent in the three employment situations under study and the average number of spells. BY and large, scores are comparable in the two sources, but we see that average years spent in in full-time employment is slightly lower in case of administrative data, as well as number of years spent in non-employment are higher. In addition, average number of spells (in any possible state) is higher in the administrative data than in the survey data. Turning to Figure 1 – showing the percentage of each occupational situation for each year of observation – findings are similar in both sources: rates of full-time employment are above 50 % between 1975 and 1995 and decrease thereafter. In case of survey data there is a small sudden increase of part-time employment in 1999¹⁴.

[Figure 2 about here]

We now limit the analyses to respondents with available data from the two sources (1927 respondents) and investigate annual levels of agreement in terms of kappa values which are calculated for each year separately (Figure 2). Two findings must be named: First, levels of agreement are similar throughout all years, thus, are not higher in more recent years as compared to earlier time periods. Second, levels of agreement are substantial in case of full-time

¹⁴ This is possibly related to an existing change in the notification procedure in 1999. Since then, marginal employments (short-term jobs with low wages) were counted as part-time jobs as well (before not counted as job at all).

work and non-employment (mean kappa of 0.63 in case of full time work and 0.57 in case of non-employment), but appear rather moderate in case of part-time work (mean kappa 0.44). We now turn to the results comparing agreements of entire employment sequences from both sources and the calculated distances.

[Table 4 & Figure 3 about here]

Survey and administrative histories – individual comparisons

Figure 3 gives an overview of the distribution of distances. It is evident that most of the people have a score of five or lower, and that the distribution of the two distance measure is very similar. While the former findings indicates that the number of years differing in the two sources is very low, the latter finding indicates that the timing of episodes matches well in the two sources, as OM distances (allowing for alignment of sequences when comparing them) and naïve distances are comparable.

Mean scores of the two distances, their standard deviations and the medians are presented in Table 4. Beside socio-demographic characteristics (sex, age groups and educational level), we present scores according to three work-related factors (employment status, job sector and number of spells). Three observations are worth noting at this point: First, the overall mean of 8 and the median of 5 in case of the naïve distance indicate that on average 8 (out of 36 years) are different between the two sources and that 50 per cent of all respondents have a score of 5 or lower. Second, when comparing reported values for naïve and OM distances, they are only marginally lower in case of OM – again indicating that the timing of recalled episodes in the survey data and those recorded in the administrative data match well. Third, we observe smaller distances in case of men, older age groups, those with lower education, and among people without increased depressive symptoms. Furthermore, distances vary by work-related factors, most notably if respondents are self-employed in their main job, if they had higher numbers of spells during their employment histories or if they worked in specific sectors (craft and trade, other services and other sectors). These latter findings are additionally investigated in multivariate analyses, where all covariates are included simultaneously to predict both distance measures. Results are presented in Table 5.

[Table 5 about here]

Survey and administrative histories – predicting distances

The presented estimates in Table 5 are unstandardized coefficients, thus represent the mean differences that exist for each groups under study and the reference group. In sum, findings are similar to the one reported above, but reveal two important insights: First, once all covariates are considered, there are no associations for age and associations are much smaller

in case of sex (mean difference of 2). Probably, this is due to confounding effects, because particular job sectors and high number of spells may be more likely for women and for younger people. Second, even if we adjust for the included variables, distances are again obvious if the main job is self-employed, for people that mainly work in the service sector or the craft and trade sector and for those with increased number of spells. To visually summarize the main findings for the different job sectors under study, we predicted the percentage of sequence agreement between survey and administrative data, as based on the calculated OM distances in Table 5. Results can be seen in Figure 4.

[Figure 4 about here]

Discussion

This paper compares two strategies to gain information on previous employment histories based on the German HNR study, either via self-reported survey data collected retrospectively, or via record linkage of administrative data from the German Institute for Employment Research (IAB). In the analyses, we first contrast respondents with information from the two sources. Then we investigate how similar information on individual employment histories are (covering 36 years of working life), and finally, we test to what extent differences between the two sources depend on socio-demographic, health and work-related factors. In accordance to these three steps, main findings are as follows:

Sample composition

We find important differences in terms of sample compositions. Most importantly, survey data are available for a larger sample, in particular more women and more people who worked as self-employed or in the public sector. While these findings are expected (because of existing recording procedures), it nevertheless shows that administrative data have restrictions as they are often recorded for specific groups only.

