

Umweltmedizinisches Gutachten „Oker / Harlingerode“ – Machbarkeit



Juli 2019

M. Hoopmann
N. Costa Pinheiro
R. Suchenwirth

Zusammenfassung	7
1 Hintergrund	9
1.1 Fragestellung	9
1.2 Untersuchungsgebiet und -zeitraum	10
1.3 Aufbau dieses Berichtes	12
2 Sekundärdaten	14
2.1 Daten der amtlichen Statistik	16
2.1.1 Krankenhausdiagnosestatistik	16
2.1.2 Todesursachenstatistik	17
2.2 Routinedaten der medizinischen Versorgung	20
2.2.1 Daten der Kassenärztlichen Vereinigung – Zi-ADT-Panel	20
2.2.2 GKV – Abrechnungsdaten der Krankenkassen	22
2.3 Daten im Zugriff der kommunalen Gesundheitsbehörden	24
2.3.1 Todesbescheinigungen - Mortalitätsdaten	24
2.3.2 Daten der Schuleingangsuntersuchungen (SEU)	25
2.4 Krebsregisterdaten	26
2.4.1 EKN	26
2.4.2 Kinderkrebsregister	28
2.4.3 Sonstige Register	28
2.5 Public-Use-Files	28
2.5.1 GEDA 2014/15 „Gesundheit in Deutschland aktuell“	28
2.5.2 KiGGS – Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland	30
2.5.3 DEGS – Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland	30
2.6 Potentielle Sekundärdaten	31
3 Mögliche Gesundheitsfolgen von Cadmium und Blei	32
3.1 Blei	32
3.1.1 Zentrales Nervensystem, blutbildendes System und Wachstum	33
3.1.2 Entwicklungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und Intelligenz bei Kindern	33
3.1.3 Kanzerogenität und Genotoxizität	33
3.1.4 Reproduktivität und Auswirkungen auf Neugeborene	34
3.1.5 Sekundäres Geschlechterverhältnis	35
3.1.6 Sonstige diskutierte Wirkungen	35
3.1.6.1 Endokrine Wirkungen des Bleis	35
3.1.6.2 Wirkungen auf das Autoimmunsystem	35
3.1.6.3 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System	36
3.1.7 Quantifizierung der inneren Belastung und deren Verteilung in der Bevölkerung	36

3.1.8	Fazit: Mögliche Gesundheitsindikatoren in Verbindung zu Blei und Wirkschwellen.....	38
3.2	Cadmium	40
3.2.1	Nierentoxizität (Nephrotoxizität).....	40
3.2.2	Demineralisierung der Knochen (Mobilisierung von Calcium)	42
3.2.3	Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem & Diabetes	43
3.2.4	Reproduktivität und Auswirkungen auf Neugeborene.....	44
3.2.5	Endokrine Effekte.....	45
3.2.6	Kanzerogenität	45
3.2.6.1	Lungenkrebs	45
3.2.6.2	Prostatakrebs	46
3.2.6.3	Brustkrebs.....	46
3.2.6.4	Sonstige diskutierte Krebserkrankungsformen	47
3.2.7	Expositionsquellen.....	48
3.2.8	Metabolismus und Toxikokinetik.....	49
3.2.8.1	Absorption in den Körper	49
3.2.8.2	Verteilung, Transport, Metabolismus und Ausscheidung im Körper	50
3.2.9	Quantifizierung der inneren Belastung, Referenzwerte & mögliche Gesundheitsindikatoren.....	50

4 Machbarkeit Sekundärdatenanalysen 53

4.1	Verwendbarkeit von Routinedaten der Patientinnen- und Patientenversorgung.....	53
4.2	Verwendbarkeit der Daten im Zugriff der kommunalen Gesundheitsbehörden.....	53
4.2.1	Todesbescheinigungen	53
4.2.2	Daten der Schuleingangsuntersuchungen	54
4.2.2.1	Gesundheitsindikatoren.....	54
4.2.2.2	Statistische Aspekte.....	56
4.2.2.3	Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“	57
4.2.2.4	Organisatorisches	57
4.2.2.5	Fazit.....	57
4.3	Regionale Sonderauswertung des EKN.....	57
4.3.1	Gesundheitsindikatoren.....	58
4.3.2	Statistische Aspekte.....	60
4.3.3	Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“	61
4.3.4	Organisatorisches	64
4.3.5	Fazit	64
4.4	Sekundärdaten der stationären Versorgung	65
4.4.1	Gesundheitsindikatoren.....	66
4.4.2	Statistische Aspekte.....	68
4.4.3	Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“	70
4.4.4	Organisatorisches	70
4.4.5	Fazit	70
4.5	Exkurs: Sonstige Untersuchungsvorschläge	70

4.5.1	Datenverfügbarkeit	70
4.5.2	Aussagekraft der Daten.....	71
4.5.3	Fazit	72
5	Machbarkeit Primärerhebungen	74
5.1	Epidemiologische Querschnittsstudie (Reine Befragung)	74
5.1.1	Gesundheitsindikatoren.....	74
5.1.2	Statistische Power	74
5.1.3	Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“	75
5.1.4	Organisatorisches.....	75
5.1.5	Fazit	75
5.2	HBM	75
5.2.1	Gesundheitsindikatoren.....	76
5.2.1.1	Beispiel HBM: Nephrologische Parameter (Urin)	76
5.2.1.2	Beispiel Befragung: Neuropsychologische Auswirkungen bei Kindern.....	77
5.2.2	Statistische Aspekte.....	78
5.2.3	Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“	79
5.2.4	Organisatorisches.....	79
5.2.5	Fazit	80
6	Ergebnis der Machbarkeitsüberlegungen	81
6.1	Zusammenfassung der betrachteten Ansätze	81
6.2	Empfehlung.....	84
A	Anhang.....	88
A.1	Kausalitätskriterien nach Hill	88
A.2	Beurteilungskriterien	90
A.2.1	Gesundheitsindikatoren	91
A.2.1.1	Relevanz	91
A.2.1.2	Fallabgrenzung	91
A.2.1.3	Datenzugang	91
A.2.2	Statistische Aspekte	92
A.2.2.1	Statistische Power	92
A.2.2.2	Response	93
A.2.3	Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“	94
A.2.3.1	Plausibilität eines (inhaltlichen) Zusammenhanges zwischen Exposition und Gesundheitsindikator	94
A.2.3.2	Möglichkeit alternativer Erklärungsansätze	95
A.2.4	Organisatorisches	96
A.2.4.1	Kosten.....	96
A.2.4.2	Zeitraumen	96

A.2.4.3 Handlungsoptionen / Maßnahmen.....	96
A.3 Aussagekraft der Epidemiologischen Studientypen	97
A.3.1 Ökologische Studien	97
A.3.2 Querschnittstudie	97
A.3.3 Fall-Kontroll-Studie	98
A.3.4 Kohortenstudie.....	99
A.3.5 Interventionsstudie.....	99
A.4 Human-Biomonitoring HBM.....	100
A.4.1 Exposition, Innere Belastung und gesundheitliche Effekte.....	100
A.4.2 Einflussfaktoren & Vorteile der Erhebung von internen Belastungen gegenüber Stoffkonzentrationen im Umweltmedium	101
A.4.3 Anwendung	102
A.4.4 Gesundheitliche Bewertung anhand von HBM-Werten.....	103
A.4.4.1 HBM-Werte für Blei & Cadmium.....	104
A.5 Exemplarische Auswertung des Zi-ADT-Panels	106
Abkürzungsverzeichnis.....	109
Literatur	111

Zusammenfassung

Seit Jahren bestehen Sorgen in der Bevölkerung von Oker / Harlingerode zu möglichen Umweltbelastungen, die letztlich Auswirkungen auf die Gesundheit der Wohnbevölkerung haben könnten. Schließlich ist diese Region über Jahrhunderte durch Montanindustrie stark belastet gewesen, aber auch die neu angesiedelte Industrie führt zuweilen zur Beunruhigung der Bevölkerung.

Anfang 2019 hat der Landkreis Goslar begonnen, sich mit dem Gewerbeaufsichtsamt Braunschweig und dem NLGA über ein umweltmedizinisches Gutachten abzustimmen, gemäß einem Kreistagsbeschluss vom 17.12.2018. Diesem sollte eine Machbarkeitsstudie vorgeschaltet werden, um zu erörtern, welche Untersuchungen überhaupt machbar und wissenschaftlich aussagekräftig, d.h. „sinnvoll“, sind. Die vom Landkreis benannten Fragestellungen für eine dem umweltmedizinischen Gutachten im Raum Oker / Harlingerode vorgeschalteten Machbarkeitsstudie lauten dabei im Einzelnen:

- Tauchen im Untersuchungsraum Beschwerden/ Erkrankungen auf, die durch Blei oder Cadmium hervorgerufen werden können?
- Welche bereits vorhandenen bzw. leicht zu ermittelnde Daten können relevante Aussagen liefern?

Die Prüfung auf die Machbarkeit bzw. Durchführbarkeit eines Untersuchungsansatzes sowie auf sinnvolle Interpretationsmöglichkeiten der resultierenden Ergebnisse erfolgte für die verschiedenen Untersuchungsansätze anhand von zuvor festgelegten Bewertungskriterien.

Im Ergebnis können Sekundärdatenanalysen aus unterschiedlichen Gründen nicht empfohlen werden, da sie nicht hinreichend auf die Problematik Oker / Harlingerode zugeschnitten sind:

- Die gesundheitsbezogenen Daten erlauben keine regionale Einschränkung auf das Untersuchungsgebiet und / oder
- die statistische Power reicht nicht aus, um mögliche Effekte auch hinreichend sicher aufdecken zu können und / oder
- es kann kein Zusammenhang zwischen den erfassten gesundheitlichen Beschwerden und einer konkreten Umweltexposition in Oker / Harlingerode hergestellt werden und / oder
- es liegen für etwaig vermehrt beobachtete Beschwerden neben einer Umweltbelastung als Erklärung diverse alternative Erklärungsmöglichkeiten vor.

Nach Einschätzung des NLGA bietet eine eigene Primärerhebung mit Elementen eines Human-Biomonitoring die größte Aussicht, belastbare Ergebnisse liefern zu können. Hiermit könnte einerseits die tatsächliche innere Körperbelastung gegenüber den Schwermetallen Blei und Cadmium in der Bevölkerung abgeschätzt werden. Andererseits könnten standardisierte Fragen zur gesundheitlichen Situation der Probanden gestellt sowie weitere Untersuchungen zu biologischen oder unmittelbar gesundheitsbezogenen Parametern angekoppelt werden.

Für ein hinreichend aussagekräftiges HBM schlägt das NLGA folgende Untersuchungskomponenten vor:

- Bestimmung der Schwermetallkonzentration von Blei und Cadmium in der Bevölkerung von Oker / Harlingerode (Bleibestimmung im Blut, Cadmiumbestimmung im Urin und optional zusätzlich im Blut).
- β_2 -Mikroglobulinbestimmung im Urin

- Standardisiertes Erhebungsinstrument zu Gesundheitsindikatoren, z.B. GEDA-Fragebogenmodule
- Befragungsmodule zu möglichen Schwermetallexpositionen und sonstigen potentiellen Einflussgrößen
- Probandenzahl ca. 250 im Untersuchungsgebiet, vorbehaltlich einer genaueren Powerkalkulation im Rahmen eines Projektkonzeptes; auf eine Kontrollregion kann voraussichtlich verzichtet werden, insofern verlässliche Referenzwerte für die Untersuchungsparameter vorliegen
- Beschränkung auf nichtrauchende Erwachsene oder Erfassung des Rauchstatus durch Cotininmessungen
- Bevorzugte Rekrutierung der HBM-Probanden in Nähe der bisherigen Schwermetallmessungen von Umweltmedien (z.B. Bodenproben)
- Einwilligungserklärungen sollten so gestaltet werden, dass mit demselben Probandenkollektiv eine optionale nachfolgende zweite Untersuchungswelle durchgeführt werden könnte („Verlaufskontrolle“).

1 Hintergrund

1.1 Fragestellung

Das Gebiet Oker / Harlingerode hat aufgrund historischer Bergbautätigkeit und als Industriestandort eine bekannte Belastung mit Schwermetallen. Dabei haben insbesondere Prüfwertüberschreitungen gemäß Bodenschutzverordnung für Blei und Cadmium in Böden zu der Ausweisung des Bodenplanungsgebietes (s. folgende Abbildung) geführt. Wenn erhöhte Bodenbelastungen mit Blei und Cadmium vorliegen, könnten mögliche Aufnahmepfade für den Menschen oral oder inhalativ über den Direktkontakt mit dem Boden oder indirekt (z.B. über den Verzehr angebaute Nahrung oder Staubverwehungen durch Bodenbelastung) erfolgen.

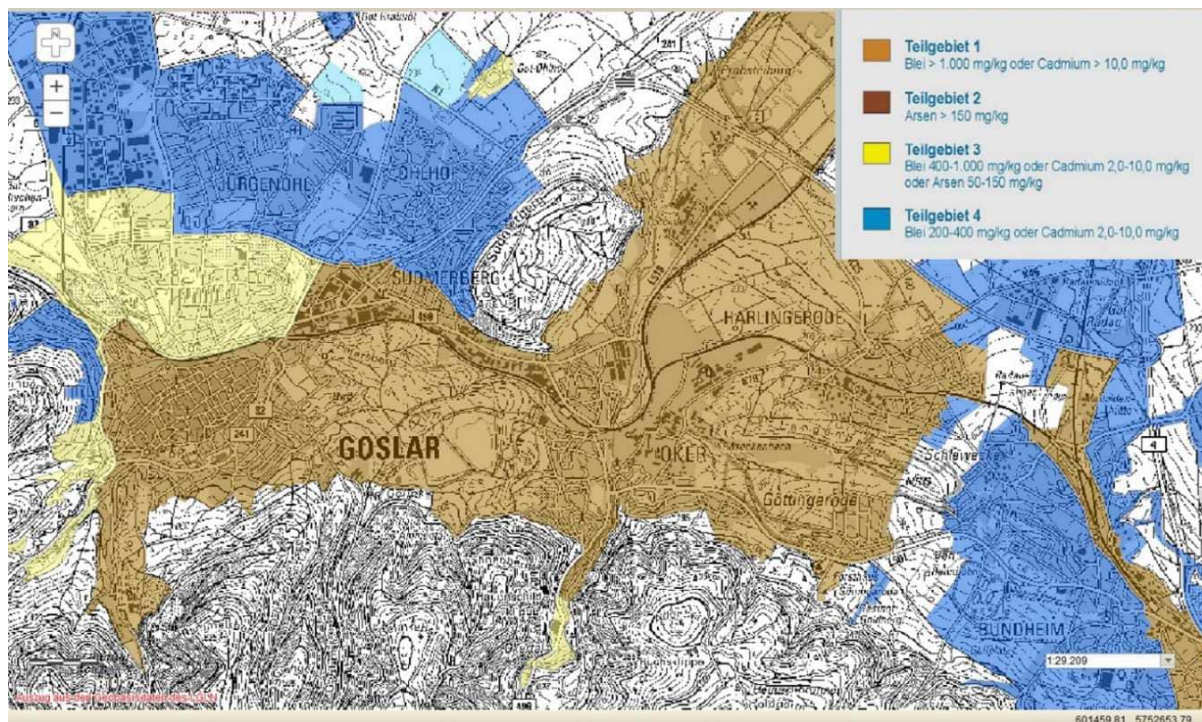


Abbildung 1.1: Umweltinformation – Bodenplanungsgebiet
© Quelle: Geobasisdaten der Niedersächsischen Vermessungs- und Katasterverwaltung

Seit Jahren bestehen Sorgen in der Bevölkerung von Oker / Harlingerode zu möglichen Umweltbelastungen, die letztlich Auswirkungen auf die Gesundheit der Wohnbevölkerung haben könnten. Neben der über Jahrhunderten bestehenden Belastung durch Montanindustrie führt zuweilen auch die neu angesiedelte Industrie zur Beunruhigung in der Bevölkerung.

In einem Kreistagsbeschluss (Änderungsantrag zum Kreishaushalt) vom 17. 12.2018 heißt es:

1. Das Niedersächsische Landesgesundheitsamt NLGA wird mit einer Machbarkeitsstudie für ein umweltmedizinisches Gutachten beauftragt, welches das Ziel verfolgen soll, Beschwerden und grundsätzliche Belastungen im Bereich Oker / Harlingerode im Vergleich zu unbelasteten Gebieten im Landkreis zu untersuchen. ...
2. Erstellung des umweltmedizinischen Gutachtens, in dem die Prüfung der Art und Häufigkeit gesundheitlicher Beschwerden einerseits und durch geeignetes Humanbiomonitoring innere Belastung mit Schadstoffen der Bevölkerung andererseits geprüft werden. ...“

Anfang 2019 hat der Landkreis Goslar daraufhin begonnen, sich mit dem NLGA über die zu untersuchenden Fragen abzustimmen sowie ein Konzept für die angekündigte Machbarkeitsstudie auszuarbeiten. Die für das gesamte Projekt „umweltmedizinisches Gutachten im Raum Oker / Harlingerode“¹ initiierte Projektgruppe, in der Vertreter des Landkreises Goslar, der Gewerbeaufsicht sowie des NLGA vertreten sind, erarbeitete als ersten Arbeitsschwerpunkt zunächst die folgenden Fragestellungen der Machbarkeitsstudie, die in der Folge auch die Zustimmung des Projektbeirates (Sitzung am 27.03.2019) fanden. Der das Projektgeschehen begleitende Projektbeirat setzt sich aus Vertreterinnen und Vertretern der Kommunen Goslar und Bad Harzburg, der Ärzteschaft sowie von Umweltverbänden und regionalen Bürgerinitiativen zusammen. Mit Datum 03.04.2019 wurde das NLGA vom Landkreis Goslar um die Machbarkeitsstudie gebeten².

Die Fragestellungen der Machbarkeitsstudie für ein umweltmedizinisches Gutachten im Raum Oker / Harlingerode lauten dabei im Einzelnen:

„I. Blickrichtung: Exposition

Tauchen im Untersuchungsraum Beschwerden/ Erkrankungen auf, die durch Blei oder Cadmium (ggf. weitere Stoffe) hervorgerufen werden können?

II. Blickrichtung: Annäherung mithilfe vorhandener bzw. leicht zu ermittelnder Daten

Welche Daten können relevante Aussagen liefern?

Welche Erkenntnisse/ Ansätze können hieraus gewonnen werden?“

Diese beiden Fragestellungen bilden die Grundlage für die Erstellung dieser Machbarkeitsstudie. Die Stoffgruppe der Dioxine wird somit in der Machbarkeitsstudie zunächst nicht gesondert betrachtet, da es hier noch an belastbaren Ergebnissen über die tatsächliche langfristige Umweltbelastung in Oker / Harlingerode fehlt.

1.2 Untersuchungsgebiet und -zeitraum

Die Untersuchungsregion umfasst drei benachbarte Siedlungsflächen

- Oker (ca. 5.700 Einwohner), einem Stadtteil von Goslar
- Harlingerode (ca. 3.000 Einwohner), einem Stadtteil von Bad Harzburg sowie
- Göttingerode (ca. 1.000 Einwohner), einem Stadtteil von Bad Harzburg

Auch wenn in dem Bericht verkürzend vom Untersuchungsgebiet „Oker / Harlingerode“ geschrieben wird, ist dabei implizit auch der Stadtteil Göttingerode miteingeschlossen.

Das Gebiet verteilt sich somit auf zwei eigenständige Gemeinden (s. Abbildung 1.2).

Bezogen auf Postleitzahlen steht 38642 für die Goslarer Ortsteile Jürgenohl, Kramerswinkel, Ohlhof und Oker mit zusammen rund 17.000 Einwohner sowie die Postleitzahl 38667 für die Stadt Bad Harzburg mit rund 22.000 Einwohner. Mithin liegt das Untersuchungsgebiet vollständig in den beiden Postleitzahlbezirke 38642 und 38667 mit einem Anteil von rund einem Viertel der Bevölkerung dieser beiden Postleitzahlbezirke (s. Abbildung 1.3).

¹ <https://www.landkreis-goslar.de/index.phtml?sNavID=94.140&La=1>

² https://www.landkreis-goslar.de/media/custom/94_5495_1.PDF?1556192941

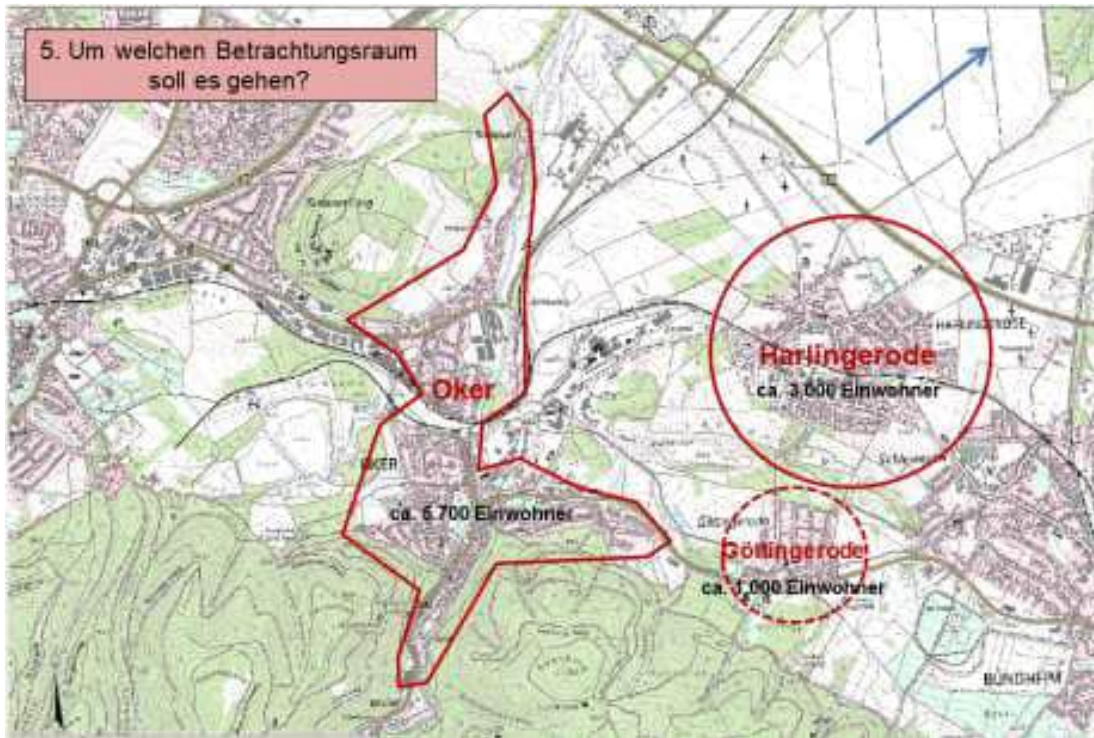


Abbildung 1.2: Untersuchungsgebiet

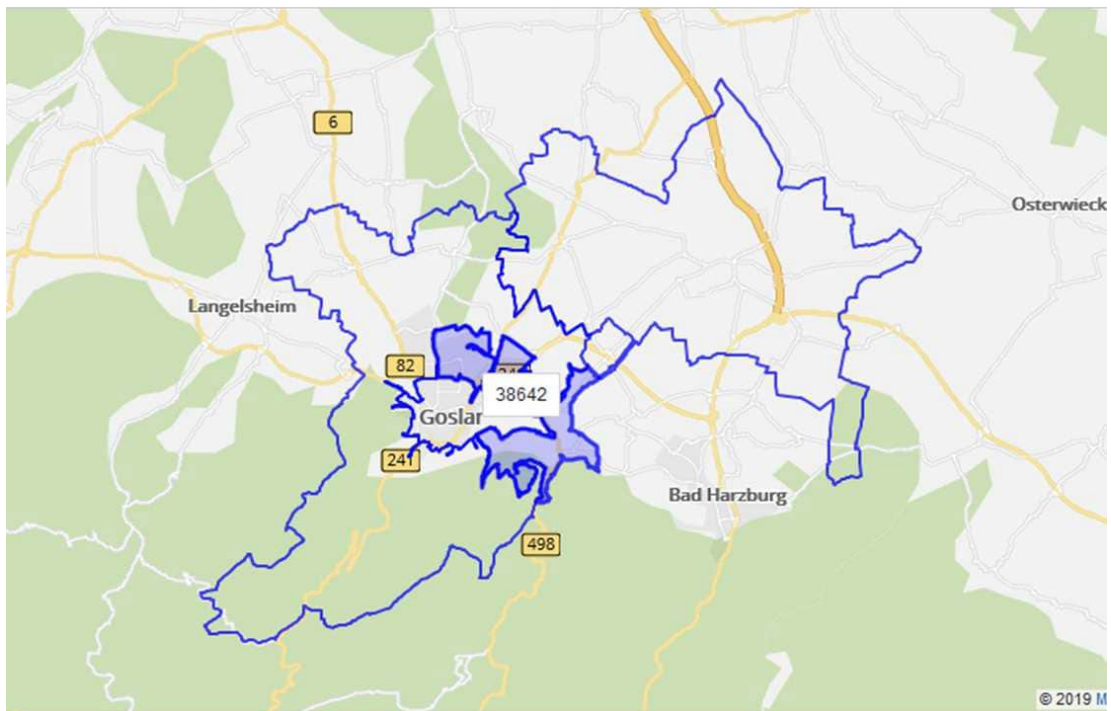


Abbildung 1.3: Postleitzahlbezirke Goslar³

³ <https://www.suche-postleitzahl.org/plz-gebiet/38642>

Ein definierter Untersuchungszeitraum für etwaige retrospektive Betrachtungen ist für die Machbarkeitsüberlegungen nicht vorgegeben; dieser kann sich insofern nach der Verfügbarkeit der Daten richten. Aus der Zeitvorgabe mit einem geplanten Projektende 2020 folgt jedoch, dass Untersuchungsansätze nicht näher diskutiert werden bräuchten, deren voraussichtliches Ende deutlich nach 2020 liegt. Somit werden prospektive Verlaufs- oder auch Kohortenbetrachtungen in dieser Machbarkeitsstudie nicht ausführlich thematisiert.

1.3 Aufbau dieses Berichtes

In den beiden folgenden Kapiteln 2 und 3 werden die beiden obigen Fragestellungen (in vertauschter Reihenfolge) aufgegriffen: Im Kapitel 2 werden Datensätze vorgestellt, um mögliche gesundheitliche Auffälligkeiten in Oker / Harlingerode zu identifizieren und nachfolgend mögliche Risikofaktoren zu diskutieren; die Blickrichtung ist somit: „gesundheitliche Auffälligkeiten → Hinweise auf bestimmte Expositionen“. Im Kapitel 3 werden hingegen bekannte gesundheitliche Auswirkungen der beiden Schwermetalle aufgegriffen mit der impliziten Blickrichtung: „Exposition gegenüber Schwermetallen → Welche gesundheitlichen Auswirkungen?“.

Anhand von Beurteilungskriterien sind die in diesen beiden Kapiteln vorgestellten Untersuchungsansätze zu trennen in „durchführbare und sinnvolle“ einerseits und in „nicht durchführbare oder nicht sinnvolle“ Ansätze andererseits. Die Kriterien betreffen Aspekte zu den zu untersuchenden Gesundheitsindikatoren selbst, worunter auch ein möglicher Datenzugang fällt, statistische Aspekte möglicher Untersuchungsansätze, die Möglichkeit anhand der Untersuchungsergebnisse, belastbare Zusammenhänge zwischen den Gesundheitsindikatoren und möglichen Expositionen herzustellen, sowie als vierten Aspekt schließlich organisatorische Punkte, unter die auch der benötigte Finanzrahmen und die Untersuchungsdauer fallen. Diese Kriterien sind näher im Anhang, Kapitel A.2 aufgeführt.

Kapitel 4 bewertet anhand dieser Kriterien zunächst die im Kapitel 2 angeführten Sekundärdatenquellen bzw. Untersuchungsansätze. Kapitel 5 geht in vergleichbarer Weise auf mögliche Primärdatenerhebungen ein, dies insbesondere mit Blick auf eine mögliche Exposition gegenüber den in Kapitel 3 diskutierten Schwermetallen.

Eine Zusammenfassung der Bewertungen aus Kapitel 4 und 5 und eine abschließende Empfehlung des NLGA beschließen den Bericht mit dem Kapitel 6.

In dem Bericht werden epidemiologische Untersuchungsansätze diskutiert – jedoch keine Experteninterviews, wissenschaftliche Literaturstudien oder auch umfängliche Laboruntersuchungen an kleinen nicht-repräsentativen Kollektiven ohne Bevölkerungsbezug. Die epidemiologischen Studientypen sind kurz im Anhang erwähnt (s. Kapitel A.3); in Ergänzung wird auch die Methode Human-Biomonitoring (HBM) vorgestellt (s. Kapitel A.4), die jedoch keine Bezeichnung für einen eigenständigen epidemiologischen Untersuchungstyp darstellt, sondern beschreibt, dass Untersuchungen am Körpermaterial der Studienteilnehmer durchgeführt werden. Dies kann im Rahmen von Querschnitts- oder Kohortenstudien erfolgen oder auch bei Fall-Kontroll-Studien. Die Festlegung auf ein bestimmtes Studiendesign folgt aus der gewünschten Blickrichtung entweder aus Expositions- oder Gesundheitsseite:

- Mit einer Kohorten- oder Längsschnittbetrachtung erfolgt konkret die Blickrichtung von der Exposition hin zu möglichen Gesundheitsfolgen: Treten über die Zeit bei stärker exponierten Personen gehäuft spezifische gesundheitliche Folgen auf?
- Die umgekehrte Blickrichtung – von einem beobachteten Gesundheitsindikator zurück auf eine mögliche voran gegangene Exposition – erfolgt bei Fall-Kontroll-Studien,

klassischerweise der Vergleich von erkrankten Personen mit einer Kontrollgruppe hinsichtlich ihres Risikoprofils.

- Mit Ausnahme der rein ökologischen Betrachtung, bei der keine individuelle Expositionsabschätzung erfolgt, sondern das Untersuchungsgebiet als Ganzes als potentiell exponiert angesehen wird und der Blick der Untersuchungen darauf gerichtet ist, ob sich im Untersuchungsgebiet bestimmte Gesundheitsindikatoren häufen, kommt der Expositionsquantifizierung eine zentrale Bedeutung zu. Schließlich ist damit – bei Längsschnitt- wie bei Querschnittbetrachtungen (vgl. Kapitel A.3.2 - die Möglichkeit verbunden, Zusammenhänge zwischen der Exposition und den zu betrachtenden Gesundheitsindikatoren herzustellen. Hier reicht die Spannweite einer möglichen Untersuchung von einem HBM mit „objektiver Quantifizierung“ der inneren Körperlast (zu einem Zeitpunkt) bis hin zu weniger belastbaren Befragungen der Probanden zu bestimmten Belastungssituationen.

Mithin sind bei Primärerhebungen folgende potentielle Datenquellen zu unterscheiden:

- HBM: Untersuchungen am Körpermaterial („Laboruntersuchungen“) – dies kann sich vor allem auf die innere Körperbelastung an Schwermetallen beziehen (z.B. Konzentration im Urin oder Blut), aber auch auf biologische Funktionsparameter oder sogar auf den labortechnischen Nachweis von Confoundern⁴.
- Umgebungsuntersuchungen zur Messung der äußeren (temporären) Exposition – in Luft, Wasser, Boden.
- Schriftliche Befragung der Studienteilnehmer zur Gesundheit, Exposition, konkurrierende Risiken.
- Interview (mündlich) mit den Studienteilnehmern zu spezifischen gesundheitlichen Themen u.ä. Gesundheit, Exposition, konkurrierende Risiken.

Im Bericht wird der Begriff „Gesundheitsindikator“ als Oberbegriff für Diagnosen, Beschwerden oder gesundheitlichen Benachteiligungen verwendet, die im Kontext Oker / Harlingerode als mögliche Untersuchungsziele diskutiert werden könnten.

Nicht nur bzgl. der diskutierten Gesundheitsindikatoren werden diverse völlig unterschiedliche Themenbereiche angesprochen, sondern auch bzgl. der Möglichkeiten, Expositionen oder Körperbelastungen zu erfassen. Es ergeben sich diverse mögliche Studienansätze.

Die Literaturhinweise im Text beschränken sich auf „Erstautor, Erscheinungsjahr“.

⁴ Risikofaktoren für die zu untersuchenden gesundheitlichen Beschwerden, die überdies mit der interessierenden Exposition assoziiert sind, werden als Confounder bezeichnet; zuweilen werden sie mit dem Begriff „Störfaktoren“ übersetzt. Der Einfluss potentieller Confounder muss bei den Analysen berücksichtigt werden, da sonst falsche Schlüsse auf einen möglichen inhaltlichen Zusammenhang der interessierenden Exposition zum Gesundheitsindikator gezogen werden könnten vgl. Kapitel A.2.3.2).

2 Sekundärdaten

Der Begriff der Sekundärdaten ist nicht einheitlich belegt. So findet sich unter statista⁵ eine Definition von Sekundärdaten als bereits aggregierte Daten: „Bei Sekundärdaten handelt es sich um Daten, die nicht mehr in die individuelle Fallebene der statistischen Einheiten unterteilt werden können. Im Gegensatz zu den Primärdaten sind Berechnungen zu Durchschnitt, Korrelationen usw. nicht mehr möglich.“ Diese Definition ähnelt der von wikipedia⁶: „Sekundärdaten sind jene Gruppe von Daten, die nicht direkt erhoben wurden, sondern aus Primärdaten durch Modellier- oder Verarbeitungsschritte hervorgehen.“ Derartige aggregierte Daten finden sich beispielsweise über Abfragen von Daten der amtlichen Statistik.

Mindestens ebenso geläufig ist die Definition von Sekundärdaten als Routinedaten, die ursprünglich zu einem anderen ursprünglichen Zweck erhoben wurden – z.B. als Abrechnungsdaten der Krankenversicherung - und jetzt für andere Auswertungszwecke quasi „zweitverwertet“ werden (Schubert, 2014).

Eine Zweitverwertung liegt aber auch bei „public use files“ vor: Hierbei handelt es sich um allgemein zugänglich gemachte Daten von Forschungsstudien, die etwa auf Grund ihrer Repräsentativität auch Forschern für andere Fragestellungen zur Verfügung gestellt werden. Ein „public use file“ hat aber meist nicht die Auflösung wie der Originaldatensatz: So werden häufig Werte einzelner Kategorien zusammengefasst oder einzelne Variablen werden nicht in den „public use file“ übernommen.

Die bereits oben angesprochenen Daten der amtlichen Statistik dienen weniger konkreten Forschungsfragestellungen, sondern basieren auf gesetzlich geregelten Erhebungen. Hier können inzwischen eigene Tabellen auf Basis von Tabellenabfragen online erstellt werden, wobei in der Regel nur aggregierte Daten – d.h. „Tabellenzellen“ - ausgegeben werden.

Registerdaten schließlich werden zwar auch häufig in aggregierter Form angeboten, doch ist hier unter Umständen auch ein Zugriff auf Individualdaten möglich. So können konkret Forschungseinrichtungen mit Individualdaten der epidemiologischen Krebsregister arbeiten, sofern die Forschungsfragestellung dies zulässt und die entsprechenden Datenschutzbestimmungen eingehalten sind.

All diese Datenformen stehen in Abgrenzung zu Primärdaten, „die im direkten Bezug auf einen Untersuchungsgegenstand erhoben werden“⁷. Der Begriff „Sekundärdaten“ wird im Folgenden pragmatisch pars pro toto als Oberbegriff für Routine- und Registerdaten, Daten der amtlichen Statistik sowie „public use files“ verwendet:

Der primäre Vorteil all dieser Datenquellen auch im Hinblick auf eine umweltmedizinische Untersuchung liegt darin, dass die Daten nicht durch die Fragestellung der zu planenden Erhebung (bzw. dem sog. „umweltmedizinischen Gutachten“) beeinflusst und somit „unverzerrt“ sind. Bei Routinedaten und Daten der amtlichen Statistik kann von vollständig erhobenen Daten ausgegangen werden, die zwangsläufig repräsentativ sind. Auch Registerdaten haben eine sehr hohe Vollzähligkeit – etwa die des Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen (EKN) von deutlich über 90 % –, so dass auch hier von unverzerrten Daten auszugehen ist. Demgegenüber

⁵ <https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/120/sekundaerdaten/>

⁶ <https://de.wikipedia.org/wiki/Sekund%C3%A4rdaten>

⁷ <https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/101/primaerdaten/> . Leider ist auch der Begriff „Primärdaten“ nicht einheitlich belegt, da damit auch „Rohdaten“ bzw. „Ursprungsdaten“ angesprochen werden.

können sich bei eigens erhobenen Daten Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer in entscheidenden Parametern unterscheiden, so dass ein „Nonresponse Bias“ einhergehen könnte (vgl. Kapitel A.2.2.2).

Auf der ersten Projektbeiratssitzung am 06.03.2019 wurden die verschiedenen Datentypen für eine potentielle umweltmedizinische Untersuchung bereits umrissen und insbesondere auch auf die prinzipiellen Vorteile von Sekundär- bzw. Routinedaten hingewiesen:

Vorteile:

- Vollzähligkeit; keine Response-Probleme
- Vollständigkeit
- Validierte Daten
- Kein eigener Erhebungsaufwand
- U.U. zeitlich unmittelbar verfügbar

Nachteile:

- Nicht auf die eigentliche Forschungsfrage zugeschnitten
- Zusätzliche Angaben (Fragen) können meist nicht nacherhoben werden
- Ergänzende Variablen meist nicht in der Qualität der Ursprungsvariablen
- Häufig kein direkter Bevölkerungsbezug (sondern: Versicherte, Erkrankte, Fälle)
- Datenaufbereitung ist auch aufwändig
- Häufig keine ausreichende zeitliche oder räumliche Auflösung der Daten

Die Diskussion über Sekundärdaten bzw. deren möglichen Nutzen ist unter zwei Aspekten zu führen: Zunächst als mögliche Datenquelle für die gesundheitliche Situation in Oker / Harlingerode. Hierunter fällt die Frage, ob die Daten überhaupt entsprechend regional aufgelöst werden können (vgl. Kapitel A.2.1.3).

Neben der Frage, ob die Sekundärdaten Aussagen zum Untersuchungsgebiet Oker / Harlingerode ermöglichen könnten, sind Sekundärdaten auch grundsätzlich als mögliche Referenzdaten anzusehen, die es ermöglichen, etwaige eigene regionale Erhebungen mit entsprechenden Statistiken aus einer großen Referenzregion zu vergleichen. So könnten auch Fragebogenmodule einer Erhebung, deren Daten als „public use file“ vorliegt, entsprechend für eine regionale Erhebung genutzt werden, die dann mit den „Referenzzahlen“ der kompletten Erhebung verglichen werden könnte.

Bei der Verwendung von Sekundärdaten ist grundsätzlich zu unterscheiden, ob die Daten bereits für die weitere Nutzung aufbereitet sind – wie beispielsweise die Krankenhausdiagnosestatistiken, die beim Niedersächsischen Landesamt für Statistik geführt werden – oder erst aus für andere Zwecke erhobenen Primärdaten zusammengestellt werden müssen. Mithin ist der mögliche Zugang des Nutzers auf die Daten zu unterscheiden, wobei auch verschiedenen Zugangswege parallel existieren können:

- Erstellung eines individuellen Datensatzes gemäß der Forschungsfragestellung. In der Regel sind hierzu Datenschutzbestimmungen sorgfältig und umfangreich zu prüfen.
- „Public use file“ – für Forschende wird ein identischer Standarddatensatz bereitgehalten (datenschutztechnisch überprüft).
- Für spezifische Anfragen erstellt der Primärdatenhalter auf Basis der Originaldaten entsprechende Ergebnistabellen; die einzelnen Variablen sind vom Nutzer insofern nicht beliebig neu kombinierbar. Die Ergebnistabellen werden datenschutzrechtlich geprüft; ggf. werden Zellen mit geringer Zellbesetzung nicht dargestellt.

- Der Datenhalter stellt „frei gestaltbare“ Tabellen im Internet bereit. Die „freie Gestaltbarkeit“) bezieht sich meist nur auf wenige Variablen/Felder⁸, etwa zum Jahrgang, Alter, Geschlecht.

Es können somit mit Bezug auf Forschungsfragestellungen auch direkte Kooperationsvereinbarungen zu Datenauswertungen oder Datenlieferungen mit Datenhaltern in der medizinischen Versorgung, beispielsweise mit regional operierenden Krankenkassen, getroffen werden. Ein gesetzlicher Anspruch besteht dabei nicht.

2.1 Daten der amtlichen Statistik

Unter dem Themenbereich Gesundheitswesen führt das Landesamt für Statistik Niedersachsen (LSN) die Krankenhausstatistik, d.h. Grunddaten zu den Krankenhäusern, sowie die Todesursachenstatistik⁹. Die Krankenhausdiagnosestatistik wiederum wird vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt, beispielsweise über die gemeinsame Homepage mit dem RKI zur Gesundheitsberichtserstattung.

2.1.1 Krankenhausdiagnosestatistik

Die Krankenhausdiagnosestatistik gibt Aufschluss unter anderem über die Art der Erkrankung und ausgewählte soziodemografische Merkmale wie Alter, Geschlecht und Wohnort der Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen.¹⁰ Die Erfassung läuft seit 1995.

Die Rechtsgrundlage für diese Statistik findet sich in der Verordnung über die Bundesstatistik für Krankenhäuser (Krankenhausstatistik-Verordnung - KHStatV) in Verbindung mit dem Bundesstatistikgesetz (BStatG). Grundlage für die Erhebung der Diagnosedaten sind die Angaben zu § 3 Nr. 14 KHStatV. Für die Erhebung besteht Auskunftspflicht gemäß § 6 KHStatV in Verbindung mit § 15 BStatG.

Erfasst werden Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern nach:

- Geschlecht
- Geburtsmonat / Geburtsjahr
- Zugangsdatum (Tag / Monat/ Jahr)
- Abgangsdatum (Tag / Monat / Jahr)
- Sterbefall (ja / nein)
- Hauptdiagnose (1993 bis 1999 3-stelliger ICD-Schlüssel; ab 2000 4-stelliger ICD-Schlüssel in der jeweils gültigen Fassung)
- Fachabteilung, in der die Patientin / der Patient am längsten gelegen hat (Fachabteilungsschlüssel)
- Wohnort der Patientinnen und Patienten (Postleitzahl, Gemeindegemeinde)

⁸ S. http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=8500&tk2=14300&p_uid=gast&p_aid=10875599&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=14300

⁹ <https://www.statistik.niedersachsen.de/themenbereiche/gesundheitswesen/themenbereich-gesundheitswesen---uebersicht-87541.html>

¹⁰ <http://www.gbe-bund.de/glossar/Krankenhausdiagnosestatistik.html>

Die Qualität der Krankenhausdiagnosestatistik basiert dabei im Wesentlichen auf dem Codierverhalten der Ärztinnen und Ärzte in den Einrichtungen. Die korrekte Verschlüsselung der Hauptdiagnose gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) ist seitens der Datenhalter der amtlichen Statistik allerdings schwer kontrollierbar und kann durch Plausibilitätsprüfungen nur oberflächlich überprüft werden.

Hinzu kommen Revisionen der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD). So löste in 2000 die 10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) die bis einschließlich 1999 geltende 9. Revision im Krankenhausbereich ab. Unter einem solchen Wechsel leidet die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Zeitreihen, die dann nur eingeschränkt, zum Beispiel auf Basis der Europäischen Kurzliste, möglich ist. Diese erlaubt für einige ausgewählte wichtige Diagnosen die Überleitung von der ICD-9 in die ICD-10-Codes. Online werden diverse frei gestaltbare Tabellen angeboten.¹¹

Allerdings beschränkt sich die regionale Auflösung der Tabellen beim Wohn- oder Behandlungsort auf die Ebene „Bundesland“, so dass derartige Tabellen nur als Referenzzahlen für auf andere Weise ermittelte kleinräumigen Krankenhausdiagnosestatistiken in Frage kämen.

Bei den Originaldaten geht hingegen die regionale Auflösung bis zur PLZ-Ebene. Für einzelne Jahrgänge stehen darüber hinaus für wissenschaftliche Zwecke leichter zugängliche und stärker aggregierte „Scientific Use Files“ zur Verfügung (getrennt Diagnosen und Krankenhausdaten). Diese sind aber nur bis auf Kreisebene regional auflösbar.

Zusammenfassend können folgende wesentliche Einschränkungen festgehalten werden:

- Fehlerbehaftete Diagnoseangaben,
- keine Kontrolle von wesentlichen Einflussgrößen,
- kaum regional auflösbar; Originaldatensatz bis auf PLZ-Ebene, Scientific-Use-File nur bis Landkreisebene, online-Tabelle nur bis Bundeslandebene.

2.1.2 Todesursachenstatistik

Rechtliche Grundlage der Todesursachenstatistik ist das Gesetz über die Statistik der Bevölkerungsbewegung und die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Bevölkerungstatistikgesetz – BevStatG). Die Todesursachen werden in den Ländern meist von den Gesundheitsämtern erhoben, vom Statistischen Bundesamt zusammengetragen und veröffentlicht. Die Todesursachenstatistik wird in Deutschland seit 1905 erhoben, erste Aufzeichnungen stammen aus dem Jahr 1877.