Differences of employment sequences between the two sources

Concerning sequence differences between both sources three findings can be summarized: First, the overall number of recorded spells and the average years spent in non-employment is slightly higher in the administrative data than in the survey data. On the one side, this could be due to individual response styles, in particular the tendency of simplifying sequences and of underreporting periods of non-employment (Manzoni et al., 2010). On the other side, though, the more years spent in non-employment in the administrative data could also mean that some job episodes are not recorded in the administrative data, for example, periods of self-employment. The second finding of sequence differences is that - against our intuition - levels of agreement are similar across the entire time period (between 1975 and 2010). This may be because people recall periods of employment with high accuracy, even job episodes that are long ago. Yet, it could also be that administrative data record more recent job episodes with lower accuracy, possibly because of increasing "irregular" or self-employed jobs in more recent years. The third, and probably most important finding of individual sequence comparisons, is that the provided information is very similar, where recall accuracy of job episodes and their timing is high (at least on a yearly basis). In details, for more than half of the respondents levels of agreements is 86% or higher, which corresponds to 31 years of agreement (out of 36 years).

Predictors of distances between individual employment histories

Concerning the question if levels of agreement differ by specific factors, we mainly find significant differences for three work-related factors (no such differences for sex, age, education or health): Most notably, distances are significantly higher if people's main job was self-employed, followed by their number of spells, and less important, if respondent mainly worked in the service sector or in the craft and trade sector. While these findings may again appear expected (because administrative data do not record episodes as self-employed and jobs as civil servants) it nevertheless shows that selection processes of administrative data can occur at different stages: On the one side, because data are not available for specific groups (and thus lead to selective samples as described above). On the other side, though, selection processes may also occur because information is not available for specific job episodes within histories. In other words, even for those who are part of the administrative data, periods of employment are not covered.

We need to consider a number of limitations. First, our study – and the provided information on employment histories - is based on two particular cases in the German context, preventing from any far reaching conclusions on general differences between survey and administrative data. In particular, the used administrative data on employment histories rely on the mandatory German notification scheme, and recording procedures do certainly differ between sources of administrative data, each leading to different samples and recorded information. Thus, our result of a selective sample and the provided information in the case of administrative data in our study may not necessarily apply (and be different) in another context. Second, the emphasis of our analyses is on entire employment sequences and individual comparisons based on sequence analyses. Thereby - to enable comparisons between the two sources - we have to focus on a relatively rough classification and three possible states of occupational situations (full-time work, part-time work and non-employment). Future analyses may also ask if details of specific jobs are similar, for example if information according to an occupational scheme is comparable (e.g. ISCO codes). In doing so, however, the comparison of entire sequences becomes very complex, and a simple comparison of provided information focussing on employed people may be more appropriate than comparisons of entire employment sequences. As a third limitation of our study, we must name that survey data on retrospective employment histories are collected on the basis of conventional interviews. Although these interviews are conducted by trained interviewers, and respondents are prepared when retrospective data are collected, the additional use of an event history calendar (or "lifegrid") may have provided more accurate information (Belli et al., 2007; Berney and Blane, 1997).

In conclusion, this study links information on individual employment histories from two different sources: survey and administrative data. We thereby show that both strategies lead to

different samples. In case studies have descriptive purposes, this may be problematic for the generalizability of findings, in particular in case of administrative data. Yet, it may play a minor role when testing associations between specific work-related factors and health outcome – often an important objective of occupational cohort studies (Batty et al., 2014). In terms of agreements between survey and administrative we found high levels of agreement, and clear indication that both strategies provide reliable data on employment histories. But we also observe that survey data may provide a fuller picture of employment histories, with more years spent in employment that include periods of self-employment.

Acknowledgements

This research was conducted in the frame of a research project "Occupational health research in epidemiological Cohort studies" (AEKO) supported by the German Social Accident Insurance (DGUV). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

- Abbott A. (1995) Sequence-Analysis - New Methods for Old Ideas. *Annual Review of Sociology* 21: 93-113.
- Aisenbrey S and Fasang AE. (2010) New Life for Old Ideas: The 'Second Wave' of Sequence Analysis Bringing the 'Course' Back Into the Life Course. *Sociological Methods & Research* 38: 652-654.
- Antoni M. (2011) *Linking survey data with administrative employment data: The case of the German ALWA survey*, Nuremberg: Institute for Employment Research,.
- Antoni M and Seth S. (2012) ALWA-ADIAB – Linked Individual Survey and Administrative Data for Substantive and Methodological Research. *Schmollers Jahrbuch* 132: 141-146.
- Batty GD, Shipley M, Tabak A, et al. (2014) Generalizability of occupational cohort study findings. *Epidemiology* 25: 932-933.
- Belli RF, Agrawal S and Bilgen I. (2012) Health status and disability comparisons between CATI calendar and conventional questionnaire instruments. *Quality & Quantity* 46: 813-828.
- Belli RF, Smith LM, Andreski PM, et al. (2007) Methodological Comparisons Between CATI Event History Calendar and Standardized Conventional Questionnaire Instruments. *Public Opinion Quarterly* 71: 603-622.
- Berney LR and Blane DB. (1997) Collecting retrospective data: Accuracy of recall after 50 years judged against historical records. *Social Science & Medicine* 45: 1519-1525.
- Bilgen I and Belli RF. (2010) Comparison of Verbal Behaviors between Calendar and Standardized Conventional Questionnaires. *Journal of Official Statistics* 26: 481-505.
- Blane DB. (1996) Collecting retrospective data: Development of a reliable method and a pilot study of its use. *Social Science & Medicine* 42: 751-757.
- Brücker H, Kroh M, Bartsch S, et al. (2014) The new IAB-SOEP Migration Sample: an introduction into the methodology and the contents. *SOEP Survey Papers 216: Series C*. Berlin: DIW/SOEP.
- Brzinsky-Fay C and Kohler U. (2010) New Developments in Sequence Analysis. *Sociological Methods & Research* 38: 359-364.
- Giele JZ and Elder GH, Jr. (1998) *Methods of life course research : qualitative and quantitative approaches*, Thousand Oaks, Calif. ; London: Sage.
- Halpin B. (2012) Sequence analysis of life-course data: a comparison of distance measures. *UL Dept of Sociology Working Paper WP2012-02* Available online at: <http://www.ul.ie/sociology/pubs/wp2012-02.pdf>.
- Halpin B. (2014) *SADI: Sequence Analysis Tools for Stata*, Limerick: Department of Sociology, University of Limerick.

- Hautzinger M and Bailer M. (1993) *Allgemeine Depressionsskala - ADS. Manual.*, Weinheim: Beltz.
- Havari E and Mazzona F. (2011) Can we trust older people's statements on their childhood circumstances? Evidence from SHARELIFE. *SHARE Working Paper Series*. Mannheim: Mannheim Research Institute for the Economics of Ageing.
- Herzog TN, Scheuren F and Winkler WE. (2007) *Data quality and record linkage techniques*, New York ; London: Springer.
- Huber M and Schmucker A. (2009) Identifying and Explaining Inconsistencies in Linked Administrative and Survey Data: The Case of German Employment Biographies. *Historical Social Research* 34: 230-241.
- Jenkins SP, Cappellari L, Lynn P, et al. (2006) Patterns of consent: evidence from a general household survey. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 169: 701-722.
- Korbmacher JM and Schroeder M. (2013) Consent when Linking Survey Data with Administrative Records: The Role of the Interviewer. *Survey Research Methods* 7: 115-131.
- Krinsley KE, Gallagher JG, Weathers FW, et al. (2003) Consistency of retrospective reporting about exposure to traumatic events. *J Trauma Stress* 16: 399-409.
- Kuh D, Ben Shlomo Y, Lynch J, et al. (2003) Life course epidemiology. *Journal of Epidemiology and Community Health* 57: 778-783.
- Manzoni A, Vermunt JK, Luijkx R, et al. (2010) Memory Bias in Retrospectively Collected Employment Careers: A Model-Based Approach to Correct for Measurement Error. *Sociological Methodology, Vol 40* 40: 39-73.
- Rubin DC and Baddeley AD. (1989) Telescoping Is Not Time Compression - a Model of the Dating of Autobiographical Events. *Memory & Cognition* 17: 653-661.
- Schmermund A, Mohlenkamp S, Stang A, et al. (2002) Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: Rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. *American Heart Journal* 144: 212-218.
- Scholes S, Medina J, Cheshire H, et al. (2009) *Living in the 21st century: older people in England. The 2006 English Longitudinal Study of Ageing Technical Report*, London: National Centre for Social Research.
- Schröder M. (2011) *Retrospective Data Collection in the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. SHARELIFE Methodology*, Mannheim: Mannheim Research Institute for the Economics of Aging.
- Sudman S, Bradburn NM and Schwarz N. (1996) *Thinking about answers : the application of cognitive processes to survey methodology*, San Francisco: Jossey-Bass Publishers.
- vom Berge P, König M and Seth S. (2013) *Sample of Integrated Labour Market Biographies (SIAB) 1975-2010. Documentation of labour market data.*, Nuremberg: IAB.