¹¹ http://www.gbe-bund.de/gbe10/hrecherche.prc_herkunft_rech?tk=51310&tk2=51311-&p_fid=412&p_uid=gast&p_aid=49858970&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=51311

1. Todesbescheinigung		Nicht vollständig wegen:		<input type="checkbox"/> Notfall-/ Rettungsdienst <small>bescheinigt wurde</small>	<input type="checkbox"/> Gefahr einer Verfolgung <small>(§ 3 Abs. 3 Satz 2 BestaTBG)</small>	Blatt 1: Untere Gesundheitsbehörde	
2. Familienname, ggf. Geburtsname, Vorname		Geburtsort		Wird vom Standesamt ausgefüllt			
3. Hauptwohnsitz PLZ, Ort, Straße, Hausnummer		Geburtsdatum		Geburtsort, Kreis, ggf. Land		Gemeinde-Nr. des Standesamtes	
4. Geschlecht		Geschlecht		männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>		Gemeinde-Nr. des Hauptwohnortes	
5. Identifikation		persönlich bekannt		Angaben Angehöriger / Dritter		Registernummer	
6. Todeszeitpunkt <small>(falls nicht möglich, siehe Angabe unter 7)</small>		Tag		Monat		Jahr	
7. Todeseintritt		zwischen		Uhrzeit		und	
8. Zeitpunkt der Leichenauffindung <small>(nur zutreffend im Notfall-/Rettungsdienst)</small>		Tag		Monat		Jahr	
9. Sterbeort		1 im Krankenhaus		2 zu Hause		3 im Heim	
10. Besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht natürlichen Tod, wenn ja, welcher? <small>(ist die Todesart (natürlicher oder nicht natürlicher Tod) ungeklärt, wenn ja, warum?)</small>		ja		nein		Anhaltspunkt / Grund	
11. Bestattungswelt		Datum		Uhrzeit		Ort	
12. Hausärztin / Hausarzt und ggf. zuletzt behandelnde/r Ärztin / Arzt		Name, Telefonnummer, Adresse					
13. Wärmehilfswaage <small>Besondere Maßnahmen für Aufbewahrung, Einmummung, Bestattung?</small>		nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>		keine Hinweise bekannt			
14. Bestehen Hinweise für eine Erkrankung im Sinne des Infektionsschutzgesetzes?		nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>		keine Hinweise bekannt			
15. Todesursache		Ursache Todesursache: Bitte nach der Art des Todes eintragen, wie z. B. Herz-Kreislaufr-Versagen, Atemstillstand usw., sondern die Krankheit, Verletzung oder Komplikation, welche den Tod herbeiführt.				Ungefähre Zeitspanne zwischen Beginn der Krankheit und Tod	
16. Ergänzende Angaben zum Todesfall, die Hinweise auf die Ursache der Schädigung, äußere Ursache einer Schädigung, bei Verfüllung Angabe des Mordes							
17. Nur bei Unfällen		Arbeitsunfall <input type="checkbox"/> Schulunfall <input type="checkbox"/> Verkehrsunfall <input type="checkbox"/> Häuslicher Unfall <input type="checkbox"/> Sport- oder Spielunfall <input type="checkbox"/> Sonstiger Unfall <input type="checkbox"/>					
18. Bei Frauen		a) Liegt eine Schwangerschaft vor?		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		unbekannt <input type="checkbox"/>	
19. Bei Neugeborenen, die innerhalb der ersten 24 Stunden verstorben sind		Frühgeburt in der Schwangerschaftswoche		Woche		Lebensdauer in vollendeten Stunden	
20. Bei Totgeborenen von mindestens 500 g		Mehrlingsgeburt		Länge bei Geburt		Geburtsgewicht	
Ärztliche Bescheinigung: Auf Grund der von mir sorgfältig durchgeführten Untersuchung bescheinige ich hiermit den Tod und die oben gemachten Angaben. Die Leichenschau erfolgte an der unbedeckten Leiche, sofern nicht die Ausnahmetatbestände des BestaTBG zutreffen.							
21. Vornahme einer inneren Leichenschau? <input type="checkbox"/> Ich habe eine innere Leichenschau nach § 5 BestaTBG vorgenommen.							

Abbildung 2.1: Todesbescheinigung Niedersachsen

Die Grundlage der Mortalitätsdaten sind die von den Ärztinnen und Ärzten ausgestellten Todesbescheinigungen (s. Abbildung 2.1), die bei den zuständigen Gesundheitsämtern archiviert werden (in Niedersachsen: zuständige kommunale Gesundheitsbehörde ist diejenige am Wohnort des Verstorbenen; vgl. Kapitel 2.3.1). Ein Durchschlag geht an die statistischen Landesämter, wo

die Todesbescheinigungen standardisiert erfasst werden und die Grundlage der amtlichen Todesursachenstatistik bilden. Die Landesämter leiten die Daten an das Statistische Bundesamt weiter, so dass länderübergreifende Vergleiche möglich sind.

So wird die offizielle Mortalitätsstatistik für Niedersachsen beim LSN geführt. Hierbei wird nur die Todesursache, nicht jedoch ebenfalls auf der Todesbescheinigung dokumentierte sonstige „wesentlichen Erkrankungen“ standardisiert erfasst. Die Daten werden in den Statistiken regional bis zur Kreisebene aufgelöst; so können für einzelne Landkreise die Todesursachen (nach 20 ICD-Hauptgruppen) der einzelnen Jahre für zehn einzelne Altersgruppen über LSN-online¹² abgerufen werden. Dabei können durchaus auch für einzelne Kombinationen zwischen Jahrgang, Landkreis, Alter- und Diagnosegruppe Fallzahlen, die kleiner als drei sind, angezeigt werden.

Speziell für Krebserkrankungen erfasst auch das EKN (s. Kapitel 2.4.1) die Krebserkrankungen, die auf einer Todesbescheinigung vermerkt sind. Auch das EKN erhält wie das LSN eine Durchschrift der Todesbescheinigung. Im EKN werden aber nicht allein für das Versterben ursächliche Krebserkrankungen (s. Abbildung 2.2) erfasst, sondern auch Krebserkrankungen, die an anderer Stelle, z.B. unter „andere wesentlichen Krankheitszustände“ vermerkt sind. Allerdings ist nicht jede jemals diagnostizierte Krebserkrankung auch auf der Todesbescheinigung vermerkt. Wenn die Verstorbenen längere Zeit vor ihrem Tod an Krebs erkrankt waren, fehlt häufig eine entsprechende Angabe. Je nach Betrachtungsrahmen – „Todesursache Krebs“, „Krebserkrankung auf Todesbescheinigung vermerkt“ oder aber „krebserkrankt“ – ergeben sich unterschiedliche Raten, wobei allein zur Krebsmortalität („Todesursache Krebs“) differenzierte Referenzzahlen (nach Altersgruppen, nach Jahren, nach Ländern und Regionen etc.) verfügbar sind.

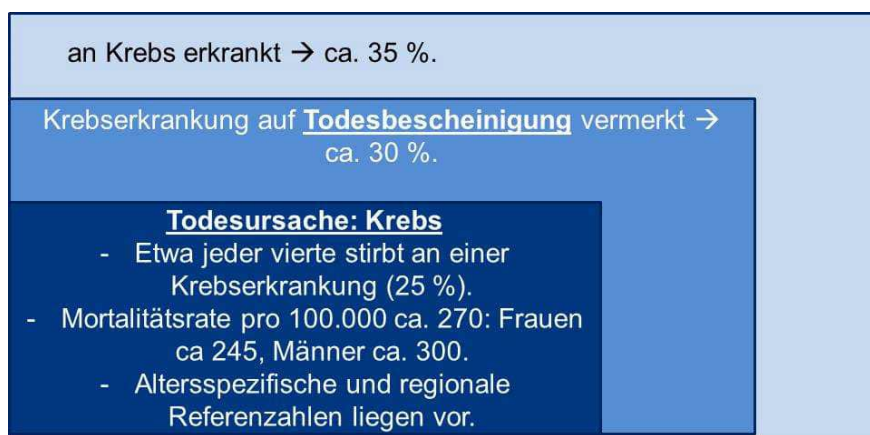


Abbildung 2.2: Schema zu den Betrachtungsebenen „Krebserkrankungen bei Verstorbenen“

Bei denjenigen Krebsdiagnosen, bei denen die durchschnittliche Überlebensdauer nach Erstdiagnose sehr kurz ist, können Mortalitätsdaten fast gleichwertig zu Neuerkrankungsdaten betrachtet werden. Für die Todesursache „Krebs“ bzw. für Statistiken über Verstorbene, bei denen eine Krebserkrankung diagnostiziert worden war, gibt es somit verschiedene Datenquellen, deren Unterschiede bei der Ergebnisdarstellung berücksichtigt werden müssen.

12 <https://www1.nls.niedersachsen.de/statistik/default.asp>

2.2 Routinedaten der medizinischen Versorgung

Durch die Morbiditätsorientierung in der gesetzlichen Krankenversicherung haben Datenquellen zu Diagnosen im ambulanten Sektor, d.h. in den Praxen niedergelassener Ärztinnen und Ärzte, an Bedeutung gewonnen. Abrechnungsdaten von Krankenkassen wie den kassenärztlichen Vereinigungen werden inzwischen häufig als Datenquellen gerade bei Versorgungsfragen genutzt.

Die erfassten Daten erlauben Rückschlüsse auf Diagnosen und Erkrankungen von Patientinnen und Patienten wie Versicherten. Ab dem 1. Januar 2000 sind Ärztinnen und Ärzte verpflichtet, Diagnosen- und Behandlungsabläufe nach der Klassifikation ICD-10 zu verschlüsseln. Seit dem 1. Januar 2005 ist für die Ärztinnen und Ärzte eine zusätzliche Klassifikation bezüglich gesicherter und ungesicherter Diagnosen sowie nach symptomlosen Zuständen nach einer Erkrankung verpflichtend geworden.

2.2.1 Daten der Kassenärztlichen Vereinigung – Zi-ADT-Panel

Bereits seit 1998 werden im ADT-Panel (ADT: AbrechnungsDatenTransfer) des Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) die Diagnosen und weitere Behandlungsdaten erfasst. Die beteiligten Kassenärztlichen Vereinigungen sind die von Brandenburg sowie vom Bezirk Nordrhein.

Bereits kurzfristig nach Ende eines Abrechnungsquartals kann patienten-, diagnosen- und leistungsbezogen das Behandlungsgeschehen in Praxen niedergelassener Ärztinnen und Ärzte beschrieben und Entwicklungstendenzen analysiert werden. So können die häufigsten Diagnosengruppen dargestellt werden, differenziert beispielsweise nach Facharztgruppen oder den beiden im Panel berücksichtigten Bezirken (Nordrhein / Brandenburg).

Insgesamt umfasst die Praxisstichprobe dieses Panels 450 Praxen mit ca. 600.000 Patientinnen und Patienten, darunter 60 Allgemeinarztpraxen (ab 2011 90 Hausarztpraxen (ohne Kinderärztinnen und -ärzte)) und je 30 Praxen der übrigen Fachgebiete. Das Zi dient als Datenhalter und zentrale Auswertungsstelle. Die Daten selbst sind arzt- und patientenbezogen vollständig pseudonymisiert. Der Datensatz der Patientinnen und Patienten enthält die folgenden Variablen:

- Versichertenidentifikation (pseudonymisiert)
- Krankenversicherten-Nummer
- Krankenkassen-Nummer (IK)
- Versichertenstatus
- Kassenzugehörigkeit
- Geschlecht
- Alter
- Fallart (Original-, Sekundär-, Belegarzt-, Vertreter-/Notfall)
- Kontaktzahl (bis IV. Quartal 2007)
- Art und Zahl der Gebührenordnungspositionen (GOP)
- Art und Zahl der Diagnoseeinträge gemäß ICD-10
- Leistungsbedarf in Punkten / Euro (bis 31.12.2001 in DM).

Zudem liegen arzt- bzw. praxisbezogene Variablen vor:

- Betriebsstättennummer und lebenslange Arztnummer (pseudonymisiert)
- Arztgruppe

- Hausarztkennezeichen
- Anzahl der Ärztinnen und Ärzte in der Praxis.

In jedem Quartal stehen aus der Stichprobe jeweils etwa 2 Mio. Diagnosen (ICD-10-Schlüsselnummern) von jeweils circa 600.000 Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Die Analysen können für die Patientinnen und Patienten einzelner Fachgruppen des Panels durchgeführt werden. Die Verknüpfung verschiedener Quartalsdaten einer Patientin bzw. eines Patienten und damit die Möglichkeit einer Langzeitbeobachtung ist lediglich innerhalb einer Praxis möglich; nicht möglich jedoch ist die Verknüpfung der Datensätze einer Patientin oder eines Patienten über die verschiedenen von ihr oder ihm konsultierten Praxen.

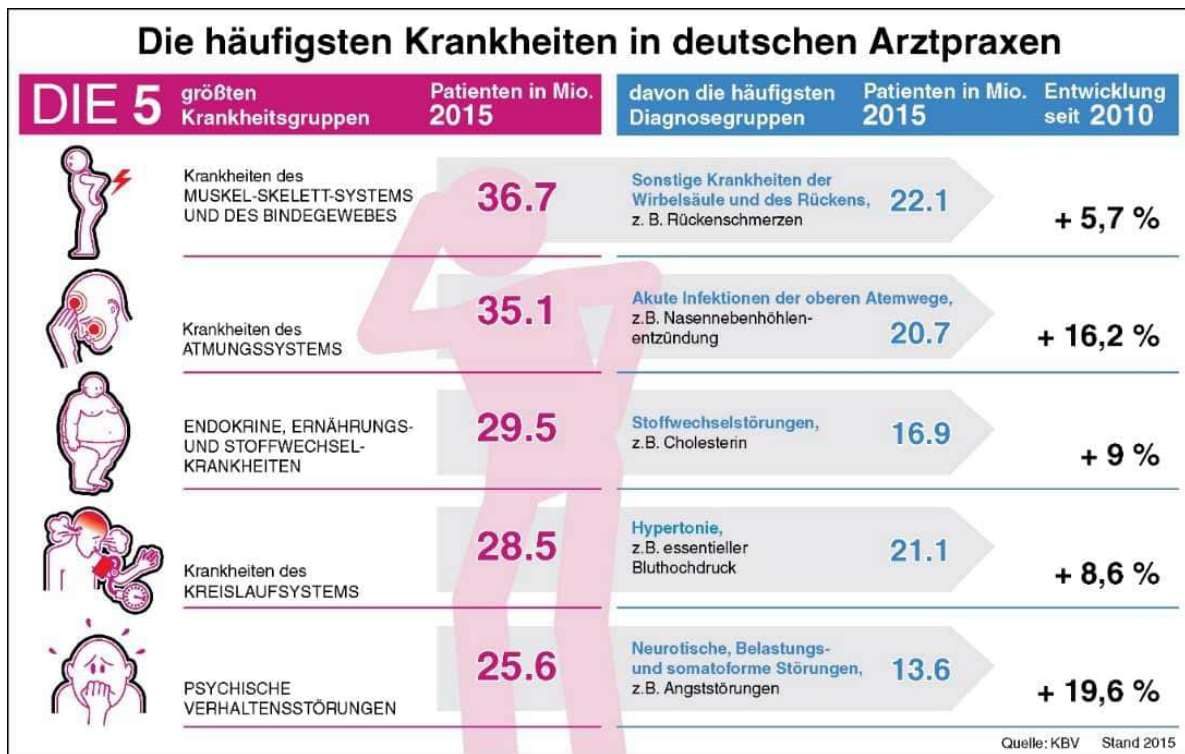


Abbildung 2.3 Die häufigsten bei den Abrechnungen angegebenen Krankheits- und Diagnosengruppen 2015 gemäß Kassenärztlichem Bundesverband (KBV)

Für einzelne Abrechnungsjahre können die häufigsten Diagnosen gemäß ICD-10 für die einzelnen Facharztgruppen in Tabellenform online abgerufen werden¹³.

Somit stünden hierüber „Referenzwerte“ der häufigsten Diagnosen in der niedergelassenen Arztpraxis zur Verfügung. Allerdings sind die Prozentangaben der Diagnosen fall- (im Abrechnungszeitraum) und nicht patientenbezogen. Damit kann eine Aussage über die Prävalenz in der Bevölkerung nicht direkt abgeleitet werden, am ehesten noch für Diagnosen, bei denen ein „Arztbesuch“ im betrachteten Zeitraum quasi zwingend ist.

¹³ http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.-xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=68092502&nummer=638&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=79077000

Aber auch die Codierung der Diagnosen bzw. deren Dokumentation unterliegt Schwankungen, die nicht allein aufgrund einer veränderten Morbidität in der versorgten Bevölkerung hervorgerufen wird, sondern auch in Änderungen in den Abrechnungen begründet sein dürfte. Dies ist insbesondere bei zeitlichen Vergleichen zu erkennen (s. Kapitel A.5).

Zu betonen ist auch, dass das Zi-Panel sich eben nicht auf Niedersachsen bezieht. Daten der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen müssten bei begründetem Forschungsanlass mit Verweis auf die gesetzlichen Grundlagen erst beantragt und mit einigem Aufwand generiert werden (vgl. Kapitel 4.5).

2.2.2 GKV – Abrechnungsdaten der Krankenkassen

Die wichtigste Routinedatenquelle für die medizinische Versorgungsforschung und auch mit Abstrichen für bestimmte epidemiologische Fragestellungen ist die der Krankenkassendaten, die mit der verbindlichen Einführung der abrechnungsrelevanten Diagnosen (gemäß ICD-Codierung, vgl. Kapitel 2.2.1) eine deutliche Aufwertung erhalten hat.

GKV-Daten der Krankenkassen werden im Rahmen der Qualitätssicherung bereits für Sekundärdatenanalysen aufbereitet. So beschäftigen sich wissenschaftliche Institute der Krankenkassen, beispielsweise das WIdO als wissenschaftliches Institut der AOK, speziell mit entsprechenden Datenanalysen.

Aufbereitungen für epidemiologische Fragestellungen sind demgegenüber relativ seltener, vor allem auf Grund hoher Hürden beim Datenschutz sowie der Ungenauigkeiten bei einem Rückschluss von Verordnungen (speziell Medikamenten) auf dahinterstehende Diagnosen. Ein recht aktuelles Beispiel dafür ist aber die epidemiologische Auswertung zu möglichen gesundheitlichen Auswirkungen des Fluglärms (Greiser 2010).

Der primäre Merkmalsträger ist nicht der Behandlungsfall (im Quartal) sondern der Versicherte, so dass beispielsweise auch Diagnosen im zeitlichen Verlauf und sogar sektorenübergreifend betrachtet werden können. Neben den ohnehin bekannten Vorteilen von Sekundär- bzw. Routinedaten sind weitere prinzipiellen Vorteile dieser Datenquelle insofern (Schubert, 2014):

- Es besteht ein Personenbezug und nicht lediglich ein Fallbezug wie etwa bei der Krankenhausdiagnosestatistik der amtlichen Statistik. Insofern sind auch Inzidenz- und Prävalenzschätzungen oder auch eine Darstellung von Krankheitsverläufen möglich.
- Mit der Grundgesamtheit der Versicherten besteht ein wohldefinierter Bevölkerungsbezug.
- Die Erhebung ist vergleichsweise kostengünstig. [Auch bei der Aufbereitung von Sekundärdaten können Kosten anfallen!]
- Die Daten stehen inzwischen für einen längeren Zeitraum zur Verfügung.

Allerdings muss auch hier betont werden, dass nur abrechnungsrelevante Daten erfasst werden. Die Datenqualität bzw. -vollständigkeit unterliegt somit stark den Einflüssen des auf diagnosebezogenen Fallgruppen basierenden Finanzierungssystems. Erkrankungen, für die Medikamente bezogen werden, die nicht zu Lasten einer Krankenkasse gehen, werden nicht ausreichend abgebildet. Zudem ist der Pool der Versicherten bzw. das Versichertenkollektiv einer Krankenkasse nicht zwangsläufig für die Gesamtbevölkerung repräsentativ: Abhängig von der jeweiligen Kasse können Angestellte oder Arbeiter, Besser- oder Geringverdiener überrepräsentiert sein. Privatversicherte fallen komplett aus der Betrachtung.

Als Datenzugang stehen im Prinzip zwei Wege offen (vgl. Kapitel 2): Der zentrale Datenzugang über das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI) oder aber alternativ eine direkte Forschungs Kooperation mit einzelnen Krankenkassen, beispielsweise, wenn der DIMDI-Datensatz nicht alle Möglichkeiten der Routinedaten ausschöpft. Insofern gibt es verschiedene „Datenhalter“. Auch wenn gerade in der Kooperation mit einer Krankenkasse deutlich mehr Patientencharakteristika in den Auswertungen berücksichtigt werden können als mit den Daten der amtlichen Statistik oder auch des aggregierten DIMDI-Datensatzes, ist die Menge an Patientencharakteristika weiterhin beschränkt, und es fehlen auch die Daten der klinischen Parameter, die bei der Diagnostik herangezogen wurden.

Die folgende Tabelle, fasst die Vor- und Nachteile der beiden Zugangswege zusammen (s.a. Neubauer, 2014):

Tabelle 2.1: Vor- (+) und Nachteile (-) von GKV-Routinedaten einzelner Krankenkassen bzw. des DIMDI-Datenpools anhand einzelner Bewertungskriterien

	Daten direkt von einzelnen Krankenkassen	Nutzung des DIMDI-Datenpool
Repräsentativität und Datenumfang	<ul style="list-style-type: none"> -: Regionale oder betriebsbezogene Krankenkassen sind nicht zwingend repräsentativ für die Bevölkerung -: Datenumfang könnte bei seltenen Diagnosen zu gering sein 	<ul style="list-style-type: none"> +: Kassenübergreifende und daher repräsentative Ergebnisse +: Großes Studienkollektiv, daher auch Untersuchungen von seltenen Erkrankungen möglich
Verfügbare Informationen, Genauigkeit und Ergänzungsmöglichkeiten	<ul style="list-style-type: none"> +: Variablen im höchsten Detaillierungsgrad verfügbar +: Ergänzungen von Primärdaten möglich (z. B. Versichertenbefragungen) 	<ul style="list-style-type: none"> -: Geringe Genauigkeit der Stammdaten -: Regionale Kennziffern fehlen -: Teilweise geringer Informationsgehalt der Variablen aufgrund zu starker Aggregation -: Fehlende Datumsangaben (Eintritt, stationäre Aufnahme etc.)
Datenqualität und Verfügbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> +: Zeitnahe Verfügbarkeit, aktuelle Daten (max. Zeitverzug ca. neun Monate) -: Begleitende Qualitätssicherung und umfassende Validierung ist erforderlich 	<ul style="list-style-type: none"> -: Hoher zeitlicher Verzug +: Daten sind bereits validiert

Mithin bestehen auch hier im Vergleich der beiden grundsätzlichen Datenzugänge klassische „trade-off“-Beziehungen einerseits zwischen Datenqualität und zeitlicher Verfügbarkeit sowie andererseits zwischen Datenumfang und Datentiefe.

Das Maximum der möglichen patientinnen- und patientenseitigen Informationen eines GKV-Datensatzes wird durch die Stammdaten definiert; diese beinhalten folgende Informationen (Schubert, 2014):

- Versichertennummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Postleitzahl des (aktuellen) Wohnortes
- Versichertenzeiten mit Versichertenart

Der Dateninhalte zu Leistungs- und Falldaten sind im Detail bei Schubert, 2014, nach zu lesen. Für den stationären Bereich werden beispielsweise Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen ohne Fachabteilungsbezug, Prozeduren hingegen mit Fachabteilungsbezug in den Datensätzen der Krankenkassen erfasst; eine unmittelbare Identifikation des primären Behandlungsanlasses ist darüber allerdings nicht möglich.

Zusammengefasst können aufbereitete Krankenkassendaten grundsätzlich als Sekundärdaten für epidemiologische Fragestellungen herangezogen werden. Der Aufwand hierbei ist aber nicht zu unterschätzen. Zudem gibt es grundsätzliche Limitationen:

- Die Daten sind grundsätzlich abrechnungsorientiert, i.e. Leistungen werden primär dokumentiert.
- Rückschlüsse auf Erkrankungen oder auch auf Komplikationen sind häufig nur indirekt z.B. über codierte Nebendiagnosen möglich. Die Nutzung anderer Datenquellen, wie etwa zur Medikamentenverordnung, ist aus Sicht der Datenqualität nachrangig zu betrachten.
- Geringe Kontrolle von (patientenseitigen) „Confoundern“
- Repräsentativität ist nicht zwingend gewährleistet.

2.3 Daten im Zugriff der kommunalen Gesundheitsbehörden

2.3.1 Todesbescheinigungen - Mortalitätsdaten

Wie bereits im Kapitel 2.1.2 ausgeführt, werden in Niedersachsen alle Todesbescheinigungen bei den kommunalen Gesundheitsbehörden wohnortbezogen archiviert und sind somit direkt und ggf. auch zeitnah von ihnen einsehbar.

So ist die Durchsicht der bei der kommunalen Gesundheitsbehörde archivierten Todesbescheinigungen denkbar, um Häufigkeitsangaben zu „wesentlichen Krankheitszuständen“ zu erhalten, die dabei nicht als ursächlich für das Versterben anzusehen sind und nicht in die offizielle Todesursachenstatistik (s. Kapitel 2.1.2) eingehen.

Denkbar sind zwei verschiedene Herangehensweisen bei der Auswertung von Todesbescheinigungen:

Zum einen kann der Anteil der Todesbescheinigungen mit dem dokumentierten Gesundheitsindikator, beispielsweise einer spezifischen Krebserkrankung, an der Gesamtheit der Todesbescheinigungen betrachtet werden. Gebräuchlich ist aber ein anderer Ansatz, bei dem in dem Untersuchungskollektiv die beobachtete mit der erwarteten Anzahl der Verstorbenen an einer Erkrankung verglichen wird.

Generell muss aber bei einer Auswertung von Todesbescheinigungen beachtet werden, dass die Angaben insbesondere zur Diagnose oftmals unklar oder zu wenig spezifisch sind.

2.3.2 Daten der Schuleingangsuntersuchungen (SEU)

Eine weitere potentielle Datenquelle, die im Zugriff der kommunalen Gesundheitsbehörden steht, sind die Daten der Schuleingangsuntersuchungen, kurz: SEU. Diese dienen dazu, die Schulfähigkeit der Kinder eines Einschulungsjahrgangs festzustellen.

Theoretisch können sich aus den gespeicherten Daten der Schuleingangsuntersuchungen Hinweise auf mögliche gesundheitliche Beeinträchtigungen der Einschülerinnen und Einschüler aus dem Untersuchungsgebiet ergeben. Die Zielpopulation „Einschülerinnen und Einschüler“ bietet dabei im Vergleich zu einer Bevölkerungstichprobe einige Besonderheiten:

- Bei den allermeisten Einschülerinnen und Einschülern liegt eine maximal sechs Jahre andauernde Exposition vor.
- Kinder sind eine vulnerablere Untersuchungsgruppe als Erwachsene mit Blick auf ihr Entwicklungsstadium sowie die relativ größere Belastung bei einer Umweltexposition (→ Verhältnis: Sauerstoffaufnahme/Körpergewicht, Grundumsatz etc.).
- Der Wohnort ist der hauptsächliche Aufenthaltsort.
- Es bestehen im Vergleich zu Erwachsenen weniger konkurrierende Risiken (Arbeitsplatz, Lifestyle).

Hinzu kommen prinzipielle Vorteile der SEU-Daten selbst:

- Umfangreich; praktisch komplette Einschulungsjahrgänge.
- (Halb-)Standardisierte Programme; im Landkreis Goslar sogenanntes: SOPHIA-Programm.¹⁴
- Vermutlich geringer Nach-Ehebungsaufwand etwa bei der Nacherfassung von Wohnortangaben.
- Keine Verzerrung durch Antwortverhalten der Befragten für umweltmedizinische Fragestellungen im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse.

Diese prinzipiellen Vorteile sind allerdings mit Blick auf die tatsächliche Datenqualität kritisch zu betrachten; so ist zwar keine Antwortverzerrung der befragten Eltern mit Blick auf öffentlich diskutierte potentielle Umweltgefährdungen zu vermuten, wohl aber Verzerrungen in Richtung Verschweigen von Symptomen, um so nicht die Bewertung der Schulfähigkeit des Kindes zu gefährden („Underreporting“). Zudem gibt es zahlreiche prinzipielle Nachteile der SEU-Daten, die sich größtenteils daraus ergeben, dass es sich hier um Sekundärdaten handelt, die für einen anderen Zweck erhoben wurden:

- Zusatzangaben können meist nicht nacherhoben werden.
- Da die erfassten Variablen nicht auf Grund der epidemiologischen Fragestellung festgelegt wurden, bestehen limitierte Auswertemöglichkeiten, insbesondere eine mangelnde Confounderkontrolle.

¹⁴ SOPHIA: Sozialpädiatrisches Programm Hannover – Jugendärztliche Aufgaben.

- Ebenso wurden keine unmittelbaren Expositionsdaten erfasst oder auch nur das elterliche Wohnumfeld des Kindes näher beschrieben. Die einzige „Expositionsangabe“ erfolgt über den Wohnort bzw. das Einzugsgebiet der Grundschule.
- Es besteht ein möglicher Untersuchungsbias (bei unzureichende Standardisierung).

2.4 Krebsregisterdaten

Krebserkrankungen werden sowohl in klinischen wie epidemiologischen Krebsregistern gespeichert. Auf Niedersachsen bezogen steht für epidemiologische Auswertungen vor allem das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (EKN) zur Verfügung; darüber hinaus kann für Kinder und Jugendliche in Niedersachsen auch das Kinderkrebsregister (KKR) spezifische Auswertungen durchführen.

2.4.1 EKN

Das EKN wurde vom Land Niedersachsen eingerichtet, um alle Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefälle in Niedersachsen zu erfassen und auszuwerten. Diese bevölkerungsbezogene („epidemiologische“) Krebsregistrierung erlaubt mit ihren Daten unter anderem die Beobachtung regionaler Häufigkeiten von Krebserkrankungen sowie von regionalen und zeitlichen Trendentwicklungen bei Krebserkrankungen.

Grundsätzlich können dabei sowohl Daten zu neu aufgetretenen Krebserkrankungen (Inzidenz) wie Daten zu Verstorbenen an einer Krebserkrankung (Mortalität; s. Kapitel 2.1.2) betrachtet werden. Da bei der Mortalität auch Versorgungsaspekte eine Rolle spielen können und zudem das Sterbedatum gegenüber der Erstdiagnose mehrere zusätzliche Jahre von möglichen Krebsauslösern entfernt liegen kann, wird die Betrachtung der Inzidenz bevorzugt. Allerdings können bei Krebsdiagnosen, bei denen die durchschnittliche Überlebensdauer nach Erstdiagnose sehr kurz ist, Mortalitätsdaten fast gleichwertig betrachtet werden.

Die regionale Zuordnung der Krebserkrankungen auch von Verstorbenen erfolgt über den Wohnort, nicht wie zuweilen fälschlich dargestellt über den Behandlungsort.¹⁵

Struktur und Aufgaben des EKN sind im Gesetz über das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen festgelegt. Die Fachaufsicht liegt beim Niedersächsischen Ministerium Soziales, Gesundheit und Gleichstellung. Das EKN besteht aus zwei Arbeitseinheiten, die auf Grund datenschutzrechtlicher Vorgaben räumlich, personell und organisatorisch voneinander getrennt sind:

Die Vertrauensstelle ist im Niedersächsischen Landesgesundheitsamt in Hannover (NLGA) eingerichtet. Sie erfasst und bearbeitet die Meldungen und leitet sie verschlüsselt (pseudonymisiert) an die Registerstelle weiter. Die Vertrauensstelle ist Ansprechpartnerin für alle Betroffenen und Meldenden, die Fragen in Zusammenhang mit Meldungen bzw. zum Meldeverfahren wie auch zu der Möglichkeit von regionalen Sonderauswertungen haben.

Die Registerstelle befindet sich in der Offis Care GmbH in Oldenburg und arbeitet ausschließlich mit pseudonymisierten Meldungen. Die zentralen Aufgaben bestehen in der Erfassung, Ergänzung und Verdichtung der Informationen, der dauerhaften Speicherung von Daten sowie der Erstellung

¹⁵ Vgl. z.B. Artikel in der Goslarsche Zeitung vom 16.07.18 (von HG Breuer) „Umweltarzt kritisiert Gesundheitsamt“.

systematischer, wissenschaftlich fundierter Auswertungen. Zu ausgewählten Diagnosen werden hier Sonderauswertungen erarbeitet.

Für jeden im EKN registrierten Erkrankungsfall ist die Erfassung bestimmter Datenfelder vorgesehen. Grundlage dafür bildet das Gesetz über das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (GEKN)¹⁶; aktuelle Fassung von 07.12.2012.

Personenidentitätsdaten liegen nach krebsregisterspezifischer Einwegverschlüsselung nur in pseudonymisierter Form vor, können aber unter Umständen bei Forschungsfragestellungen, die auf andere Art nicht bzw. nur unverhältnismäßig schwierig beantwortet werden können, „rückentschlüsselt“ (dechiffriert) werden. Eine Dechiffrierung wird aber für einfache Fragestellungen etwa zu einer krebsdiagnosespezifischen Inzidenz oder Mortalität in einer Region nicht notwendig sein.

Als sogenannte „epidemiologische Angaben“ liegen in den beim EKN registrierten Daten unter anderem vor:

- Geschlecht
- Monat und Jahr der Geburt
- Wohnort mit amtlichem Gemeindeschlüssel zum Zeitpunkt der Meldung der Erkrankung an das EKN
- zur gemeldeten Anschrift gehörige geographische Koordinaten in einer Genauigkeit von 1.000 Meter mal 1.000 Meter
- Tumordiagnose nach dem Schlüssel der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD)
- histologische Diagnose nach dem Schlüssel der Internationalen Klassifikation der onkologischen Krankheiten (ICD-O)
- Monat und Jahr der ersten Tumordiagnose
- Ggf. Sterbemonat und Sterbejahr
- Ggf. Todesursache

Nicht für alle Fälle liegen für alle Datenfelder Angaben vor. Geokoordinaten wurden nach der Gesetzesfassung vor 2013 nur bei einer vorliegenden Einwilligung zur Meldung an das EKN gebildet. Für Meldungen ab 2013 können geographische Koordinaten in einer Genauigkeit unterhalb von 1 000 Meter mal 1 000 Meter gebildet werden. Dies erfordert jedoch ein gesondertes Genehmigungsverfahren und einen zusätzlichen Arbeitsprozess im EKN.

Sonderauswertungen des EKN zur regionalen Häufigkeit von Krebserkrankungen werden auf Antrag durchgeführt, sofern die Notwendigkeit einer derartigen Analyse hinreichend begründet ist. Eine Anfrage an das EKN mit der Bitte einer Sonderauswertung würde an die Vertrauensstelle gerichtet werden müssen und insbesondere die Beschreibung der Untersuchungsregion und des Untersuchungszeitraumes sowie die Festlegung, welche Krebsdiagnosen betrachtet werden sollen, beinhalten. Beispiele für derartige Auswertungen finden sich auf der Homepage der Registerstelle des EKN¹⁷.

¹⁶ <http://www.nds-voris.de/jportal/?quelle=jlink&query=KrebsRegG+ND&psml=bsvorisprod.psml&max=true>

¹⁷ <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/auswertungenkrebshaeufigkeit>

2.4.2 Kinderkrebsregister

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) ist seit seiner Gründung im Jahre 1980 am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angesiedelt. Es erfasst Krebsfälle bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (bis 2008 unter 15 Jahren) flächendeckend für ganz Deutschland (seit 1991 auch für die neuen Länder). Die finanzielle Förderung des DKKR erfolgt zu je einem Drittel durch das Bundesministerium für Gesundheit, das Ministerium für Soziales, Arbeit, Gesundheit und Demografie des Landes Rheinland-Pfalz und die Gesundheitsministerien der Länder.

Die Vollständigkeit der Erfassung beträgt für die gesamte Bundesrepublik etwa 95 % und entspricht den internationalen Anforderungen an epidemiologische Krebsregister. Jährlich werden ca. 2.100 Patientinnen und Patienten aus den pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen gemeldet, die in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zusammengeschlossen sind. Es besteht hierzu keine gesetzliche Meldepflicht; die Meldungen erfolgen seitens der Ärztinnen und Ärzte auf freiwilliger Basis.

Die Datenbasis von ca. 60.000 Erkrankungsfällen bietet eine geeignete Grundlage, um mögliche zeitliche Trends und regionale Häufungen erkennen zu können und epidemiologische Studien durchzuführen. Für ganz Niedersachsen wurden von 2007 – 2016 jahresdurchschnittlich 172 Krebsfälle bei Kindern unter 15 Jahren registriert, davon 58 Fälle von Leukämie.

2.4.3 Sonstige Register

Weitere Register, die nicht allein behandlungsbezogen registrieren („klinische Register“), sondern epidemiologische Auswertungen erlauben, gibt es für Niedersachsen nicht.

Insbesondere gibt es auch kein Fehlbildungsregister.

2.5 Public-Use-Files

In diesem Kapitel werden drei Gesundheitsstudien, die zentrale Bestandteile des Gesundheitsmonitoring des RKI¹⁸ sind, vorgestellt, da ihre Daten auch als Public-Use-Files zur Verfügung gestellt werden. Die Bedeutung dieser Daten liegt vor allem darin, dass über diese umfangreichen bundesweiten Erhebungen Referenz- bzw. Vergleichswerte für eigene, regional beschränkte (Primär-)Erhebungen abgeleitet werden könnten, so dass auf eigene vergleichende Erhebungen in Kontrollregionen verzichtet werden kann.

2.5.1 GEDA 2014/15 „Gesundheit in Deutschland aktuell“

In der von 2014 bis 2015 durchgeführte Erhebungswelle der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) wurden mehr als 20.000 in Deutschland lebende Personen über 15 Jahre befragt. Hierfür wurden alle auf Basis einer Stichprobe aus den Einwohnermeldeämtern gezogenen Personen schriftlich zur Teilnahme eingeladen (zur Response vgl. Kapitel A.2.2.2). Neben persönlichen Merkmalen wie Alter oder Geschlecht wurden Daten zu folgenden Themen erhoben:

- Subjektive Gesundheitswahrnehmung
- Krankheiten

¹⁸ https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/gesundheitsmonitoring_node.html

- Unfälle
- Gesundheitseinschränkungen
- Psychische Gesundheit und Wohlergehen
- Gesundheitsverhalten und Gesundheitsrisiken
- Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems
- Arbeitswelt und Gesundheit
- Lebensbedingungen, die mit Gesundheit und Krankheit zusammenhängen

Der „public use file“ ist seit dem 13.11.2018 verfügbar und umfasst 24.016 Datensätze mit 269 Variablen.

Aus dieser Studie lassen sich Referenzzahlen und Verteilungsmaße der erfragten Gesundheitsindikatoren ableiten, die zum Vergleich für identisch erhobene Items einer regional durchgeführten Befragung herangezogen werden könnten.

Exemplarisch ist in der Abbildung 2.4 ein Fragebogenschnitt zu erfragten Krankheiten und Beschwerden in den letzten 12 Monaten abgebildet.

Krankheiten und Beschwerden

7 Hatten Sie in den letzten 12 Monaten eine der folgenden Krankheiten oder Beschwerden? Wurde eine der folgenden Krankheiten oder Beschwerden jemals ärztlich diagnostiziert?

Bitte machen Sie in jeder Zeile zwei Kreuze.

Beispiel:

	Innerhalb der letzten 12 Monate?		Jemals ärztlich diagnostiziert?	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Beschwerden im unteren Rücken oder sonstige chronische Rückenleiden	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ihre Angaben:

	Innerhalb der letzten 12 Monate?		Jemals ärztlich diagnostiziert?	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Asthma, einschließlich allergischem Asthma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Lungenemphysem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herzinfarkt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chronische Beschwerden infolge eines Herzinfarktes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Koronare Herzerkrankung oder Angina Pectoris	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schlaganfall	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chronische Beschwerden infolge eines Schlaganfalls	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herzmuskelschwäche/Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arthrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arthritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Osteoporose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beschwerden im unteren Rücken oder sonstige chronische Rückenleiden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beschwerden im Nacken oder sonstige chronische Beschwerden an der Halswirbelsäule	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Abbildung 2.4: Ausschnitt aus dem Fragebogen zu „Krankheiten und Beschwerden“

2.5.2 KiGGS – Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland KiGGS ist eine langjährig angelegte Studie, mit der das RKI die gesundheitliche Lage von Kindern in Deutschland untersucht. In den einzelnen „Erhebungswellen“ werden nicht nur aktuelle Querschnitterhebungen durchgeführt, sondern darüber hinaus eine Kohorte als längsschnittliche Komponente mitgeführt.

Die Datenerhebung der KiGGS Welle 2 fand zwischen September 2014 und August 2017 an 167 Untersuchungsorten statt. Die insgesamt mehr als 15.000 Teilnehmenden wurden zufällig aus den Einwohnermelderegistern der jeweiligen Untersuchungsorte gezogen.

Die inhaltlichen Schwerpunkte der Erhebung waren Gesundheitsstatus, Gesundheitsverhalten, Lebensbedingungen, Schutz- und Risikofaktoren sowie die Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems. Für einen Teil der Teilnehmenden umfasste das Studienprogramm neben Befragungen auch körperliche Untersuchungen sowie Laboruntersuchungen von Blut- und Urinproben. Die dabei gewonnenen Ergebnisse ermöglichen Trendaussagen zu Entwicklungen im Krankheitsgeschehen sowie im Gesundheits- und Risikoverhalten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland.

Speziell wurde auch Angaben zu Allergien sowie psychische Auffälligkeiten und ADHS erhoben.

Die Daten der aktuellen KiGGS Welle 2 stehen seit dem 15. April 2019 als Public Use File für eigene wissenschaftliche Fragestellungen zur Verfügung. Er umfasst 15.023 Datensätze mit 742 Variablen. Die Daten sind aufgrund des mehrstufigen Erhebungsdesigns nur für das Bundesgebiet bzw. im Nord-Süd und Ost-West-Vergleich repräsentativ, erlauben aber keine repräsentativen regionalen Auswertungen.

Bei KiGGS, Welle 2, wurden fünf inhaltliche Modulstudien ergänzt, unter anderem die vierte Welle der Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit GerES („German Environmental Survey“) des UBA. Hierüber werden bundesweit aktuelle Informationen zur Chemikalienexposition der 3- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen ermittelt sowie chemische und physikalische Umweltbelastungen in ihrem Wohnumfeld untersucht.

Bereits vor der Anbindung an das bundesweite Gesundheitsmonitoring des RKI sind Umweltstudien zur Gesundheit durchgeführt worden: so von 2003 – 2006 im Rahmen des Kinder-Umwelt-Survey (KUS) bzw. in der neuen Bezeichnung als GerES III, oder auch in den ersten beiden sogenannten Umwelt Surveys bei Erwachsenen im Alter von 25 bis 69 Jahren in 1985 – 1986 bzw. 1990 – 1992 (GerES I bzw. GerES II).

Die Daten der ersten drei Wellen von GerES stehen als „public use files“ zur Verfügung.

2.5.3 DEGS – Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland

Die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) ist ebenfalls Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des RKI und als kombinierte Quer- und Längsschnitterhebung konzipiert. Die erste Erhebungswelle (DEGS1; 2008 – 2011) umfasste Befragungen und Untersuchungen an in Deutschland lebenden Erwachsenen bis zum Alter von 79 Jahren. Das Design der Studie mischt eine neue Einwohnermeldeamtsstichprobe mit Teilnehmenden der Vorgängerstudie „Bundes-Gesundheitssurveys 1998“, für die somit auch Veränderungen ihrer Gesundheitsindikatoren nachgebildet werden können.

Insgesamt nahmen 8.152 Personen teil, darunter 4.193 Ersteingeladene (Response 42%) und 3.959 Wiedereingeladene des Bundes-Gesundheitssurveys (Response 62%).

Vielfältige Informationen zu Gesundheitsstatus, Gesundheitsverhalten, Lebensbedingungen und Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems wurden erhoben. Dabei wurden neben dem Einsatz von reinen Befragungsinstrumenten auch – in bestimmten Zeitabständen – medizinische Untersuchungen, Tests und Laboranalysen von Blut- und Urinproben durchgeführt.

Der vorliegende „public use file“ von DEGS1 umfasst 7.987 Datensätze von Personen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren mit 1.033 Variablen.

2.6 Potentielle Sekundärdaten

Während in den bisherigen Unterkapiteln Datensätze behandelt wurden, die bereits in aufbereiteter Form vorliegen oder aber im unmittelbarem Zugriff der kommunalen Gesundheitsbehörden stehen, kann auch die Möglichkeit diskutiert werden, ob und wie Sekundärdaten aus der stationären Versorgung, speziell aus Geburtskliniken, zu Gesundheitsindikatoren im Schwangerschaftsverlauf bzw. bei Neugeborenen generiert werden könnten (siehe Kapitel 4.4). Dieses Beispiel wurde gewählt, da geburtsbezogene Gesundheitsindikatoren häufig im Kontext möglicher Umweltrisiken betrachtet werden, gerade auch im Zusammenhang mit den Schwermetallen Blei und Cadmium (s. Kapiteln 3.1 und 3.2). Zudem fehlt auf Seiten der verfügbaren Daten einerseits ein Fehlbildungsregister (vgl. Kapitel 2.4.3), andererseits ist die Krankenhausdiagnosestatistik (Kapitel 2.1.1) bei Gesundheitsindikatoren für Neugeborene zu limitiert.

Gesundheitsindikatoren bei Neugeborenen können einerseits allgemein und mit Blick auf die Bewertung ihrer medizinischen Bedeutung relativ unspezifisch sein, beispielsweise das Geschlecht eines Neugeborenen oder dessen Geburtsgewicht. Andererseits reichen sie bis hin zu z. T. schwerwiegenden angeborenen Fehlbildungen, die – nicht rechtzeitig erkannt – lebensbedrohlich sein können.

3 Mögliche Gesundheitsfolgen von Cadmium und Blei

Es sollen mögliche Langzeitexpositionen gegenüber Blei und Cadmium betrachtet werden, daher stehen akute Vergiftungssituationen – wie eben die einer Bleivergiftung – nicht im Fokus. Neben der Diskussion möglicher gesundheitlicher Indikatoren, die im Zusammenhang mit einer vermehrten chronischen Blei- oder Cadmiumexposition betrachtet werden könnten, ist auch die Quantifizierung der Exposition selbst zu thematisieren (vgl. Abbildung A1 im Kapitel A.4.1). Dies ist gerade bei der Frage der Plausibilität eines möglichen Zusammenhanges essentiell. Bestimmte Expositionsmuster (Expositionen über Luft, Wasser, Boden) sind entscheidend, ob Schwermetalle überhaupt in den Körper aufgenommen werden.

Insofern werden vor allem Literaturquellen exemplarisch benannt, die Hinweise auf Zusammenhänge zwischen diesen beiden Schwermetallen und Gesundheitsindikatoren für über die Umwelt belastete Bevölkerungsgruppen diskutieren. Daher spielen die Studien an Kollektiven von Arbeitern, die auf ihrem Arbeitsplatz ungleich höheren Schwermetallexpositionen ausgesetzt waren, zur Vorbereitung der Diskussion um die Machbarkeit einer umweltepidemiologischen Studie in der Normalbevölkerung eher eine untergeordnete Rolle.

3.1 Blei

Blei (Pb) ist ein natürliches Element, das in Gesteinen und Böden vorkommt. Die seit Jahrhunderten betriebene bergbauliche Gewinnung und die weit verbreitete Verwendung durch den Menschen hat zu einer allgegenwärtigen Präsenz in der Umwelt geführt. Blei ist in allen Umweltmedien sowie in Lebensmitteln und Trinkwasser enthalten, wobei deren Bleigehalt aber in den letzten Jahrzehnten erheblich zurückgegangen ist.