Tables and Figures

Table 1 – Example of employment sequences and distances

Survey data	wwwwwwnnnnnnwwwwwwwwwwwwwwwwwwwwwwnnnn	
Administrative data	wwwwnnnnnnwwwwwwwwwwwwwwwwwwwwwwnnnn	
		Distance
Naïve distance	(subst=1)	4
Optimal matching	(subst=1; indel=0.5)	2

Note. "W" = working full-time; "n" = not employed

Table 2 - Sample description: Observations (No.) and frequencies in percentage (%)

<i>Variables</i>		<i>Survey data</i>		<i>Adm. data</i>	
		<i>(N=2983)</i>		<i>(N=1927)</i>	
		No.	%	No.	%
<i>Sex</i>	Male	1472	49.3	1029	53.4
	Female	1511	50.7	898	46.6
	Total	2983	100.0	1927	100.0
<i>Age</i>	55-64 years	1023	34.3	731	38.0
	65-74 years	1246	41.8	822	42.7
	75-85 years	713	23.9	373	19.4
	Total	2982	100.0	1926	100.0
<i>Education</i>	Low	1671	56.1	1150	59.7
	Medium	586	19.7	396	20.6
	High	722	24.2	380	19.7

	Total	2979	100.0	1926	100.0
<i>Self-employed</i> ^a	Yes	247	8.4	121	6.4
	No	2682	91.6	1782	93.6
	Total	2929	100.0	1903	100.0
<i>Job sector</i> ^a	Industry / Mining	676	23.1	530	27.9
	Public service	748	25.6	384	20.2
	Craft and trade	300	10.2	205	10.8
	Sale	560	19.1	366	19.2
	Other services	420	14.3	289	15.2
	Other sectors	223	7.6	129	6.8
	Total	2927	100.0	1903	100.0
<i>Physical inactivity</i>	Yes	1150	38.7	735	38.3
	No	1823	61.3	1184	61.7
	Total	2973	100.0	1919	100.0
<i>Depressive symptoms</i>	Yes	285	9.9	196	10.5
	No	2585	90.1	1676	89.5
	Total	2870	100.0	1872	100.0

^a according to longest job in survey data

Table 3 - Summary measures of employment histories for survey and administrative data

		<i>Survey data</i>		<i>Adm. data</i>	
		<i>(N=2983)</i>		<i>(N=1927)</i>	
		Mean	(SD)	Mean	(SD)
<i>Average duration (years) in...</i>	<i>Not employed</i>	12.77	(11.57)	14.19	(9.99)
	<i>Part-time work</i>	4.03	(8.43)	4.04	(6.45)
	<i>Full-time work</i>	19.20	(13.28)	17.77	(11.48)
<i>Average number of spells</i>		2.22	(1.15)	3.80	(2.18)

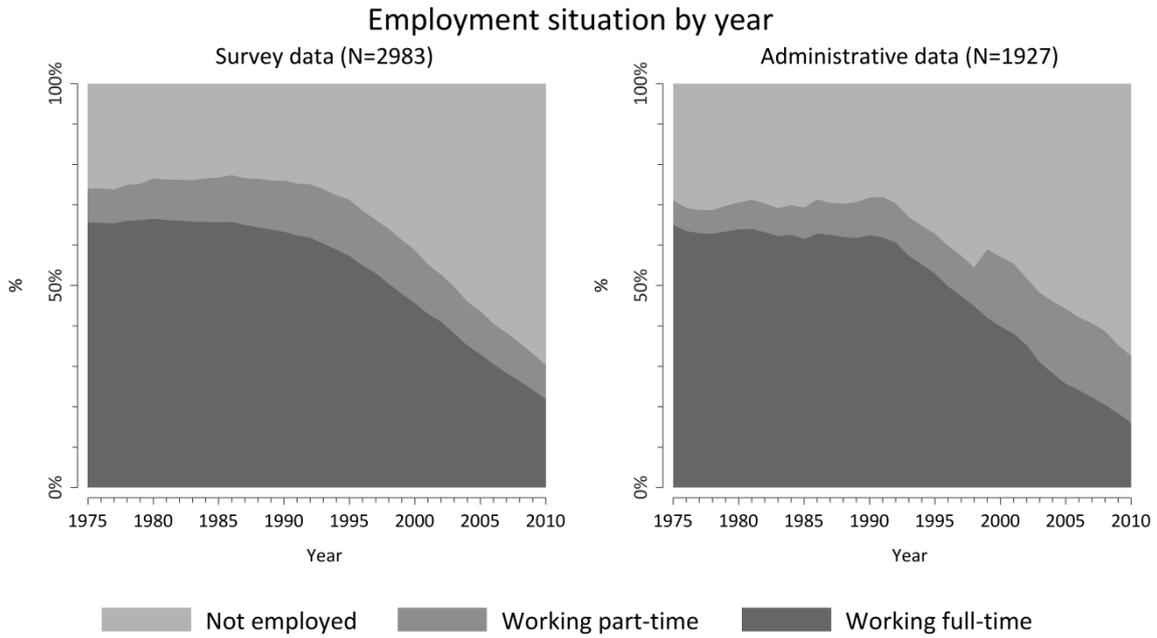


Figure 1 – Employment situation by year (chronogram) for survey and administrative data