Menschen sind demnach über Lebensmittel, Trinkwasser, Luft, Staub, Boden und industriellen Produkten täglich einem geringen Bleigehalt ausgesetzt. Für Säuglinge und Kinder sind die Aufnahme von Blei über Spielzeug (in Farben) bzw. kontaminierten Hausstaub oder Bodenmaterial zusammen mit der Nahrungsaufnahme und Trinkwasser die relevantesten Quellen.

Die Toxizität von Blei wurde beim Menschen anhand von Blut-Blei-Messungen umfassend untersucht. Aufgrund der breiten industriellen Verwendung liegen zahlreiche Untersuchungen zur akuten Toxizität im Hochdosisbereich aus der Arbeitsmedizin vor. Aus bergbaulich geprägten Regionen liegen dagegen bevölkerungsbasierte Studien vor (vgl. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, 2006) die sich auf chronische Wirkungen in Konzentrationsbereichen beziehen, wie sie auch in Oker-Harlingerode zu betrachten sind.

Blei ähnelt chemisch dem Kalzium und stört auf diese Weise unter anderem kalziumabhängige Stoffwechsel- und Regulationsprozesse. Zu den Risikogruppen zählen insbesondere Kinder und Frauen im gebärfähigen Alter, ferner Personen mit Mangelernährung. Da Blei die Plazenta passieren kann, können bereits pränatal beim Kind gesundheitliche Schädigungen eintreten.

Die gesundheitlichen Auswirkungen von Blei sind insbesondere bei Kindern stärker als bei Erwachsenen und können z.T. irreversibel sein (Wilhelm, 2010). Die gesundheitlichen Auswirkungen betreffen insbesondere das zentrale Nervensystem, das gegenüber Blei besonders empfindlich ist, das blutbildende System und das Wachstum (Hartwig, 2017). Einige Studien zeigten, dass erste Funktionsstörungen (Nervensystem und Nieren) bereits bei Blutbleikonzentrationen schon unterhalb 50 µg/l bzw. 100 µg/l auftreten (NTP, 2012).

Zudem sind mögliche kanzerogene Wirkungen von Blei, insbesondere im Niedrigdosisbereich, zu betrachten.

3.1.1 Zentrales Nervensystem, blutbildendes System und Wachstum

Eine Schwellenkonzentration von Blei auf zentral regulierte Funktionen konnte bisher nicht ermittelt werden. Bei Kindern mit einem Blutbleigehalt von 100 - 300 µg/l wurden neuropsychologische Veränderungen beobachtet, die sich als persistierende, möglicherweise irreversible Intelligenzdefizite und psychomotorische Defizite äußern (HBM-Kommission, 1996b). Blei beeinträchtigt die Synthese des roten Blutfarbstoffes durch Hemmung verschiedener Enzyme und des Einbaus von Eisen (HBM-Kommission, 1996b). Eine Anämie (Blutarmut, d.h. Mangel an Hämoglobin) kann bei Kindern mit Blutbleiwerten bereits ab 200 µg/l auftreten. Bei Erwachsenen wird als kritischer Bleieffekt (Blutbleikonzentrationen im Bereich von 50 - 350 µg/l) eine geringe Erhöhung des Blutdruckes diskutiert (HBM-Kommission, 1996b). Im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren, wie Alter, Körpergewicht und Disposition (Veranlagung oder Empfänglichkeit eines Organismus für bestimmte Krankheiten), ist der blutdruckerhöhende Effekt von Blei allerdings nur gering (HBM-Kommission, 1996b).

3.1.2 Entwicklungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und Intelligenz bei Kindern

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass bereits relativ geringe Blutbleikonzentrationen von weniger als 50 µg/l mit einer reduzierten kognitiven Funktion, insbesondere einer verringerten Konzentrationsfähigkeit (AAP, 2016), und einem verringerten Intelligenzquotienten (IQ) bei Kindern assoziiert sind (Lanphear, 2005; NTP, 2012; AAP, 2016).

Lanphear, 2005, führte hierzu eine gepoolte Auswertung von sieben kleineren Kohorten an Neugeborenen mit einem Follow-up bis hin zu einem Lebensalter von 5 bis 10 Jahren durch: Der Abfall beim Intelligenzquotienten für den Blutbleikonzentrationsbereich von weniger als 10 µg/l bis zu 300 µg/l betrug 9,2 IQ-Punkte. In den Analysen wurden zahlreiche mögliche Confounder berücksichtigt, unter anderem der Intelligenzquotient der Mutter, deren Alter und Bildung, aber auch Angaben zum Neugeborenen selbst wie Geburtsgewicht oder die Schwangerschaftsdauer.

Die NTP, 2012 sieht für folgende Indikatoren eine hinreichende Evidenz für einen Effekt auch bei geringen Blutbleikonzentrationen unterhalb von 50 µg/l:

- Geringere schulische Leistungen
- Verminderter Intelligenzquotient
- Nach spezifischen Maßzahlen verringerte kognitive Fähigkeiten

Eine negative Assoziation zwischen Blutbleikonzentration und dem IQ von Kindern zeigte auch eine koreanische Kohortenstudie (Jeong, 2016). In dieser Studie wurde auch die mütterliche Blutbleikonzentration während der Schwangerschaft in den Analysen mitberücksichtigt, die sich jedoch nicht als Einflussgröße auf die kindliche Intelligenz bestätigte.

Auch ein antisoziales Verhalten von Kindern wurde mit einer erhöhten Blutbleikonzentration in Verbindung gebracht (AAP, 2016).

3.1.3 Kanzerogenität und Genotoxizität

Die Beurteilung der möglichen kanzerogenen Wirkung von Blei und seinen Verbindungen ist national und international nicht einheitlich.

Eine chemikalienrechtliche Einstufung liegt in Europa bisher nicht vor.

Daten an Versuchstieren bestätigen Befunde beim Menschen und lassen auch auf ein Krebsrisiko durch die Exposition gegenüber anorganischem Blei schließen (IARC, 2006; EFSA, 2010). Aufgrund der Ergebnisse bei Tieren hat die IARC anorganische Bleiverbindungen als wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen eingestuft (Gruppe 2A vgl. Tabelle 4.3). Als betroffene Diagnosengruppe gilt der Magenkrebs (IARC, 2006):

Für Magenkrebs haben verschiedene Fall-Kontroll- wie auch Kohortenstudien ein erhöhtes Risiko für gegenüber Blei exponierten Personen aufgezeigt. Allerdings kann gerade bei den mehrheitlich arbeitsplatzbezogenen Studien ein in den Auswertungen nicht-kontrolliertes Confounding etwa durch Expositionen gegenüber anderen Schwermetallen nicht ausgeschlossen werden. Andere mehrfach in Publikationen mit Blei als mögliches Risiko diskutierten Krebserkrankungen sind Nierenkrebs, Blasen-tumore oder auch Hirntumore, ohne dass hier in der Gesamtschau konsistente Risikoerhöhungen zu erkennen wären. Demgegenüber wurden bleiorganische Verbindungen von der IARC als nicht klassifizierbar (Kategorie 3) eingestuft.

Ab 2007 wurden die einatembaren Fraktionen von Blei und anorganische Bleiverbindungen von der „Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission; MAK: Maximale Arbeitsplatzkonzentration) als krebserzeugend für den Menschen (Kategorie 2) eingestuft. Nach dem europäischen Chemikalienrecht liegt jedoch weiterhin für Blei keine Einstufung als kanzerogen vor (Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (EU, 2008)). Neuere Beurteilungen (EFSA, 2010; Health Canada, 2019a) gehen davon aus, dass eine Verhinderung von neurotoxischen und kardiovaskulären Effekten bei niedrigen Konzentrationen zugleich einen hinreichenden Schutz vor etwaigen Krebsrisiken bieten.

3.1.4 Reproduktivität und Auswirkungen auf Neugeborene

Blei bzw. Bleiverbindungen sind entsprechend Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (EU, 2008) als „beim Menschen bekanntermaßen reproduktionstoxisch“ (i.e. Kategorie 1A) eingestuft.

In arbeitsplatzbezogene Studien zeigte sich ein konsistenter Zusammenhang zwischen Bleiblutkonzentrationen und reduzierter Spermienzahl, schlechter Beweglichkeit der Spermien und abnormaler Spermienmorphologie (Wirth, 2010). Auch bei Studien mit geringen Blutbleikonzentrationen haben sich adverse Effekte in der männlichen Reproduktivität gezeigt (Wirth, 2010): Allerdings basieren die angeführten Studien eher auf kleinen Studienpopulationen meist ohne Kontrolle von Confoundern. Zudem sind diverse statistische Hypothesen einzeln getestet worden, ohne dass die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit kontrolliert wurde („multiples Testen“). Insofern fehlt es, bei allen kleineren Studien aus zahlreichen Ländern, noch an größeren Studien, die eine geeignete Confounderkontrolle erlauben, um die Hinweise zu erhärten, dass auch bei geringen Bleikonzentrationen sich bereits adverse Effekte auf die männliche Reproduktivität zeigen.

Auch die weibliche Fertilität scheint betroffen zu sein: Blei kann die Plazentabarriere überwinden und ist mit assoziiert mit Gesundheitsindikatoren beim Fötus oder Neugeborenen (Gaserta, 2012).

Insgesamt sind nach dem Review von Gaserta, 2012 unter anderem folgende Effekte bei einer Bleiexposition (auch über das Rauchen) auf die Reproduktivität bzw. Auswirkungen auf Föten und Neugeborene aufgezeigt worden:

- Reproduktive Effekte:
 - Abnehmende sexuelle Aktivität
 - Nachlassende Erregung, Impotenz
 - Spermienqualität

- Hormonelle Veränderungen
- Menstruale Störungen
- Fötale Effekte:
 - Aborte und Totgeburten
 - Eingeschränktes Wachstum im Utero
 - Geringes Geburtsgewicht
 - Vorzeitige Geburt
 - Mentale Einschränkungen
 - Angeborene Fehlbildungen
- Neonatale Effekte:
 - Verringerte mentale Entwicklung
 - Reduzierter Intelligenzquotient
 - Beeinträchtigungen im Hören und der motorischen Entwicklung
 - Lernschwierigkeiten
 - Aufmerksamkeitsdefizite

3.1.5 Sekundäres Geschlechterverhältnis

Ein paar Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob die väterliche Belastung mit Blei einen Einfluss auf das Geschlecht ihrer Nachkommenschaft haben könne. D.h. ob eine väterliche Bleiexposition zu einem verringerten sekundären Geschlechterverhältnis – i.e. dem Verhältnis von Jungen- zu Mädchengeburten – führe. Ein Review zum sekundären Geschlechterverhältnis hat diesbezüglich die Evidenz als „limitiert“ angegeben (Terell, 2011). Hintergrund für Analysen zum sekundären Geschlechterverhältnis ist die mögliche schädigende Wirkung von Blei für die (männlichen) Reproduktivität (s. Kapitel 3.1.4).

3.1.6 Sonstige diskutierte Wirkungen

3.1.6.1 Endokrine Wirkungen des Bleis

Seit einiger Zeit wird über endokrine Wirkungen berichtet (HBM-Kommission, 2009). Blei beeinflusst die sexuelle Reifung (Pubertätseintritt, Regelblutung, Schambehaarung, Brustentwicklung) bei Mädchen wie auch die Körpergröße, Gewicht und Pubertätsbeginn bei Jungen. Es gibt hinreichende Evidenz dafür, dass die Pubertät bereits bei einer Blutbleikonzentration unterhalb von 100 µg/l verzögert eintritt (AAP, 2016; NTP, 2012); für Konzentrationen unterhalb von 50 µg/l liegt eine beschränkte Evidenz vor (AAP, 2016).

3.1.6.2 Wirkungen auf das Autoimmunsystem

Im Rahmen eines Reviews diskutiert Mishra, 2009, die Möglichkeiten und Mechanismen des Einflusses von Blei auf das Autoimmunsystem bzw. auf das Entstehen von Autoimmunerkrankungen: Blei kann die Oberfläche der zellulären Bestandteile des Blutes, deren Hauptaufgabe die Erkennung von Fremdstoffen ist (Lymphozyten), beeinflussen. Hierdurch kann z.B. eine Bindung von spezifischen Stoffen (Antigen) an der Zelloberfläche ausbleiben, welche jedoch Voraussetzung für das Auslösen einer bestimmten Immunreaktion des Körpers ist. Derartige Wirkungen auf das Autoimmunsystem bleiben häufig unentdeckt.

Gemäß NTP, 2012, liegt für Kinder eine beschränkte Evidenz für erhöhte Immunglobulin E-Spiegel für Bleiblutkonzentrationen unterhalb von 100 µg/l vor.

3.1.6.3 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Gemäß NTP, 2012, liegt eine hinreichende Evidenz dafür vor, dass bereits Bleiblutkonzentrationen unterhalb von 100 µg/l mit Bluthochdruck assoziiert sei.

Eine jüngere bevölkerungsbezogene Kohortenstudie aus Schweden (Gambelunghe, 2016) belegt zwar ebenfalls zu Kohortenbeginn eine Assoziation zwischen höheren Blutbleikonzentrationswerten und Bluthochdruck, allerdings ohne dass in den folgenden 16 Jahren der Nachbeobachtung sich eine Assoziation zwischen den (ehemaligen) höheren Blutbleiwerten und vermehrter Behandlungen gegen Bluthochdruck gezeigt hätte.

3.1.7 Quantifizierung der inneren Belastung und deren Verteilung in der Bevölkerung

Menschen können über Lebensmittel, Trinkwasser, Luft, Staub, Boden und industrielle Produkte täglich einem geringen Bleigehalt ausgesetzt sein (vgl. Kapitel 3.1).

Die Absorption von kleinen inhalierten Partikeln erfolgt in den Atemwegen, während größere Partikel in den Rachenraum gelangen und dort verschluckt werden. Die Bleiabsorption über den Magen-Darm-Trakt ist im Körper variabel, allerdings bei Kindern um bis zu einem Faktor 5 deutlich höher als bei Erwachsenen. Absorbiertes Blei wird im Blut hauptsächlich in Erythrozyten transportiert und dann in Weichgewebe, einschließlich Leber und Nieren, und in Knochengewebe übertragen, wo es sich mit zunehmendem Alter ansammelt (Akkumulation). Während schwere Erkrankungen oder einer Schwangerschaft kommt es zu einer verstärkten Mobilisierung von Blei aus Knochen. Die mütterliche Bleiübertragung erfolgt bereits über die Plazenta und ggf. anschließend noch während des Stillens. Die Halbwertszeit für anorganisches Blei in Blut beim Menschen beträgt ungefähr 30 Tage bzw. für Blei in Knochen zwischen 10 und 30 Jahren. Die Ausscheidung erfolgt über Urin und Kot (EFSA, 2010). Aufgrund seiner langen Halbwertszeit im Körper bedarf insbesondere die chronische Toxizität von Blei im Hinblick auf das potenzielle Risiko für die menschliche Gesundheit einer Beurteilung.

Nach der HBM-Kommission, 1996b, ist die Konzentration von Blei im Blut zur Abschätzung einer Bleibelastung am besten geeignet: 95 % des im Blut auftretenden Bleis ist an die Erythrozytenmembran gebunden. Im Gegensatz zur Konzentration dieses Metalls im Serum bzw. Plasma stellt der Blutbleispiegel deshalb einen diagnostisch sehr empfindlichen und auch genauen Untersuchungsparameter dar. Zur Feststellung des Blutbleispiegels erweist sich Venenblut besser geeignet als Kapillarblut.

Aktuelle bevölkerungsbezogene Werte für Blutbleikonzentrationen im zeitlichen Verlauf liegen beispielsweise aus den USA vor und sind folgenden Tabellen zu entnehmen¹⁹ (nach: CDC, 2019). Sie liegen in einem Bereich, der mit den europäischen bzw. deutschen Blutbleiwerten relativ gut übereinstimmt (Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, 2006).

¹⁹ Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2019-508.pdf

Tabelle 3.1a: Verteilungsparameter (geometrisches Mittel; 95. Perzentil) der Bleikonzentration in Blut in den USA - Gesamtbevölkerung

Pb in Blut ($\mu\text{g Pb} / \text{l Blut}$)		
US-Survey	GM	95. Perzentil
1999 – 2000	16,6	50,0
2001 – 2002	14,5	45,0
2003 – 2004	14,3	42,0
2005 – 2006	12,9	39,1
2007 – 2008	12,7	37,0
2009 - 2010	11,2	33,4
2011 – 2012	9,7	31,6
2013 – 2014	8,6	28,1
2015 - 2016	8,2	27,5

Tabelle 3.1b: 95. Perzentil-Werte der Blutbleikonzentration in den USA – Kinder, Jugendliche und Erwachsene

95. Perzentil - Pb in Blut ($\mu\text{g Pb} / \text{l Blut}$)				
US-Survey	1 – 5jährige	6 – 11jährige	12 – 19jährige	Erwachsene (ab 20 Jahre)
1999 – 2000	70,0	45,0	29,0	52,0
2001 – 2002	58,0	37,0	27,0	46,0
2003 – 2004	51,0	33,0	26,0	43,0
2005 – 2006	38,0	30,0	22,3	41,2
2007 – 2008	41,0	25,0	19,0	39,0
2009 - 2010	33,7	20,1	17,2	35,7
2011 – 2012	29,1	18,9	13,1	33,6
2013 – 2014	22,4	14,2	16,9	30,3
2015 - 2016	27,6	15,9	11,7	28,9

Die angegebenen (empirischen) 95. Perzentile werden häufig als Grundlage so genannter Referenzwerte herangezogen: Ein Referenzwert ist allgemein ein spezielles Quantil²⁰ der Verteilung der Fremdstoffkonzentration in der Bevölkerung bzw. einer Referenzpopulation. In Deutschland wird zur Referenzwertermittlung von der HBM-Kommission stets das gerundete 0,95-Quantil bzw. das 95. Perzentil herangezogen, wobei es sich um einen Schätzwert auf Basis für in Deutschland verfügbare Daten handelt (HBM-Kommission, 2014).

Insofern können über die empirischen 95 Perzentile unmittelbar nur Referenzwerte für die US-amerikanische Bevölkerung – oder für einzelne Bevölkerungsgruppen (s. Tabelle 3.1b) – geschätzt bzw. abgeleitet werden; ein unmittelbarer Übertrag als Referenzwert, der auch für Deutschland

²⁰ Ein α -Quantil einer Verteilung ist definiert als ein Wert, für den mindestens der Anteil α der Werte kleiner oder gleich groß sind und für den höchstens $(1-\alpha)$ größer oder gleich dem Wert sind.

Bestand hat, ist hingegen an sich nicht statthaft, aber in dem Falle, dass aktuelle deutsche Referenzwerte nicht existieren, zumindest orientierend möglich.

Mittels umfangreicher Daten aus Studien zur Schadstoffbelastung der Bevölkerung wie GerES oder auch DEGS (siehe Kapitel 2.5.2 und 2.5.3) können bundesweit gültige Referenzwerte für eine einheitliche Beurteilung von Humanproben abgeleitet werden, sofern die gemessenen Stoffkonzentrationen repräsentativ für einen wesentlichen Teil der Bevölkerung sind.

Deutsche Referenzwerte für die Blutbleikonzentration wurden zuletzt 2009 als Bekanntmachung des UBA veröffentlicht (HBM-Kommission, 2009; vgl. Tabelle 3.2): Der Referenzwert für Blei im Blut bei Kindern (3 – 14 Jahre) wurde dabei auf 35 µg/l gesenkt (vorher 50 µg/l) (Wilhelm 2010, Schulz 2009); für Erwachsene betragen die auf den Daten des Umweltsurveys von 1998 abgeleiteten Daten für Männer 90 µg/l bzw. für Frauen 70 µg/l (HBM-Kommission 2009)²¹; bei ähnlicher Entwicklung wie in den USA dürften die Referenzwerte für Erwachsene inzwischen überholt sein und inzwischen eher bei halbierten Werten liegen.

Tabelle 3.2: Veröffentlichte HBM-Referenzwerte für Blei der HBM-Kommission für Blutbleikonzentrationen (in Klammern: Jahrgang der Veröffentlichungen)²¹

Personengruppe	Bezugsjahr	Datenquelle	HBM-Referenzwert
Kinder (3 bis 14 Jahre)	2003-2006	GERES III	35 µg/l
Frauen (18 bis 69 Jahre)	1997-1999	Bundes -Umwelt-Survey	70 µg/l
Männer (18 bis 69 Jahre)	1997-1999	Bundes -Umwelt-Survey	90 µg/l

Während die Beurteilung von Messwerten anhand von Referenzwerten nur eine Beurteilung erlauben, ob diese im Vergleich zur Normalbevölkerung höher oder niedriger liegen, gibt es auch gesundheitsbezogene Vergleichswerte, die sogenannten HBM-Werte, die auf Grund gesundheitlicher Auswirkungen abgeleitet werden (siehe Kapitel A.4.4).

Um etwaige erhöhte Messwerte im Blut individuell, aber auch auf Bevölkerungsebene interpretieren zu können, müssen relevante Einflussfaktoren sowie Expositionsquellen so gut wie möglich quantifiziert werden. Die erforderliche Erhebung bzw. Abschätzung der gesamten Exposition gegenüber Blei geht vom Aufwand deutlich über eine reine Blutuntersuchung hinaus.

3.1.8 Fazit: Mögliche Gesundheitsindikatoren in Verbindung zu Blei und Wirkschwellen

Die Toxizität von Blei wurde beim Menschen anhand von Messungen im Blut umfassend untersucht. Epidemiologische Studien zu chronischen Wirkungen legen als Toxizitätspunkte insbesondere einen erhöhten Blutdruck und eine Nierenfunktionsstörung bei Erwachsenen sowie

²¹ Auf den Internetseiten des UBA ist dazu abweichend eine aktualisierte Referenzwerttabelle (letzte Aktualisierung 05/2018) angegeben, die als neue Referenzwerte die Werte 40 µg/l für Männer bzw. für Frauen 30 µg/l angibt. Diese neuen Werte basieren aber nicht auf einer aktuellen bevölkerungsrepräsentativen Studie, sondern wurden anhand von Daten der Umweltprobenbank über einen Proportionalschätzansatz extrapoliert. S. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/tabelle-ref-werte_-_metalle_mai_2018_aktualisiert.pdf

nachteilige Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung und das Verhalten bei Kindern nahe. Der stärkste Zusammenhang, der bisher epidemiologisch beobachtet wurde, besteht zwischen erhöhten Bleikonzentrationen im Blut von Kindern und verringerter Intelligenz. Eine Schwelle, bei deren Unterschreitung eine Bleikonzentration nicht mehr mit nachteiligen Auswirkungen auf die Nervenentwicklung assoziiert ist, konnte nicht abgeleitet werden.