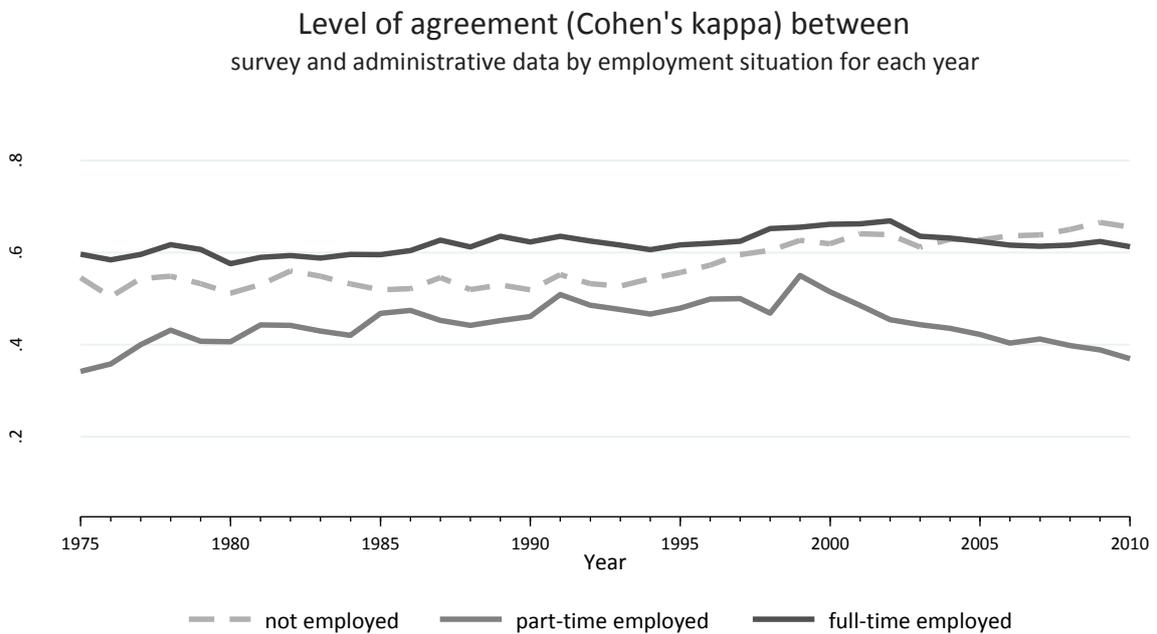


Figure 2 – Annual levels of agreement between survey and administrative data by employment situation: Cohen's Kappa.

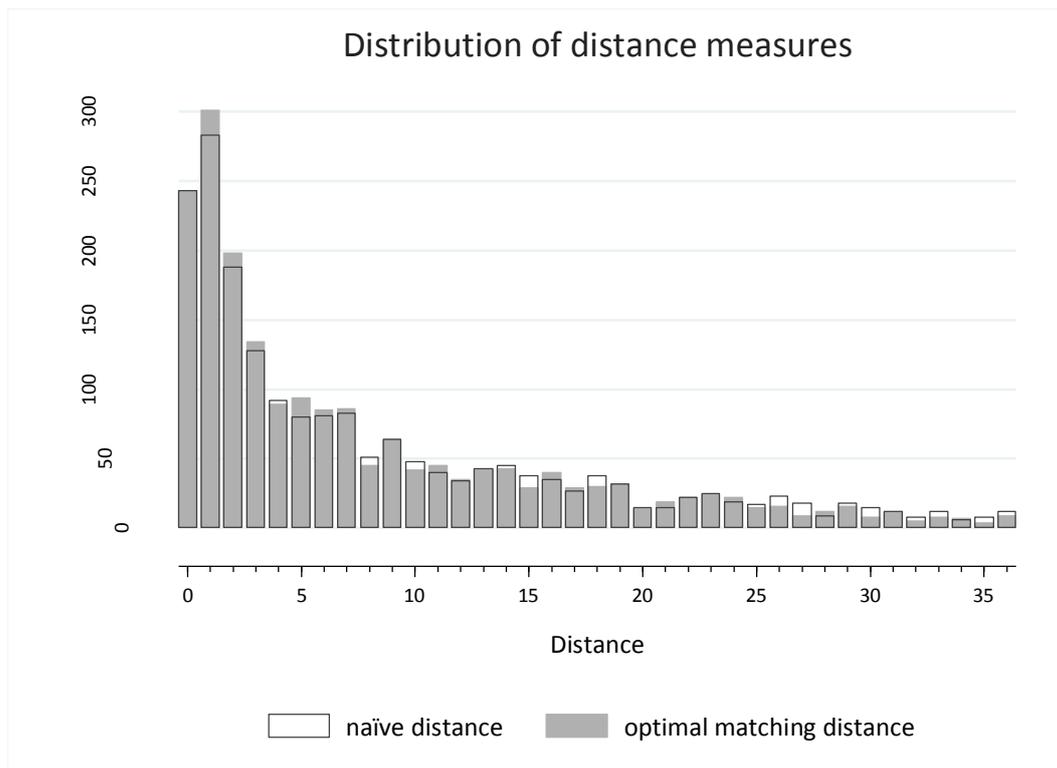


Figure 3 – Histogram of distance measures

Table 4 – Differences between self-reported and administrative employment histories by covariates (N=1927)