Die HBM-Kommission gab in ihrer Veröffentlichung 1996 „Wirkschwellen“ für die diskutierten Gesundheitsindikatoren bzw. gesundheitlichen Störungen an:

Tabelle 3.2: Wirkungen von Blei auf Kinder und Erwachsene (HBM-Kommission, 1996)

Wirkungen	Blutbleiwerte (µg/l)	
	Kinder	Erwachsene
Störungen des Nervensystems		
Hörschwelle erhöht	50 - 470	---
IQ vermindert	100 - 150	---
Beeinträchtigung vasomotorischer Testleistungen	< 100	500
periphere Neuropathie		300 - 700
Störungen der Blutbildung		
EP erhöht	> 150	500
Hämatokrit/Hämoglobin erniedrigt	---	270
Anämie (Hämokrit < 35%)	> 200	800 - 1000
Andere		
subtile Nierenfunktionsstörungen	100	
Blutdruckanstieg	---	50 - 350
kleine Fehlbildungen (Häm- und Lymphangiome, Kryptorchismus) – Nabelschnurblut; nur bei Summation einzelner Anomalien	67	
Geburtsgewicht vermindert	---	120 - 130
Frühgeburt (< 37. SSW)	---	> 140
Störung des Vitamin-D-Metabolismus	150 - 200	---

Diese Grenzen gelten aber inzwischen als zum Teil überholt.

Schwellenwerte, deren Ableitung auf einem verminderten IQ oder Blutdruck-Veränderungen basieren würden, wären konservativer und werden als ausreichender Schutz auch vor allen diskutierten krebbsbedingten und nicht krebbsbedingten Wirkungen von Blei angesehen (EFSA, 2010a, Health Canada, 2019a).

3.2 Cadmium

Cadmium kommt natürlicherweise in der Erdkruste sowie Gesteinen und Böden vor und kann schlussendlich auch in den (Haus-)Staub sowie in die Nahrungskette gelangen. Als langfristige Folge des Bergbaus können die Böden ehemaliger Bergbauregionen vermehrt durch Schwermetalle und somit auch durch Cadmium belastet sein. Die Hauptexpositionsquellen für Cadmium stellen Lebensmittel und Zigarettenrauch dar, aber auch durch Kontakt mit verbrauchernahen Produkten (inkl. Spielzeug) oder belasteten Böden sowie (Haus-)Staub kann Cadmium aufgenommen werden. Da insbesondere Kinder bereits über die Nahrung die von der EFSA abgeleitete vorläufige tolerierbare wöchentliche Einnahmemenge (TWI: „tolerable weekly intake“) von 2,5 µg pro kg Körpergewicht überschreiten können, ist jegliche zusätzliche Exposition gegenüber Cadmium zu minimieren (EFSA, 2009). Zudem hat Cadmium eine lange biologische Halbwertszeit (zehn bis 30 Jahre), d.h. es braucht sehr lange, bis einmal aufgenommenes und in den Nieren und Leber eingelagertes Cadmium wieder ausgeschieden wird (Akkumulation).

Unter umweltmedizinischen Aspekten steht die nierentoxische Wirkung von Cadmium im Vordergrund, die nach langjähriger chronischer Cadmiumbelastung infolge der Anreicherung von Cadmium in den Nieren und bei Überschreitung bestimmter kritischer Konzentrationen auftreten können (EFSA, 2009; HBM-Kommission, 2011). Durch Schädigung des vorderen Hauptstücks des Nierenkanälchens (proximaler Tubulus) kommt es zu Nierenfunktionsstörungen.

Als Risikogruppen sind insbesondere folgende Personengruppen zu nennen:

- langjährige starke Raucher
- Personen, die über mehrere Jahre größere Mengen von Lebensmitteln mit erhöhten Cadmiumgehalten verzehrt haben
- Personen, die infolge von chronischem Calcium-, Eisen- oder Proteinmangel über längere Zeit eine erhöhte Cadmiumresorption im Magen-Darm-Trakt aufweisen (überwiegend Frauen)
- Personen, die über längere Zeit beruflich gegenüber Cadmium exponiert waren.

In den folgenden Unterkapiteln werden zunächst gesundheitliche Auswirkungen (toxikologische Endpunkte) beschrieben.

3.2.1 Nierentoxizität (Nephrotoxizität)

Der empfindlichste toxikologische Endpunkt von Cadmium ist die Nierentoxizität (Nephrotoxizität). Auf diesen Endpunkt beziehen sich sowohl die EFSA, der gemeinsame Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen bzw. Weltgesundheitsorganisation (JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO: World Health Organization; FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations) wie auch die HBM-Kommission (siehe Kapitel A.4.4.1).

Die durch Cadmium induzierten nephrotoxischen Effekte betreffen vorwiegend Funktionsstörungen und Zellschädigungen im Bereich des vorderen Hauptstücks des Nierenkanälchens (proximaler Tubulus) mit Folge einer Proteinurie, d.h. übermäßige Ausscheidung von Proteinen. Die bekanntesten Anzeichen einer beginnenden Nierenfunktionsstörung bestehen in einer verminderten Rückresorptionsfähigkeit des Tubulus. Bei den Funktionsstörungen handelt es sich um eine verminderte Resorption niedermolekularer Bestandteile des Primärharns und somit einer

erhöhten Ausscheidung. Charakteristisch ist das Auftreten von Proteinen mit geringem Molekulargewicht, wie α 1- oder β 2-Mikroglobulin neben weiteren Markern für Zellschädigung im Urin (siehe Tabelle 3.3 unten sowie Lauwery, 1993).

Tabelle 3.3: Charakteristische Nierenfunktionsparameter (nach: HBM-Kommission, 1998 / 2011) (in fett hervorgehoben: Die von der EFSA (2009) diskutierten Marker für den Tubulus)

Segmente funktioneller Untereinheiten der Niere (Nephron)	Parameter, Marker-Proteine
Glomerulum	Hochmolekulare Proteine (HMW) Fibronectin (FN) Immunglobin (IgG) Thromboxan B ₂ (TB ₂) Transferrin (TRF) 6-Keto-Prostaglandin _{2a} (6-Keto-PGF _{2a})
Proximaler Tubulus	Niedermolekulare Proteine (LMW) α1 - Mikroglobulin (α1 – M, A1M) β2 - Mikroglobulin (β2-M, B2M) Retinolbindendes Protein (RBP) Bürstensaumantigene HF5, BBA und BB50 c-Glutamyltransferase (c-CT) Alkalische Phosphatase (TNAP und IAP) Alanin-Aminopeptidase (AAP) N-Acetyl- β-D-Glucosaminidase (NAG)
Henlesche Schleife	Tamm-Horsefall-Glycoprotein (THG)
Distaler Tubulus	Kallikrein (Kalli)
Sammelrohr, Zellen des Nierenmarks	Prostaglandine E ₂ und F _{2a}

Allerdings sind Nierenfunktionsparameter nicht spezifisch für Cadmium, sondern können auch bei verschiedenen Nierenerkrankungen auftreten sowie durch andere Wirkstoffe hervorgerufen werden. So kann ein Abbau von β 2-Mikroglobulin bereits in der Blase auftreten. Zudem ist β 2-Mikroglobulin im sauren Urin instabil, weshalb der pH-Wert der Proben zu kontrollieren ist. Auch steigt die β 2-Mikroglobulin-Ausscheidung mit zunehmendem Alter (Roels, 1989) bzw. kann weiteren Einflüssen unterliegen (EFSA, 2009). Das Retinolbindende Protein ist zwar unabhängiger vom pH-Wert, jedoch (wie auch das α 1-Mikroglobulin) weniger empfindlich bzw. weniger spezifisch als Indikator für tubuläre Funktionsstörungen (Bernard, 1981; EFSA, 2009). Erhöhte Aktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase kann durch andere Effekte als Nierenschäden verursacht werden (Bernard, 1989), und nur die Aktivität seines membrangebundenen B-Isozyms ist ein Indikator für Zellverlust (EFSA, 2009). Eine ausführliche Zusammenstellung der diesbezüglichen Literatur möglicher Biomarker bietet die Stellungnahme der EFSA, 2009 (insbesondere Tabelle 32 bzw. Seite 73ff). Dieser Literatur ist auch Tabelle 3.4 nach Bernard, 2004, entnommen, zur Unterscheidung beginnender Nierenschäden bis zum irreversiblen Zelltod von Nierengewebe (Cadmium-Nephropathie).

Tabelle 3.4: Klinische Interpretation von β 2-Mikroglobulin (zitiert aus EFSA, 2009, gekürzt aus Bernard, 2004)

β 2-Mikroglobulin pro g Kreatinin	Klinische Interpretation
< 300	– innerhalb des Referenzbereiches
300 - 1 000	– Beginnende Tubulopathie (Erkrankung der Nierenkanälchen, d.h. Tubuli), möglicherweise reversibel nach Beendigung der Exposition oder als Vorläufer eines beschleunigten Abbaus der Filtrationsrate der Nierenkörper – erhöhte Inzidenz von Nierensteinen
1 000 - 10 000	– Irreversible Fehlfunktion des Tubulussystems der Nier (entubuläre Proteinurie), – glomeruläre Filtrationsrate ggf. im normalen Bereich
> 10 000	– Offene Cadmiumnephropathie (akute Tubulusnekrose) – in der Regel verringerte glomeruläre Filtrationsrate

Die EFSA leitet basierend auf Messungen des Biomarkers β 2-Mikroglobulin im Urin zum Nachweis einer tubulären Nierenschädigung eine vorläufige tolerierbare wöchentliche Einnahmemenge (TWI) von 2,5 μ g pro kg Körpergewicht ab (EFSA, 2009). Allerdings weist die EFSA darauf hin, dass bestimmte Gruppen wie Kinder bereits allein über die Nahrung regelmäßig den TWI-Wert überschreiten würden (EFSA, 2009). Mittels Modellrechnungen ist als kritische Menge 1 μ g Cadmium pro g Kreatin²² im Urin ermittelt worden, die mit der Ausbildung von Nierenschäden korreliert. Die HBM-Kommission, 2011, dagegen gibt einen Bereich von 1,5 – 5 μ g pro g Kreatinin als Schwellenbereich an, bei dessen Überschreitung normabweichende Werte diverser sensibler Nierenfunktionsparameter vermehrt auftreten. Die JECFA gibt eine kritische Konzentration im Urin von 5,24 μ g Cadmium pro g Kreatin an. Außerdem gibt JECFA aufgrund der langen Halbwertszeit von Cadmium eine vorläufige tolerierbare monatliche Einnahmemenge von 25 μ g pro kg Körpergewicht an (dies entspräche einem TWI von ca. 5,6 μ g pro kg Körpergewicht). EFSA nimmt ausführlich Stellung bezüglich der unterschiedlichen Ableitungen von JECFA und EFSA (EFSA, 2011a und 2011b).

3.2.2 Demineralisierung der Knochen (Mobilisierung von Calcium)

Erste Berichte einer chronischen Cadmiumvergiftung (auch mit tödlichem Ausgang) wurden in den 1950er Jahren aus Japan nach hohen umweltbedingten Expositionen gegenüber Cadmium berichtet (Itai-Itai-Krankheit). Dabei weist das Krankheitsbild neben Leber- und Nierenschädigungen und Blutarmut (Anämie) insbesondere auch Schmerzen in Rücken und Beinen sowie Knochenerweichungen und Spontanfrakturen auf (Järup, 1998).

Bereits eine geringe Cadmiumbelastung kann zu Calciumverlusten aus den Knochen und einer erhöhten Ausscheidung über die Nieren führen, weshalb das Risiko einer Demineralisierung der Knochen und Entwicklung einer Abnahme der Knochendichte (Osteoporose) erhöht sein kann. EFSA, 2009, bietet eine umfassende Übersicht verfügbarer epidemiologischer Studien, welche den diskutierten Zusammenhang umweltbedingter Cadmiumexpositionen und resultierender Knocheneffekte darstellt:

²² zur Konzentrationsangabe vgl. Kapitel 4.2.5

Staessen, 1999, untersucht an den Daten einer belgischen prospektiven Kohortenstudie, ob bei erhöhten Cadmiumkonzentrationen im Urin und der damit einhergehenden Demineralisierung des Skeletts sich empirisch eine erhöhte Knochenbrüchigkeit bzw. ein erhöhtes Risiko für Frakturen nachweisen lässt. Für Frauen konnte ein entsprechender Zusammenhang aufgezeigt werden, bei Männern wurden nicht-signifikante Größenverluste bei erhöhten Cadmiumkonzentrationen beobachtet.

Diese Beobachtung wird gestützt durch eine schwedische Analyse von Alfvén, 2000 und 2004, mit Angabe einer Verdoppelung des Risikos an Osteoporose bzw. an Knochenfrakturen zu erkranken bei einer Cadmiumkonzentration im Urin von 0,5 – 3 µg Cadmium pro g Kreatinin.

Gallagher, 2008, berichtet unter Verwendung von NHANES-Daten der Jahre 1988 – 1994 sowie 1999 - 2004 über ein erhöhtes Risiko an Osteoporose in der Hüfte zu erkranken für Frauen von 50 Jahren und älter bei Cadmiumkonzentrationen im Urin von mehr als 0,50 µg pro g Kreatinin (nach multivariater Anpassung an Faktoren wie Alter, Ethnie, Einkommen, Rauchen und Untergewicht).

Neuere schwedische und belgische Studien geben Hinweise auf Auswirkungen bereits geringer Cadmiumbelastungen auf die Knochendichte (Akesson, 2006; Schutte, 2008).

Auch in Abwesenheit von Cadmium-induzierter Nierenfunktionsstörung, scheint Cadmium Knochenmineralien aus dem Skelettgewebe zu mobilisieren, verstärkt insbesondere nach den Wechseljahren. Dabei ist die potenzielle Wechselwirkung zwischen den nachteiligen Auswirkungen auf Knochen bzw. Nieren zu berücksichtigen, d.h. neben einer direkten Wirkung auf die Knochen wäre ein über die Nieren vermittelter Effekt ebenfalls plausibel (EFSA, 2009, mit Verweis auf Wang, 2003; Jin, 2004; EC, 2008).

Nach Auswertung aller Studien gibt EFSA, 2009, als möglichen Schwellenwert für Auswirkungen auf die Knochen eine Konzentration von Cadmium im Urin mit 0,5 µg Cadmium pro g Kreatinin an, d.h. ähnlich dem Bereich erwarteter Effekte auf die Nieren bei einer Konzentration von 1 µg Cadmium pro g Kreatin (siehe Kapitel 3.2.1).

3.2.3 Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem & Diabetes

Everett und Frithsen, 2008, diskutierten einen Zusammenhang zwischen Urinkonzentrationen von Cadmium und Herzinfarkt, und Schutte, 2008, berichtete von einer Korrelation zwischen der Cadmiumausscheidung im Urin mit physiologischen Veränderungen von Indikatoren der kardiovaskulären Funktion (z.B. arterieller Pulsdruck). Dennoch kamen die Europäische Kommission sowie EFSA zu dem Schluss, dass Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System (kardiovaskuläre Effekte) bei niedrigen Expositionen wie über Nahrungsmittel unwahrscheinlich sind und kardiovaskuläre Effekte kein empfindlicher Endpunktindikator für Cadmiumbelastungen darstellen (EC, 2008; EFSA, 2009).

In diversen darauffolgenden Studien (s. Review von Satarug, 2010) ist dagegen ein empirischer Zusammenhang zwischen Cadmium (im Blut und / oder Urin) sowie Herz-Kreislauf-erkrankungen gefunden worden, speziell auch zur Entwicklung einer Atherosklerose (Ablagerung von Fett und weiteren Stoffen in den Blutgefäßen). In einer Meta-Analyse von Kohortenstudien zur Mortalität zeigte sich über verschiedene Studien ein konsistenter Zusammenhang zwischen Cadmium und der kardiovaskulären Mortalität (Tellez-Plaza, 2012; Larsson 2016; Lanphear, 2018). Auch für inzidente (neu erkrankte) Herz-Kreislauf-Ereignisse konnten im Rahmen einer amerikanischen Kohortenstudie Effekte, die über diverse Subgruppenanalysen stabil waren, aufgezeigt werden (Tellez-Plaza, 2013). Die Effekte zeigten sich bereits bei geringen Cadmiumkonzentrationen, die für Studien in einer nicht besonders exponierten „Normalbevölkerung“ typisch sind. Auch in einer

aktuellen Untersuchung mehrerer Querschnitts- bzw. Kohortenstudien (Meta-Analyse) von Tinkov, 2018, zeigten erhöhte Cadmiumkonzentrationen im Urin eine erhöhte Mortalität für koronare Herzkrankheiten oder kardiovaskuläre Erkrankungen. In der Regel galten diese Ergebnisse auch für die Gruppe der Nichtraucher bzw. Personen, welche niemals aktiv geraucht hatten.

In einer jüngeren Publikation von Gao, 2018, zeigten sich deutliche Hinweise für die Nierenfunktion als modifizierender Faktor für den Zusammenhang zwischen der Cadmiumkonzentration im Urin und der Herzkreislaufmortalität. Die Autoren schlussfolgern, dass der Einfluss von Cadmium auf die Herzkreislaufmortalität unterschätzt werden könnte, wenn die Nierenfunktion bei den Auswertungen nicht entsprechend berücksichtigt wird.

Die scheinbar inkonsistenten Ergebnisse zu Cadmium und kardiovaskulären Erkrankungen könnten damit erklärt werden, dass in früheren Analysen wesentliche modifizierende Faktoren oder Confounder nicht berücksichtigt worden waren. Auch könnten die zum Teil scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse zu Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem auch dadurch mitbedingt sein, dass Cadmium diabetesinduzierte Wirkungen auf die Niere verstärken kann (HBM-Kommission, 2011; Satarug, 2010; Buchet, 1990; Åkesson, 2005; Chen, 2006, Schwartz, 2003).

3.2.4 Reproduktivität und Auswirkungen auf Neugeborene

Cadmium als Schwermetall soll negative Auswirkungen auf Parameter der männlichen Reproduktivität, insbesondere der Spermienqualität, haben. Diese gelte nach einem Review von Wirth, 2010, nicht nur bei hohen, sondern bereits bei geringfügig erhöhten Konzentrationen. Gemäß dem Review von Caserta, 2013 sind unter anderem folgende Effekte bei einer Cadmiumexposition auf die Reproduktivität bzw. Auswirkungen auf Föten und Neugeborene beobachtet worden:

- Reproduktive Effekte:
 - Schwankungen in der Spermienqualität
 - Abnehmende sexuelle Potenz
 - Produktion von Progesteronen und gonadale Genese von Steroiden
- Fötale Effekte:
 - Eingeschränktes Wachstum im Utero
- Neonatale Effekte:
 - Reduzierter Intelligenzquotient
 - Geringes Geburtsgewicht und geringe Größe für das Gestationsalter
 - Verringerte neonatale Körperlänge
 - Verringerter APGAR-Score (vgl. Kapitel 5.5)

Allerdings fehlt bei vielen der in diesen Reviews angeführten Studien die Kontrolle des Rauchstatus bei den statistischen Analysen, oder aber der Effekt von Cadmium verschwindet, sobald der Rauchstatus kontrolliert wird. Auch EFSA, 2009, verweist auf weitere Studien mit Bezug zur Reproduktionstoxizität mit Effekten wie Frühgeburten oder vermindertem Geburtsgewicht. Allerdings konnte der Beitrag von Cadmium aufgrund des Vorhandenseins einer Vielzahl von Expositionsquellen bzw. weiteren Stoffen nicht bestimmt werden.

Entsprechend muss die Studienlage noch als zu gering beurteilt werden: Zu wenig Studien kontrollieren mögliche Confounder oder basieren auf einer genügend großen Studienpopulation, um Effekte sicher nachweisen zu können.

3.2.5 Endokrine Effekte

Cadmium löst in Zellkulturtests (in-vitro) östrogene Reaktionen aus sowie in Tierstudien Effekte bei der Biosynthese von Steroidhormonen oder in der Gebärmutterschleimhaut (Höfer, 2009; Takiguchi, 2006; Zhang, 2008; Liu, 2008). Iavicoli, 2009, diskutiert einen Einfluss auf den Hormonhaushalt (endokrine Effekte) bei Tieren und Menschen und Baccarelli, 2009, verweist auf Hinweise, dass Wirkungen auch im Niedrigdosisbereich durch molekulare (epigenetische) Mechanismen verursacht werden könnten. Hieraus resultierende mögliche kanzerogene Wirkungen werden im folgenden Kapitel 3.2.6 beschrieben.

3.2.6 Kanzerogenität

Von der IARC ist Cadmium 1993 mit Bezug zu Lungenkrebs in die Gruppe 1 als Humankanzerogen eingestuft worden (IARC, 1993). Darüber hinaus gilt Cadmium nach IARC als wahrscheinlich kanzerogen für Niere- und Prostata und vereinzelt gibt es Hinweise auf weitere Krebsdiagnosen, für die eine Cadmium-Exposition als Risikofaktor gelten könnte, insbesondere zu Brustkrebs (IARC 2012; vgl. Tabelle 4.3 und siehe Kapitel 3.2.5). Entsprechend wurden Cadmium und seine anorganischen Verbindungen (in Form atembare Stäube/Aerosole) auch von der „Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft“ (MAK-Kommission) 2003 in die Kategorie 1 (krebserzeugend am Menschen) eingestuft (DFG, 2003). Seit 2008 sind Cadmiumverbindungen in der Europäischen Union als möglicherweise krebserzeugend eingestuft (Kategorie 1B nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008, Annex VI (EU, 2008)) und folglich auch 2013 in der Liste der besonders besorgniserregenden Stoffe gemäß Artikel 59 Absatz 10 dieser Verordnung aufgenommen worden (ECHA, 2013).

2011 hat die HBM-Kommission zuletzt eine Aktualisierung ihrer Stoffmonografie zu Cadmium publiziert, da unter anderem eine steigende Anzahl von Studien auf erhöhte Krebsrisiken bereits bei niedrigen Expositionskonzentrationen hinwies. Analog der Bewertung der EFSA, 2009, basiert die Ableitung der HBM-Kommission jedoch auf die Nieren ausübende (nephrotoxischen) Wirkungen als sensibelsten Endpunkt der oralen Aufnahme. Die kanzerogenen Wirkungen von inhalierten Cadmiumverbindungen wurden somit bei der Ableitung von HBM-Werten nicht berücksichtigt (vgl. Kapitel A.4.4.1)..

3.2.6.1 Lungenkrebs

In der IARC-Monographie (IARC, 2012) sind mit einer Ausnahme nur arbeitsplatzbezogene epidemiologische Studien aufgeführt, die ein Lungenkrebsrisiko für entsprechende Arbeitsplätze mit Cadmium-Exposition belegen.

In der umweltbezogenen belgischen CadmiBel-Studie ist ab 1985 die Krebsinzidenz von Bewohnern in der wohnlichen Nähe zu drei Zinkhütten über 20 Jahre analysiert worden (Buchet, 1990). Eine Cadmiumexposition wurde über die Cadmiumkonzentration in Blut und im Urin geschätzt wie auch über die Konzentration im Gartenboden. Für die am stärksten belasteten Anwohner zeigte sich im Vergleich zu gering exponierten Anwohnern eine höhere Wahrscheinlichkeit in einem bestimmten Zeitraum an Lungenkrebs zu erkranken (höheres „Hazard-Verhältnis“). Dieser Zusammenhang zeigte sich aber nur bei der Cadmiumkonzentration im Urin, nicht im Blut (Nawrot, 2008). Bedingt durch das Studiendesign als prospektive Kohortenstudie sind aber insgesamt nur wenige Lungenkrebsfälle (Im Zeitraum bis 2007: insgesamt 17 Fälle) beobachtet worden (Nawrot, 2008).

Bei der Interpretation von Cadmium als möglicher Risikofaktor auch im Niedrigdosisbereich ist zu berücksichtigen, dass Cadmium auch beim Rauchen aufgenommen wird. Insofern ist das Rauchverhalten des Untersuchungskollektivs bei den Auswertungen als Confounder zu berücksichtigen.

3.2.6.2 Prostatakrebs

EFSA, 2009, schlussfolgert, dass in Bezug auf Prostatakrebs die bisherigen Nachweise in Studien als nicht überzeugend zu werten sind, jedoch eingeschränkt auf eine Wirkung hindeuten (EFSA, 2009 mit Bezug auf Verougstraete, 2003; Sahmoun, 2005; Huff, 2007). Des Weiteren verweist EFSA auf eine Fall-Kontroll-Studie aus Italien, bei der Fälle wie Kontrollen stationäre Patienten waren und die Cadmiumkonzentration anhand von Zehennägeln bestimmt worden war. Hier zeigte sich ein geringfügig erhöhtes Risiko zwischen Cadmiumkonzentration und Prostatakrebs (Vinceti, 2007).

IARC, 2012, führt aus, dass diverse arbeitsplatzbezogene Studien keine konsistente Risikoerhöhung für Prostatakrebs durch eine Cadmiumexposition haben nachweisen können. Gleichwohl benennt auch IARC die Fall-Kontrollstudie von Vinceti aus 2007. Auch zeigte sich in Japan eine erhöhte Prostata-Mortalität in der Bevölkerung in Gebieten mit einer erhöhten Cadmiumbelastung in der Luft (Shigematsu, 1982; Arisawa, 2001 und 2007).

Im Rahmen einer ökologischen Studie aus Großbritannien von Elliott, 2010, bei der eine durch Zinkbergbau belastete Gemeinde, Shipham, mit einer unbelasteten Gemeinde verglichen wurde, war die Mortalität an einem Prostatakarzinom erhöht (standardisiertes Mortalitätsverhältnis größer als zwei). Gleichwohl sind diese Ergebnisse nicht sehr belastbar, da diverse Erkrankungen betrachtet wurden („multiples Testen“) und die Fallzahlen eher gering waren. Zudem konnte eine parallel durchgeführte kleinere Kohortenstudie keine Effekte aufzeigen, weswegen die Autoren auch zusammenfassten, dass keine klare Evidenz für Gesundheitseffekte auf Grund der möglichen Cadmiumexposition in Shipham gefunden wurde.

Neuere Studien zeigten zwar weiterhin vereinzelt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko, das sich aber über andere Faktoren erklären lässt oder aber nur gering ausgeprägt war:

Julin, 2012, berichtete in einer schwedischen Kohortenstudie über eine positive Assoziation von Prostata-Krebs und Cadmiumaufnahme über die Nahrung (fragebogenbasierte Schätzung).

Cheung, 2014, zeigte auf Basis von Daten zur Cadmiumurinkonzentration aus dem NHANES (1988 – 1994), dass sich in einer univariaten Auswertung zwar ein Zusammenhang zwischen der Mortalität an einem Prostatakarzinom und höheren Cadmiumkonzentrationen zeige, aber bereits in einer multivariaten Analyse, bei der beispielsweise auch das Alter sowie das Körpergewicht der Teilnehmer mitberücksichtigt wurden, ließ sich dieser vermeidliche Effekt nicht mehr feststellen.

In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie bei Männern zum Risiko einer Cadmiumaufnahme über die Nahrung aus Dänemark (Eriksen, 2015) konnte kein Zusammenhang mit Prostatakrebs gefunden werden.

3.2.6.3 Brustkrebs

Die diskutierten Wirkungen von Cadmium auf den Hormonhaushalt wurden in Kapitel 3.2.5 dargestellt. Hierauf beziehen sich Erklärungsansätze für Cadmiumexpositionen im Zusammenhang mit hormonbezogenen Krebserkrankungen wie Brustkrebs – dabei durchaus auch in moderaten Konzentrationen (Eriksen, 2017).

Eine finnische Fall-Kontroll-Studie mit jedoch geringer Fallzahl (43 Fälle und 32 Kontrollen) ergab erhöhte Cadmiumkonzentrationen in Gewebeproben von Brustfett bei Brustkrebspatientinnen und deutete auf eine Korrelation der Wirkung auf Östrogenrezeptoren hin (Antila, 1996).

Auch diverse nachfolgende Fall-Kontroll-Studien (z. B. McElroy, 2006; Gallagher, 2010) konnten einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Brustkrebsfällen und erhöhten Cadmiumkonzentrationen im Urin finden. In einer nachgeschalteten Analyse von McElroy, 2008, wurden die Daten der Frauen ausgeschlossen, die nonsteroidale Aromatasehemmer einnahmen (Arzneimittel z.B. verwendet bei Behandlung des Mammakarzinoms in der Postmenopause). In diesem reduzierten Datensatz war der Zusammenhang zwischen der Cadmiumkonzentration im Urin und Brustkrebs deutlich abgeschwächt und statistisch nicht mehr signifikant.

In einer Meta-Studie zu Cadmiumkonzentration im Urin und Brustkrebs über Studien der vorangegangenen 10 Jahre deutete sich eine Assoziation bereits geringer Cadmiumbelastungen im Urin mit einer erhöhten Brustkrebsmortalität an, doch waren die Ergebnisse inkonsistent (Larsson, 2015). Die Notwendigkeit, dass groß angelegte Kohortenstudien diesen vor allem aus Querschnittsbetrachtungen abgeleiteten Zusammenhang zwischen Cadmiumbelastung und Brustkrebs aufzugreifen, wurde betont.

Tatsächlich konnten jüngere Kohortenstudien den in mehreren Fall-Kontroll-Studien gefundenen Zusammenhang jedoch nicht finden. In zwei großen Kohortenstudien aus den USA bzw. aus Dänemark, bei denen Cadmium über die Urinkonzentration quantifiziert worden war, konnten in der Folge keine vermehrten Brustkrebserkrankungen bei Frauen mit höheren Cadmiumkonzentrationen nachgewiesen werden (Eriksen, 2017; Adams, 2016). In einer aktuellen Publikation (Gaudet, 2019) werden Ergebnisse von drei weiteren in Kohortenstudien eingebetteten Fall-Kontroll-Studien, bei denen somit die Cadmiumkonzentration zu Beginn der Beobachtung der Kohorte bestimmt worden war, berichtet, die ebenfalls keinen positiven Zusammenhang zwischen der Cadmiumkonzentration und Brustkrebs nachweisen konnten; tatsächlich fand sich sogar bei zwei der drei Studien eine negative Assoziation, d.h. höhere Cadmiumwerte waren mit einem geringeren Risiko für eine spätere Brustkrebserkrankung assoziiert.

Die einfachste Erklärung für diese anscheinend widersprüchlichen Ergebnisse bei Fall-Kontroll-Studien einerseits bzw. bei Kohortenstudien andererseits ist die, dass nicht etwa Cadmium ein Risiko für eine Brustkrebserkrankung sei, sondern umgekehrt, dass Brustkrebs tendenziell zu erhöhten Cadmiumkonzentrationen führt (Eriksen, 2017; Adams, 2016). In einer Fall-Kontroll-Studie, bei der die Cadmiumkonzentration erst nach der Diagnosestellung bestimmt wird, kann schließlich eine „umgekehrte“ zeitliche Reihenfolge zwischen mutmaßlicher Exposition und Erkrankung nicht erkannt werden, wohl aber bei einer Kohortenbetrachtung.

Auch in den Monografien des IARC (s. Tabelle 4.3) wird Cadmium nicht als Risiko für Brustkrebs gelistet.

3.2.6.4 Sonstige diskutierte Krebserkrankungsformen

Eine Übersicht zu Hinweisen auf Einfluss von Cadmium bei der Entstehung anderer Krebsarten wie Hoden-, Blasen-, Bauchspeicheldrüsen- sowie Gallenblasenkrebs gibt Huff, 2007.

EFSA, 2009, verweist auf Hinweise der Assoziationen von Cadmiumbelastungen mit Nierenkrebs, gibt allerdings an, dass die einzelnen Expositionsquellen inkl. Rauchen nicht differenziert wurden (Il'yasova, 2005). IARC, 2012, berichtet, dass sich in zwei Kohortenstudien keine Evidenz für eine Risikoerhöhung von Cadmium für das Entstehen von Nierenkrebs zeigten; allerdings gäbe es Hinweise auf eine Risikoerhöhung bei hoher Cadmiumbelastung aus mehreren Fall-Kontroll-Studien (Pesch, 2000; Hu, 2002; Brüning, 2003).

Des Weiteren wird von einigen Studien berichtet, die einen Zusammenhang zu Blasenkrebs aufgezeigt haben, unter anderem eine in 2007 veröffentlichte belgische Fall-Kontroll-Studie von Kellen, 2007 (172 Fälle und 359 Kontrollen): Personen innerhalb der Gruppe des höchsten Cadmium-Tertils hatten ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Referenzgruppe (Kellen, 2007).

In einer bevölkerungsbezogenen prospektiven Kohorte unter schwedischen Frauen nach der Menopause wurde der Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Cadmium über die Nahrung mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutter Schleimhautkrebs assoziiert (Åkesson, 2008). Allerdings sind die genauen Mechanismen sowie Effekte noch genauer zu untersuchen.

3.2.7 Expositionsquellen

Für die Bevölkerung sind die Hauptexpositionsquellen für Cadmiumverbindungen Lebensmittel (insbesondere Getreide und Gemüse) und Zigarettenrauch. In der nicht rauchenden Allgemeinbevölkerung machen Lebensmittel ungefähr 90 % der Cadmiumbelastung aus (UNEP, 2010; WHO, 2007), weniger als 10 % wird über die Umgebungsluft und Trinkwasser aufgenommen (Vahter, 1991; Olsson, 2002). Somit sind Cadmiumaufnahmen über Luft und Boden oder Staubingestion in der Regel von geringer Bedeutung. Tabelle 3.5 nach EFSA, 2009, stellt die Anteile unterschiedlicher Expositionswege und -konzentrationen dar, welche zur wöchentlichen Cadmiumaufnahme beitragen.

Tabelle 3.5: Übersicht der Beiträge der einzelnen Expositionswege zur Cadmiumbelastung (nach EFSA, 2009)

	Expositionsquelle	Expositions-weg	Innere Cadmiumbelastung (µg pro kg Körpergewicht pro Woche)	
			Erwachsene	Kinder
Lebensmittel	Mittelwert	Oral	1,89 - 2,96	2,56 - 3,46
	Hochverzehrer	Oral	2,54 - 3,91	5,49
	In industriellen Gebieten	Oral	3,3 - 5,8 ^{a)}	4,6 ^{a)}
	Extremverzehrer	Oral	2,87 - 4,64	
	Vegetarier	Oral	5,47	
Andere	Hausstaub	Oral	0,076	0,607
	Luft	Inhalation	0,0024	0,0033 ^{b)}
	Rauchen	Inhalation	0,35 - 0,70	-

a) geschätzt mit einem Faktor von 1,86-facher durchschnittlicher Exposition, abgeleitet von (Vromman et al., 2008)

b) unter der Annahme eines täglichen Inhalationsvolumens von 7 m³ und eines Körpergewichts von 15 kg

EFSA, 2012, schätzt als Gesamtmittelwert für alle Altersgruppen eine lebenslange Exposition der europäischen Bevölkerung über die Nahrung auf ca. 2,04 µg pro kg Körpergewicht pro Woche, somit unterhalb des TWI von 2,5 µg pro kg Körpergewicht pro Woche (EFSA, 2012). Es wird allerdings auch angemerkt, dass Hochverzehrer sowie Vegetarier eine wesentlich höhere Cadmiumaufnahme hätten. Kleinkinder erreichen einen Wert von 4,85 µg pro kg Körpergewicht pro Woche, so dass der TWI allein über die Nahrungsaufnahme bereits regelmäßig überschritten werden könne (EFSA, 2009 und 2012).

Weitere Expositionsquellen kann die Verwendung cadmiumhaltiger Keramikgefäße in Kontakt mit Lebensmitteln oder verbrauchernahen Produkte sein. Für Kinder sind verschluckbare Spielzeugteile, aus denen im sauren Milieu des Magens Cadmium (z.B. aus den Farben) freigesetzt werden kann (BfR, 2009), zu berücksichtigen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung, 2009, gibt

an, dass bei Einhaltung der Migrationsgrenzwerte entsprechend der Richtlinie 2009/48/EG (EU, 2009) für Spielzeug sich eine summarische maximale orale Cadmiumaufnahme von 0,6 µg pro Tag ergeben könne, was zu einer (neben der Nahrung weiteren) Ausschöpfung von etwa 20 % des TWI führen würde.

EFSA, 2009, gibt an, dass für Rauchinnen und Raucher bei einem Konsum von 20 – 40 Zigaretten pro Tag im Vergleich zu Nichtraucherinnen und Nichtrauchern die Cadmiumbelastung 15 % – 30 % höher ist und Raucher durchschnittlich eine doppelt so hohe Cadmiumkonzentration als innere Körperbelastung aufweisen (ATSDR, 2012; EFSA, 2009). Die erhöhte Cadmiumaufnahme durch das Rauchen zeigt sich auch in den Konzentrationswerten der amerikanischen Bevölkerung: So betrug das geometrische Mittel bei Raucherinnen in einer amerikanischen Querschnittsstudie 0,43 µg pro g Kreatinin gegenüber 0,30 µg pro g Kreatinin bei Nichtraucherinnen (Adams, 2011). Eine jüngere Studie (Adams, 2014) zeigte anhand von Daten des NHANES-Surveys²³ ebenfalls deutlich erhöhte Werte von ca. 15 % bei Raucherinnen und Rauchern.

Hogervorst, 2007, untersuchte in einer umweltepidemiologischen Studie in Belgien den Zusammenhang der inneren Körperbelastung mit Eintrag von Cadmium über angebautes Gemüse bzw. Metallbeladungsraten im Hausstaub. Als Ergebnis waren die Beladungen im Hausstaub sowie angebautem Gemüse als auch Blut- und Urinkonzentrationen signifikant höher bei erwachsenen Bewohnern eines Gebiets mit erhöhter Cadmiumkonzentration im Boden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; allerdings führte eine zweifache Erhöhung der Metallbeladungsraten im Hausstaub lediglich zu einer Erhöhung der Blut- bzw. Urinkonzentrationen von 2 – 3 % (Hogervorst, 2007). Nicht zu unterschätzen ist diese Expositionsquelle jedoch für Kinder (siehe auch EFSA, 2009).

Ohnehin zeigen sich in Studien nur schwache Assoziationen von der über Verzehrsfragebögen geschätzten Cadmiumaufnahme und Cadmiumkonzentrationen im Urin (Vacchi-Suzzi, 2015). Diese dänische Kohortenstudie bei postmenopausalen Frauen fand nur vereinzelte geringe Effekte bei aufgenommenen Nahrungsmitteln, beispielsweise bei Soja, jedoch sind diese „Nahrungsmittelleffekte“ nicht stabil, da sie im Rahmen der Optimierung eines Anpassungsmodells für die Cadmiumkonzentration identifiziert wurden. Entscheidender ist, dass einerseits nur geringe Assoziation zwischen der geschätzten Cadmiumaufnahme über die Nahrung und den gemessenen Cadmiumkonzentrationen im Urin festgestellt wurden und dass andererseits die dominanten Einflussfaktoren der Rauchstatus der Frauen und die damit im Zusammenhang stehende Variablen wie z. B. die Anzahl der konsumierten Zigaretten waren.

3.2.8 Metabolismus und Toxikokinetik

3.2.8.1 Absorption in den Körper

Neben der zugeführten Cadmiumkonzentration über die Exposition (siehe Kapitel 3.2.7) ist für die resultierende innere Belastungskonzentration im Körper auch die Absorption (d.h. Aufnahme von Cadmium in den Körper) entscheidend. Tierdaten weisen auf eine hohe Cadmiumaufnahme über die Atemwege von 7 % - 50 % hin (Friberg, 1974; Boisset, 1978; Nordberg, 1985).

Dagegen wird Cadmium nach oraler Aufnahme nur in geringen Mengen aus dem Darm mit durchschnittlich 5 % absorbiert (IPCS, 1992; Morgan und Sherlock, 1984; Newton et al., 1984). Je nach Zusammensetzung der Nahrung und Versorgungszustand des Menschen können sich

²³ <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>

jedoch individuelle Schwankungen im Bereich von 1 % bis 20 % ergeben (IPCS, 1992). Schließlich erhöhen mehrere Faktoren die Absorption - beispielsweise Eisenmangel, eine geringe Aufnahme von Vitamin D sowie der Anteil an Spurenelementen wie z.B. Zink, Eisen und Kalzium, die mit Cadmium um die Absorption konkurrieren (Reeves, 2008; Godt, 2006; Flanagan, 1979). Außerdem beeinflusst das Geschlecht die Aufnahme: Im Allgemeinen haben Frauen eine höhere Körperbelastung mit Cadmium bedingt durch eine höhere gastrointestinale Absorption von Cadmium bei wenig gespeichertem Eisen, was typisch für Frauen im gebärfähigem Alter ist (Larsson, 2016; Kippler, 2007). Auch eine Studie an Zwillingen bestätigt einen genetischen Einfluss auf Cadmiumkonzentrationen im Blut bei Frauen im Vergleich zu Männern (Bjorkman, 2000). Unterschiede werden nach den Wechseljahren jedoch weniger offensichtlich, vermutlich aufgrund eines besseren Eisenstatus bei Frauen (Baecklund, 1999). Daher schätzt EFSA, 2009, die Absorption der oralen Cadmiumaufnahme auf etwa 5 % bei Männern und 10 % bei Frauen, ergänzt jedoch, dass die Absorption bei Neugeborenen und Säuglingen vermutlich höher liegt als bei Erwachsenen.

Von den im Blut oder im Urin gemessenen Cadmiumkonzentrationen kann nicht auf die Expositionsquelle bzw. Expositionsweg geschlossen werden. Es lässt sich aber festhalten, dass mithin bei einer oralen Aufnahme (z.B. über Nahrungsmittel oder Hausstaub) ein Mehrfaches an Cadmium gegenüber dem Luftweg aufgenommen werden müsste, um zu einer vergleichbaren inneren Cadmiumbelastung im Körper zu gelangen.

3.2.8.2 Verteilung, Transport, Metabolismus und Ausscheidung im Körper

Die Verteilung von Cadmium im Körper von Tieren nach oraler Exposition zeigt die höchste Akkumulation in der Leber und Nieren (Kotsonis, 1978). Bei Autopsien von Menschen (ohne bekannte zusätzliche Cadmiumquelle) sind etwa 50 % der Körperbelastung in den Nieren und 15 % in der Leber und nur ein relativ kleiner Teil in den Knochen gefunden worden (Christoffersen, 1988; Nordberg, 2007, WHO /UNEP, 2010).

Cadmium wird im Körper nicht metabolisiert, kann jedoch anionische Gruppen in Proteinen wie Albumin oder Metallothioneine binden (Nordberg, 1985; Roberts und Clark, 1988; ASTDR, 2012).

Einmal aufgenommenes Cadmium wird nur langsam wieder ausgeschieden, was aufgrund einer langen biologischen Halbwertszeit bis zu Jahrzehnte andauern kann. Nordberg, 1985, berechnete aus einem kinetischen Modell Halbwertszeiten für die menschliche Niere von 6 bis 38 Jahren und für die Leber von 4 bis 19 Jahren. EFSA, 2009, sowie JECFA, 2011, stellen unterschiedliche Modellierungsansätze zur Ermittlung der Halbwertszeit dar und nutzen zur Risikobewertung 12 - 15 Jahre. Bei exponierten Personen mit Nierenschäden, nimmt dagegen die Ausscheidung von Cadmium zu (d.h. die Halbwertszeit sinkt) (IPCS, 1992). Die Halbwertszeit von Cadmium im Blut zeigt eine schnelle Komponente von 3 bis 4 Monaten und eine langsame Komponente von etwa 10 Jahren (Järup, 1983).

3.2.9 Quantifizierung der inneren Belastung, Referenzwerte & mögliche Gesundheitsindikatoren

Die innere Cadmiumbelastung kann sowohl im Urin²⁴ sowie im Blut bestimmt werden. Die Cadmiumkonzentration im Urin (idealerweise ermittelt über 24h-Urin) ist mit der inneren

²⁴ Unterschiedliche Konzentrationsangaben von Cadmium im Urin sind nebeneinander gebräuchlich: Entweder wird auf die Flüssigkeitsmenge ($\mu\text{g/l}$) oder auf die Masse des Kreatinins im Urin bezogen ($\mu\text{g/g}$).

Cadmiumkörperlast assoziiert und kann daher als Indikator einer chronischen, kumulativen Langzeitbelastung angesehen werden (Cadmiumdepot bzw. einhergehende frühe Tubulus-schädigung in der Niere) (EFSA, 2009; WHO /UNEP, 2010; ATSDR, 2012; HBM-Kommission, 1998). Demgegenüber spiegelt die Konzentration im Blut tendenziell eher akute Belastungssituationen wieder (Adams, 2014).

Wie beschrieben, ist zudem eine kontinuierliche Aufnahme über das Rauchen sowie der Einfluss des Geschlechts zu berücksichtigen. Außerdem führt die lange Verweilzeit im Körper zu einem starken altersabhängigen Anstieg der Cadmiumkonzentration im Urin, welcher bei Rauchern noch stärker ausgeprägt ist.

Als Marker für mögliche Gesundheitsindikatoren bei einer umweltepidemiologischen Untersuchung könnten charakteristische Nierenfunktionsparameter herangezogen werden (siehe z.B. Tabelle 3.3 und Tabelle 3.4). Zudem war nach Tinkov, 2018, eine erhöhte Cadmiumbelastung mit höheren Werten an Cholesterin sowie Veränderungen im Profil der cholesterinreichen Lipoproteine assoziiert. Sun, 2017, haben zudem die Assoziation von Cadmiumkonzentrationen im Blut und einer Erhöhung des Harnsäurespiegels (Hyperurikämie) bei chinesischen Erwachsenen beschrieben, wobei eine positive Assoziation nur bei Männern identifiziert werden konnte.

Als Referenzwerte sind verfügbar die Angaben der HBM-Kommission, 2011:

Tabelle 3.6: Veröffentlichte HBM-Referenzwerte für Cadmium der HBM-Kommission (in Klammern: Jahrgang der Veröffentlichungen)

Untersuchungs-medium	Personengruppe	Bezugsjahr	Datenquelle	HBM-Referenzwert
Morgenerin	Kinder (3 bis 14 Jahre)	2003-2006	GERES III	0,2 µg/l
	Erwachsene Nichtraucher (18 bis 69 Jahre)	1997-1999	Bundes-Umwelt-Survey	0,8 µg/l
Vollblut	Kinder (3 bis 14 Jahre)	2003-2006	GERES III	< 0,3 µg/l
	Erwachsene Nichtraucher (18 bis 69 Jahre)	1997-1999	Bundes-Umwelt-Survey	1,0 µg/l

Dabei liegen die Referenzwerte der HBM-Kommission etwas niedriger als die Werte des 95. Perzentil eines Surveys in den Vereinigten Staaten für 1999 – 2000 (NHANES, CDC, 2019²⁵), allerdings erfolgte hier keine Einschränkung auf Nicht-Raucherinnen und –Raucher (vgl. Tabelle 3.7). Anhand der US-amerikanischen Werte lässt sich aber ein leichter Konzentrationsabfall über die Jahre von 1999 bis 2016 ablesen. Diese Tendenz dürfte auch für Deutschland gelten, so dass aktuelle Referenzwerte ggf. niedriger als die von der HBM-Kommission angegebenen Werte sein könnten.