<i>Variables</i>		<i>Naïve distance</i>			<i>OM distance</i>		
		Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	Median
<i>Sex</i>	Male	6.7	(8.6)	3.0	6.3	(8.1)	3.0
	Female	10.2	(9.0)	8.0	9.4	(8.5)	7.0
<i>Age</i>	55-64 years	9.0	(9.4)	5.0	8.4	(8.9)	5.0
	65-74 years	8.5	(8.8)	5.0	8.0	(8.5)	5.0
	75-85 years	6.6	(8.2)	3.0	6.1	(7.3)	2.0
<i>Education</i>	Low	8.0	(8.7)	4.0	7.4	(8.2)	4.0

	Medium	8.1	(8.9)	4.5	7.7	(8.5)	4.0
	High	9.6	(9.5)	7.0	9.0	(9.1)	6.0
<i>Self-employed</i> ^a	Yes	20.7	(9.5)	23.0	19.4	(9.3)	20.0
	No	7.4	(8.2)	4.0	6.9	(7.7)	4.0
<i>Job sector</i> ^a	Industry / Mining	5.0	(6.2)	2.0	4.6	(5.7)	2.0
	Public service	7.8	(9.0)	5.0	7.3	(8.6)	4.0
	Craft and trade	10.0	(10.0)	6.0	9.1	(9.2)	5.0
	Sale	9.4	(8.9)	6.0	8.7	(8.4)	6.0
	Other services	10.9	(9.7)	8.0	10.3	(9.3)	7.0
	Other sectors	11.3	(10.1)	8.0	10.7	(9.6)	8.0
<i>Number of spells</i> ^b	1 spell	3.5	(8.9)	0.0	3.5	(8.9)	0.0
	2 spells	4.7	(8.2)	1.0	4.5	(7.7)	1.0
	3 or more spells	10.4	(8.6)	8.0	9.6	(8.2)	7.0
<i>Physical inactivity</i>	Yes	8.3	(8.9)	4.0	7.7	(8.4)	4.0
	No	8.3	(9.0)	5.0	7.8	(8.5)	5.0
<i>Depressive symptoms</i>	Yes	9.5	(9.1)	6.5	8.7	(8.5)	6.0
	No	8.2	(8.9)	5.0	7.6	(8.4)	4.0
<i>Total</i>		8.3	(9.0)	5.0	7.7	(8.5)	4.0

^a according to longest job in survey data

^b according to administrative data

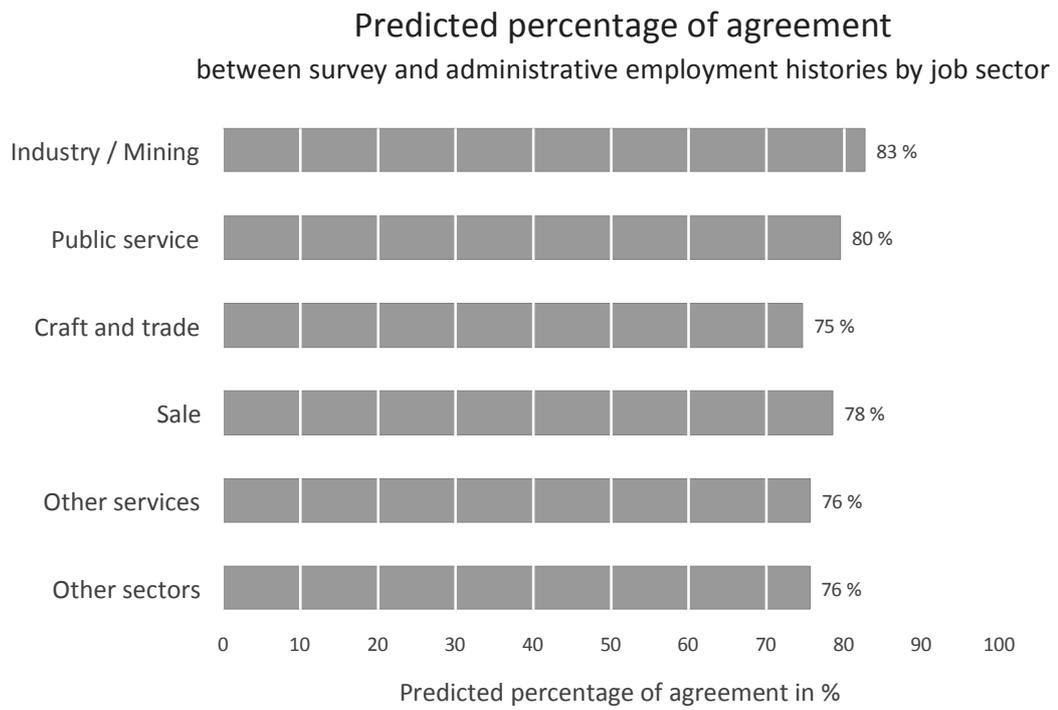
Table 5 – Results of multivariate analyses predicting naïve and optimal matching (OM) distances: unstandardized regression coefficients (b) with levels of significance, standard errors (SE) and confidence intervals (CI 95%)

<i>Variables</i>		<i>Naïve distance</i>			<i>OM distance</i>		
		b	(SE)	CI 95%	b	(SE)	CI 95%
<i>Sex</i>	Male (ref.)	-			-		
	Female	2.11 ***	(0.42)	[1.30,2.93]	1.92 ***	(0.40)	[1.15,2.70]
<i>Age</i>	55-64 years (ref.)	-			-		
	65-74 years	-0.03	(0.41)	[-0.84,0.77]	0.04	(0.39)	[-0.73,0.80]
	75-85 years	-0.32	(0.54)	[-1.37,0.73]	-0.49	(0.51)	[-1.48,0.51]
<i>Education</i>	Low (ref.)	-			-		
	Medium	-0.11	(0.47)	[-1.03,0.81]	0.06	(0.45)	[-0.81,0.93]
	High	1.07 *	(0.50)	[0.10,2.04]	1.07 *	(0.47)	[0.15,1.99]
<i>Self-employed^a</i>	Yes	11.92 ***	(0.77)	[10.40,13.44]	11.29 ***	(0.74)	[9.85,12.73]
	No (ref.)	-			-		

<i>Job sector</i> ^a	Industry / Mining (ref.)	-	-	-	-
	Public service	1.14 *	(0.55)	[0.05,2.22]	1.12 * (0.52) [0.09,2.15]
	Craft and trade	3.19 ***	(0.66)	[1.89,4.49]	2.88 *** (0.63) [1.64,4.11]
	Sale	1.57 **	(0.57)	[0.45,2.69]	1.49 ** (0.54) [0.43,2.55]
	Other services	2.60 ***	(0.60)	[1.42,3.78]	2.54 *** (0.57) [1.42,3.66]
	Other sectors	2.47 **	(0.80)	[0.91,4.04]	2.55 *** (0.76) [1.06,4.04]
<i>Number of spells</i> ^b	1 spell (ref.)	-	-	-	-
	2 spells	0.52	(0.95)	[-1.34,2.38]	0.38 (0.90) [-1.38,2.15]
	3 or more spells	4.86 ***	(0.92)	[3.06,6.66]	4.18 *** (0.87) [2.47,5.89]
<i>Physical inactivity</i>	Yes	-0.04	(0.38)	[-0.78,0.70]	-0.08 (0.36) [-0.78,0.62]
	No (ref.)	-	-	-	-
<i>Depressive symptoms</i>	Yes	0.96	(0.59)	[-0.20,2.13]	0.76 (0.56) [-0.34,1.87]
	No (ref.)	-	-	-	-
<i>Constant</i>		1.54	(0.93)	[-0.28,3.36]	1.63 (0.88) [-0.10,3.36]

<i>R</i> ²	0.26	0.25
<i>N</i>	1927	1927

^a according to longest job in survey data; ^b according to administrative data; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



Note. Results are based on results for the OM distance in table 5, in terms of percentage of agreement ($100 - (\text{predicted distance} / 36 * 100)$). The job sector refers to longest held job in survey data.

Figure 4 – Percentage of agreement of entire employment histories between survey and administrative data for different job sectors.

Anhang: Berufe, die manuelles Geschick erfordern

359 Probanden haben jemals in einem Beruf gearbeitet, der manuelles Geschick erfordert. Probanden können dabei in mehr als einem Beruf gearbeitet haben

Tabelle A1: Häufigkeiten der Berufsphasen in der Gruppe der 359 Probanden der Heinz Nixdorf Recall Studie

Berufsphasen	Häufigkeit	Berufsphasen	Häufigkeit
Konstrukteur/in	60	Technische/r Zeichner/in - Maschinen- und Anlagentechnik	11
Technische/r Zeichner/in	55	Zahnmedizinische/r Fachangestellte/r	11
Modenäher/in	51	Glaser/in	10
Stenotypist/in	34	Schreibkraft	10
Schneider/in	30	Änderungsschneider/in	9
Maler/in und Lackierer/in	27	Augenoptiker/in	8
Stenokontorist/in	23	Datentypist/in	7
Maler/in u. Lackierer/in - Maler/in	22	Maler/in und Lackierer/in - Maler/in	7
Feinmechaniker/in	19	Zuschneider/in (Bekleidung)	7
Zahnarzt/-ärztin	18	Facharzt/-ärztin - Allgemein Chirurgie	6
Zahntechniker/in	18	Goldschmied/in	5
Architekt/in	17	Kürschner/in	5
Bügler/in	16	Maler/in und Anstreicher/in	5
Modeschneider/in	16	Modist/in	5
Bauzeichner/in	12	Technische/r Zeichner/in - Stahl- und Metallbautechnik	5
Damenschneider/in	12	Detaillkonstrukteur/in (Metall-/Schiffbautechnik)	4
Maler/in	12	Feinwerkmechaniker/in	4
Phonotypist/in	12	Goldschmiedemeister/in	4
Kosmetiker/in	11	Konditor/in	4
Polster- und Dekorationsnäher/in	11	Pelznäher/in	4
Technische/r Zeichner/in - Maschinen- und Anlagentechnik	11	Facharzt/-ärztin - Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie	3
Facharzt/-ärztin - Orthopädie und Unfallchirurgie	3	Textilstopfer/in	2

Gardinennäher/in	3	Anstreicher/in	1
Herrenschneider/in	3	Assistenzarzt/-ärztin (Uni) - Chirurgie	1
Maßschneider/in	3	Assistenzarzt/-ärztin (Uni) - Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie	1
Modenäher/Modenäherin	3	Bauzeichner/in - Ingenieurbau	1
Musiker/in - Pop/Rock	3	Dipl.-Ing. - Architektur	1
Schneiderhelfer/in	3	Fremdsprachenstenotypist/in	1
Schuh- und Lederwarenstepper/in	3	Helfer/in - Feinmechanik, Werkzeugbau	1
Stuckateur/in	3	Helfer/in - Zahntechnik	1
Technische/r Zeichner/in - Elektrotechnik	3	Industrienäher/in	1
Bauzeichner/Bauzeichnerin	2	Kieferchirurg/in	1
Bekleidungsschneider/Bekleidungsschneiderin	2	Kunstglaser/in	1
Feinpolierer/in	2	Kunststopfer/in	1
Feinwerkmechanikermeister/in	2	Kürschnermeister/in	1
Graveur/in	2	Landschaftsarchitekt/in	1
Industrieanstreicher/in	2	Ledernäher/in	1
Internist/in	2	Modelltischler/in	1
Kabellöter/in	2	Oberbekleidungs nähershelfer/in	1
Konstruktionstechniker/in - Feinwerktechnik	2	Plakatmaler/in	1
Maler/in und Tapezierer/in	2	Uhrmacher/in	1
Maßschneidermeister/in	2	Verfahrensmechaniker/in - Brillenoptik	1
Medizinische/r Sektions- und Präparationsassistent/in	2	Wäschezuschneider/in	1
Modellbauer/in	2	Zahnmedizinisch-technische/r Assistent/in	1
Modellschlosser/in	2	Zahntechnikermeister/in	1
Modellschreiner/in	2		
Musterschneider/in	2		
Näher/in (§66 BBiG/§42m HWO)	2		
Restaurator/in	2		
Schuhmacher/in	2		
Technische/r Modellbauer/in - Gießerei	2		

Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

Projektnummer: FP295

Titel: AeKo - Arbeitsmedizinische Forschung in epidemiologischen Kohortenstudien

Erklärung für das Berichtswesen in Kooperationsprojekten

Hiermit erklären die Unterzeichnenden, dass der zum 17.12.2015 vorgelegte

Abschlussbericht mit allen Kooperationspartnern abgestimmt ist.

_____ Datum:

Dr. Manfred Antoni, Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB) der Bundesagentur für Arbeit (BA), Forschungsdatenzentrum (FDZ) der Bundesagentur für Arbeit (BA) im Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB)

_____ Datum:

Prof. Dr. Nico Dragano, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf / Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD), Institut für Medizinische Soziologie

_____ Datum:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

_____ Datum:

Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, Institut für Medizinische Informatik Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen

_____ Datum:

Prof. Dr. Barbara Hoffmann, Leibniz Institut für Umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf, Universität Düsseldorf

_____ Datum:

PD Dr. Christoph van Thriel, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund.

_____ Datum:

PD Dr. Marcus Panning, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH), Abteilung für Virologie, Universität Freiburg