Allerdings wird die Kreatininausscheidung durch die Muskelmasse und Fleischaufnahme beeinflusst, was bei Vergleichen von Urinwerten berücksichtigt werden muss, die als Funktion des Kreatinins zwischen Geschlecht und Population ausgedrückt werden (Suwazono, 2005).

²⁵ Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2019-508.pdf

Tabelle 3.7: Verteilungsparameter (geometrisches Mittel; 95. Perzentil) der Cadmiumkonzentration in Blut und Urin in den USA (CDC, 2019)

NHANES	Cd in Blut ($\mu\text{g Cd} / \text{l Blut}$)		Cd im Urin ($\mu\text{g Cd} / \text{l Urin}$)	
	GM	95. Perzentil	GM	95. Perzentil
1999 – 2000	0,41	1,40	0,19	1,20
2001 – 2002	*	1,40	0,21	1,20
2003 – 2004	0,30	1,60	0,21	1,15
2005 – 2006	0,31	1,53	0,19	1,05
2007 – 2008	0,32	1,52	0,19	1,00
2009 – 2010	0,30	1,40	0,18	1,03
2011 – 2012	0,28	1,50	0,16	0,87
2013 – 2014	0,24	1,22	0,12	0,84
2015 – 2016	0,24	1,22	0,13	0,91

*: Nicht berechnet, da die Anzahl der Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze zu hoch waren, um valide Ergebnisse zu erzeugen.

Aktuellere Daten für Deutschland könnten ggf. über die GEDA- oder die GERES-Studien verfügbar werden (siehe Kapitel 2.5.1 und 2.5.2). Weitere Angaben und Referenzwerte können zudem entnommen werden: EFSA, 2009; EC, 2008; WHO /UNEP, 2010; ATSDR, 2012; Health Canada, 2019b. Auch sind HBM-Werte für Cadmium im Urin verfügbar, wobei der HBM-Wert für Kinder 50 % des Wertes für Erwachsene beträgt, um die Akkumulation über die Lebenszeit zu berücksichtigen (siehe Kapitel A.4.4.1).

4 Machbarkeit Sekundärdatenanalysen

4.1 Verwendbarkeit von Routinedaten der Patientinnen- und Patientenversorgung

Da die vorgehaltenen Routinedaten (vgl. Kapitel 2.1) nicht fein genug regional aufgelöst werden können, um Aussagen zum Untersuchungsgebiet treffen zu können, kommen diese Daten für umweltmedizinische bzw. umweltepidemiologische Fragestellungen zu Oker / Harlingerode nicht in Frage.

So liegt beispielsweise für dem DIMDI-Datenpool (Kapitel 2.2.2) die regionale Auflösung momentan nur bis auf Kreisebene vor; ab 2020 dürften Postleitzahlbezirke, die ja auch Bestandteil der Stammdaten sind, dazu kommen.²⁶ Aber selbst eine regionale Zuordnung bis auf die Gemeinde oder einen einzelnen Postleitzahlbezirk ist zu grob, da das Untersuchungsgebiet bzw. deren Teile in Goslar bzw. Bad Harzburg jeweils nur einen kleinen Anteil der Gemeinde(n) bzw. der Postleitzahlbezirke ausmachen (s. Kapitel 1.2.)

Weitere Aspekte (z.B. Confounderkontrolle) brauchen insofern nicht weiter diskutiert zu werden. Die fehlende regionale Auflösbarkeit stellt ein Ausschlusskriterium dar.

4.2 Verwendbarkeit der Daten im Zugriff der kommunalen Gesundheitsbehörden

4.2.1 Todesbescheinigungen

Während die Mortalitätsstatistiken der amtlichen Statistik auf Grund der mangelnden regionalen Auflösung nicht sinnvoll für die Problematik Oker / Harlingerode angewendet werden können, könnten die bei der kommunalen Gesundheitsbehörde archivierten Todesbescheinigungen sinnvoll aufgearbeitet, dokumentiert und ausgewertet werden. Hierzu könnten sowohl die auf der Todesbescheinigung eingetragene Todesursache oder aber auch die Eingabefelder mit anderen wesentlichen Krankheitszuständen durchgesehen werden.

Allerdings konnten die sich daraus ergebenden Statistiken nicht unmittelbar mit den Referenzzahlen der offiziellen amtlichen Todesursachenstatistik verglichen werden, da anders als bei den statistischen Landesämtern die Erfassung nicht nach vorgegebenen Standards erfolgen würde. Alternativ könnten aber die Zahlen aus Oker / Harlingerode mit denen einer Kontrollregion aus dem Landkreis Goslar verglichen werden, wobei hier entsprechend nach soziodemografischen Merkmalen standardisiert werden müsste.

Als Gesundheitsindikatoren kommen an sich nur schwerwiegende Erkrankungen, die mithin potentiell zum Tode führen können, in Frage. Insbesondere sind dies Krebserkrankungen, aber auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Für Krebserkrankungen steht mit dem EKN eine verlässlichere Datenquelle zur Verfügung.

Da bei der Mortalität auch Versorgungsaspekte eine Rolle spielen, bevorzugt das NLGA grundsätzlich Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz gegenüber Mortalitätszahlen. Speziell für Herzkreislauferkrankungen ist nicht nur die Diagnosegüte zu hinterfragen, sondern es bestehen

24 <https://www.dimdi.de/dynamic/de/weitere-fachdienste/versorgungsdaten/datensatzbeschreibung/index.html#regionaldaten>

auch eine Vielzahl konkurrierender Risiken, die bei entsprechenden Auswertungen an sich kontrolliert werden müssten. Hierüber geben die Todesbescheinigungen jedoch keine Auskunft.

4.2.2 Daten der Schuleingangsuntersuchungen

In Harlingerode und Göttingerode wohnen 156 Kinder im Alter von 6 bis 10 Jahren (Anfang 2019), somit ca. 120 im mutmaßlichen Grundschulalter von 6 bis 9 Jahren. In Oker waren 196 Kinder der Geburtsjahre 2009 – 2013 bzw. 160 der Geburtsjahre 2010 – 2013 mit Hauptwohnsitz gemeldet.

Mithin sind insgesamt jährlich ca. 70 Einschülerinnen und Einschüler im Untersuchungsgebiet zu erwarten. Die tatsächliche Zahl der Einschulungsuntersuchungen beliefen sich in den Jahren 2015, 2016 sowie 2017 auf 64, 65 bzw. 90.

Bei den SEU kämen die Daten von Einschülerinnen und Einschülern zweier Schulen in Betracht²⁷:

- Die Grundschule Harlingerode, Braunschweiger Str. 10a, 38667 Bad Harzburg. Schulnummer 25884 mit ca. 120 Schülerinnen und Schülern.
- Die Grundschule Unteroker, Wolfenbütteler Str. 51, 38642 Goslar. Schulnummer 25847 mit ca. 140 – 150 Schülerinnen und Schülern.

4.2.2.1 Gesundheitsindikatoren

Neben den Untersuchungen der Einschülerinnen und Einschülern durch die Jugendärztinnen und Jugendärzte im Rahmen der SEU, werden auch die Eltern schriftlich zu einigen Gesundheitsindikatoren ihrer Kinder befragt. Gerade die Daten dieser standardisierten schriftlichen Befragung der Eltern könnten als Sekundärdatei herangezogen werden, da diese Daten nicht von der untersuchenden Jugendärztin bzw. dem untersuchenden Jugendarzt beeinflusst sind. Als mögliche Symptome bzw. Gesundheitsindikatoren, die umweltepidemiologisch untersucht werden könnten, kommen vor allem in Frage:

- Verhaltensauffälligkeiten, Entwicklungsbeeinträchtigung und kognitive Fähigkeiten. Diese gelten grundsätzlich als mögliche Zielgrößen bei Umweltschadstoffen (vgl. Schmidt, 2012) und insbesondere auch im Kontext einer Exposition gegenüber Blei (vgl. Kapitel 3.1.2).
- Atopische Erkrankungen (Allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis, Atopische Dermatitis / Neurodermitis). Diese werden häufig im Umweltzusammenhang diskutiert (vgl. Hoopmann, 2004).

Inwiefern die Daten aus den SEU als Gesundheitsindikatoren tatsächlich in Frage kommen könnten, hängt vor allem von folgenden Fragen ab:

- Wie viele Datensätze bzw. Jahrgänge liegen vor? Ist eine eindeutige Zuordnung zwischen den drei Wohngebieten Oker, Harlingerode sowie Göttingerode sowie einzelnen Grundschulen gewährleistet (Einzugsgebiet der Schulen)?
- Welche gesundheitlichen Dimensionen (z.B. Verhaltensauffälligkeiten; Allergien) werden durch welche Fragen erfasst (z.B. Konzentrationstests; Fragen zu atopischen Erkrankungen gemäß der internationalen standardisierten ISAAC-Erhebungen)?

²⁷ S. <http://www.schulliste.eu/schule/5942-grundschule-harlingerode/>
<http://www.schulliste.eu/schule/5938-grundschule-unteroker/>

- Wie valide sind die in den SEU gemachten Angaben der Eltern, wie vergleichbar die Untersuchungen der einzelnen Jugendärztinnen und -ärzte?

Atopische Erkrankungen

Zu den atopischen Erkrankungen zählen allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis sowie atopische Dermatitis / Neurodermitis.

In den Vorbereitungsbögen zur SEU sind mehrere Fragen aus den sogenannten ISAAC-Erhebungen zur Schätzung der Prävalenz von Allergien und Asthma bei Kindern integriert (Weiland, 1999, 2004). Hierbei wird die Symptomprävalenz geschätzt, die nicht unmittelbar mit Angaben aus Erhebungen verglichen werden kann, bei der die Prävalenz anhand von Fragen zu „jemals gestellten ärztlichen Diagnosen“ geschätzt wird. Insbesondere beziehen sich die ISAAC-Fragen nur auf Symptome der zurückliegenden 6- bzw. 12-Monate.

Während die aus den SEU-Daten geschätzten Symptomprävalenzen zu Asthma und Heuschnupfen von den Fragen her mit denen aus den ISAAC-Erhebungen unmittelbar verglichen werden können, müsste die SEU-Symptomprävalenz bei Neurodermitis systematisch höher ausfallen: Die Prävalenz-Schätzung bei ISAAC basiert neben den beiden Fragen, die auch in der SEU verwendet werden, noch auf einer weiteren positiv zu beantwortenden Frage (Weiland, 2004), so dass drei und nicht nur zwei Kriterien für Neurodermitis vorliegen müssen.

Neben den ISAAC-Erhebungen können die geschätzten SEU-Symptomprävalenzen auch mit niedersächsischen Zahlen aus der Region Weser-Ems verglichen werden, die im Rahmen einer an die SEU angekoppelten, aber organisatorisch abgetrennten umweltepidemiologischen Studie ermittelt wurden (sogenannte AABEL-Studie, Hoopmann, 2004, 2006).

Die über die ISAAC-Fragen geschätzten rohen Symptomprävalenzen in den betrachteten SEU-Daten des Landkreis Goslar von 2014 – 2018 liegen nach eigenen Berechnungen für Neurodermitis bei 5,9 %, Asthma 7,3 % sowie Heuschnupfen 2,5 %. Beschränkt man die Auswertungen auf die Einschülerinnen und Einschüler deutscher Herkunft ergeben sich keine gravierenden Änderungen (5,8 %, 7,7 % bzw. 2,5 %).

Die „Prävalenz-Schätzung“ für Neurodermitis bei der AABEL-Studie lag bei 10,2 %. Die ISAAC-Prävalenz betrug über die westeuropäischen Studienzentralen für 1992 – 1996 6,6 %, bei großen Schwankungen zwischen den einzelnen Studienländern.²⁸ Trotz der systematischen Überschätzung liegen die SEU-Zahlen niedriger, was auf eine eindeutige Unterschätzung der wahren Prävalenz hinweist.

Dies dürfte auch für die Asthma-Prävalenz der Fall sein: Im AABEL-Projekt wurde eine Symptomprävalenz von 14,0 % ermittelt. Die ISAAC-Angaben lagen über alle westeuropäische Studienzentren bei 8,5 %, mit starken Unterschieden zwischen den Zentren von 3,5 % bis 18,5 %. (Deutschland bei 8,3 %).

Schließlich gibt es ebenfalls bei der Heuschnupfen-Prävalenz deutliche Hinweise für eine Unterschätzung: Die Heuschnupfen-Prävalenz über die ISAAC-Fragen lag in der AABEL-Studie bei 5,6 %, bei ISAAC selbst differierten die geschätzten Prävalenzen bei 5 – 7jährigen Kindern je nach (deutscher) Studienzentrale zwischen 4,4 % und 7,6 %.

Tendenziell wird somit die Prävalenz der atopischen Erkrankungen Neurodermitis, Asthma und Heuschnupfen bei der SEU unterschätzt. Ein systematisches Verschweigen von Symptomen

²⁸ Vergleichsprävalenzen: AABEL - Hoopmann 2004, 2006 sowie ISAAC - Weiland 1999, 2004.

(„underreporting“) seitens der Eltern, um die Schulfähigkeit ihres Kindes nicht zu gefährden, käme als naheliegende Erklärung hierfür in Frage. Differenziertere Auswertungen zu atopischen Krankheiten lassen die Daten der SEU nicht zu.

Verhaltensauffälligkeiten

Die Beurteilung der Verhaltens- bzw. psychischen Auffälligkeiten der Kinder durch die untersuchende Ärztin bzw. den untersuchenden Arzt beruht auf dem Verhalten des Kindes in der Untersuchungssituation, seiner Interaktion sowie den Angaben der Eltern im Beratungsgespräch. Häufig wird von den Eltern, die mit ihren verhaltensauffälligen Kindern eine (ärztliche) Beratung und Abklärung in Anspruch genommen haben, auf freiwilliger Basis, vor dem Beratungsgespräch ein Fragebogen ausgefüllt, der „Strengths and Difficulties Questionnaire“ (SDQ). Dieser Fragebogen ist ein validiertes, standardisiertes und international anerkanntes Verfahren für das Screening psychischer Auffälligkeiten.

Der Bogen dient hauptsächlich als Anknüpfungspunkt im Gespräch mit den Eltern. Dokumentiert wird zunächst lediglich die Gesamtbeurteilung aus dem Gespräch, den Angaben im Bogen und dem Verhalten des Kindes während der Untersuchung. Die Angaben aus dem SDQ sind aber für sich allein genommen nicht für Prävalenzschätzungen von Verhaltensauffälligkeiten geeignet. Auf der anderen Seite unterliegen die Einschätzungen der Jugendärztinnen und Jugendärzte zu möglichen sozialen Auffälligkeiten der Kinder zu vielen Einflussfaktoren und sind nicht untereinander hinreichend vergleichbar.

Die Daten zu Verhaltensauffälligkeiten – ob auf Basis der Einschätzung der Jugendärztinnen und Jugendärzte oder auf Basis des nicht flächendeckend eingesetzten SDQ – sind bereits auf Basis der zu bewertenden Gesundheitsindikatoren nicht sehr belastbar und unterliegen Fehleinschätzungen.

4.2.2.2 Statistische Aspekte

Die SEU als verpflichtende Untersuchung hat keine Response-Probleme (vgl. A.2.2.2). Abseits von Fragen der Qualität der Daten, die durchaus auch ein statistisches Problem darstellen, ist eine zweite zentrale Frage die der statistischen Power (vgl. A.2.2.1): Wie hoch ist die statistische Power, um realistische Effekte aufzudecken, in Abhängigkeit von der Prävalenz der Zielsymptome?

Als Beispiel für eine konkrete Powerkalkulation werden die Angaben zu den SEU des LK Goslar für die drei Einschuljahrgänge 2015 – 2017 zu Grunde gelegt:

Es liegen Daten zu 219 Kinder aus Oker / Harlingerode sowie zu 2876 Kinder aus dem übrigen Landkreis Goslar vor. Betrachtet werde die Zieldiagnose „Asthma“, hierfür wird eine normale 12-Monats-Prävalenz von 10 % angenommen:

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine erhöhte Asthmaprävalenz „aufgedeckt wird“, wenn die Prävalenz für Oker / Harlingerode nicht 10 %, sondern 15 % beträgt, beläuft sich auf 69 % ($p = 0,69$; einseitiger Test auf Parameter der Binomialverteilung, $\alpha = 5 \%$). Somit würde bei diesen Fallzahlen in 31 % der Fälle nicht erkannt, dass eine Erhöhung vorliegt, obgleich tatsächlich eine Erhöhung von 15 % gegenüber 10 % vorliegt.

Mit der Betrachtung von mehr als drei Einschulungsjahrgängen sollte eine ausreichende Power für deutliche Abweichungen der Symptomprävalenz der Einschüler aus Oker / Harlingerode gegenüber dem übrigen LK Goslar erreicht werden können.

4.2.2.3 Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“

Individuelle Angaben zu möglichen Expositionen fehlen in den Daten.

Insofern wäre lediglich eine rein ökologische Auswertung „Untersuchungsgebiet“ versus „Kontrollgebiet“ möglich (vgl. A.3.1). Um systematische Verzerrungen zu vermeiden, sollte das Kontrollgebiet innerhalb des Landkreises Goslar gewählt werden.

Für die diskutierten Gesundheitsindikatoren bestehen diverse bekannte oder vermutete Risikofaktoren, die in der Auswertung nicht berücksichtigt werden können.

Möglicherweise vermehrt im Untersuchungsgebiet bestehende atopischen Erkrankungen oder auch Verhaltensauffälligkeiten könnten insofern diverse Ursachen haben und könnten nicht mit einer konkreten Exposition in Verbindung gebracht werden.

4.2.2.4 Organisatorisches

Die SEU-Daten liegen prinzipiell vor, müssten aber noch für die Untersuchungsfragestellung näher aufbereitet werden, z.B. die Festlegung der Schule-Codes für ein Kontrollgebiet oder auch die Einzelangaben im SDQ. Eventuell müssten einzelne Angaben in den bestehenden Datensatz nachgetragen werden.

Der Nachcodierungsaufwand dürfte nicht unerheblich sein, gleichwohl dürften hohe Kosten nicht entstehen.

4.2.2.5 Fazit

Die vorliegenden SEU-Daten scheinen für die betrachteten Gesundheitsindikatoren für belastbare umweltmedizinische Fragestellungen selbst auf ökologischer Ebene nicht verwendbar zu sein, auch nicht mit erheblichem Nachcodierungsaufwand. Einerseits dürfte die Datenqualität für mögliche im Umweltzusammenhang zu diskutierende Gesundheitsindikatoren unzureichend sein, andererseits liegen mit den Daten der SEU keine individuellen Expositionsdaten oder selbst Angaben zu möglicherweise konkurrierenden Risikofaktoren vor.

Als Alternative könnte diskutiert werden, eine epidemiologische Fragestellung als eigenständigen Untersuchungskomplex (ähnlich wie bei der AABEL-Studie (Hoopmann, 2004, 2006)) an die SEU anzukoppeln; hierbei müsste zwischen den Fragen zur Schulfähigkeit und der epidemiologischen Fragestellung auch organisatorisch klar getrennt werden. Es würde sich dann um eine Primärerhebung (vgl. Kapitel 5.1) handeln. Ebenso könnte versucht werden, HBM-Verfahren (vgl. Kapitel 5.2 sowie A.4) anzukoppeln, um die Blut- und Cadmiumbelastung im Körper der Kinder zu bestimmen. Derartige Untersuchungen sind in Nordrhein-Westfalen bei SEU in Duisburg-Süd durchgeführt worden (Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, 2006).

Allerdings müssten wegen der geringen Anzahl an Einschülerinnen und Einschülern in der Untersuchungsregion für diese alternativen Ergänzungen mehrere Einschulungsjahrgänge betrachtet werden, um zu einer aussagekräftigen Datenmenge zu gelangen; dies ist jedoch mit der Vorgabe, dass bis Ende 2020 Untersuchungsergebnisse vorliegen sollen, unvereinbar.

Insofern scheidet die Weiterverfolgung dieser Option unter den bisherigen Vorgaben aus.

4.3 Regionale Sonderauswertung des EKN

Mit Hilfe der Krebsregisterdaten könnten verschiedene epidemiologische Untersuchungen durchgeführt werden:

Bei einer Inzidenzbetrachtung wird die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate im Untersuchungsgebiet berechnet und in Relation zu ihrem Erwartungswert gesetzt (s. z. B. Sonderauswertungen des EKN²⁹ zu regionalen Krebshäufigkeiten in der Samtgemeinde Asse, der Samtgemeinde Bothel, der Stadt Bad Münder oder auch dem Ortsteil Stapelfeld von Cloppenburg). Sonderauswertungen können auf Anfrage eines Landkreises auf Grund eines vermuteten Krebsclusters oder auf Grund besonderer regionaler Risiken durchgeführt werden.

Da es keine konkreten Berichte über etwaige Erhöhungen bestimmter Krebsdiagnosen in der Bevölkerung gibt, scheidet einerseits der Ansatz einer Anfrage zu einem vermuteten Krebscluster („Sonderauswertung“) aus. Zur Begründung einer Sonderauswertung auf Grund eines besonderen regionalen Risikos wäre andererseits zuvor inhaltlich darzulegen, welche Krebsdiagnose(n) überhaupt betrachtet werden sollen. Diese Festlegung würde sich danach ausrichten müssen, ob die Diagnosen speziell im Kontext Blei oder Cadmium stehen oder aber darüber hinaus auch andere denkbare Umweltexpositionen aufgreifen sollen.

Sofern im Rahmen einer Sonderauswertung eine Krebsinzidenzerhöhung vom EKN belegt worden wäre, wird es nötig sein, weitere epidemiologische Untersuchungsschritte – insbesondere eine Befragung der Bevölkerung³⁰ - anzuschließen. Hierbei wäre die Wahrscheinlichkeit, dass als Ergebnis ein möglicher Risikofaktor für das Zustandekommen dieser Inzidenzerhöhung hinreichend sicher identifiziert werden könnte, äußerst gering.

Bzgl. der Machbarkeit zunächst der reinen Inzidenzauswertung sind vor allem drei Aspekte bei möglichen Diagnosengruppen zu berücksichtigen:

- Ist ein Zusammenhang mit möglichen Expositionen in Oker / Harlingerode plausibel?
- Wie spezifisch wäre ein solcher Zusammenhang bzw. gäbe es neben einer Umweltexposition Alternativerklärungen für eine aufgezeigte Inzidenzerhöhung?
- Wie hoch ist die statistische Power bei einem realistisch angenommenen möglichen Effekt?

4.3.1 Gesundheitsindikatoren

„Krebserkrankungen“ stellen schwerwiegende Erkrankungen dar, die – gerade im Vergleich zu Beschwerden und Symptomen unterhalb einer klar definierten ICD-Diagnose – entsprechend selten sind. Dafür sind sie aber aufgrund ihrer Klassifikation durch die pathohistologische Befundung klar definiert. Da die Daten des EKN regional fein aufgelöst werden können, kommen sie gerade aus diesem Grunde als Datenquelle in Frage. Allerdings ist es nötig, dass auch eine hinreichende Begründung vorhanden ist, weswegen das EKN eine kleinräumige Sonderauswertung durchführen soll oder Registerdaten in einer den hohen Datenschutzerfordernissen nachkommenden Form einer Forschungseinrichtung zur Verfügung stellen kann.

²⁹ <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/sonderauswertungen>

³⁰ Entsprechend wurde beispielsweise bei dem Krebscluster in der Samtgemeinde Bothel vorgegangen: Zunächst hat das EKN in einer Sonderauswertung eine Erhöhung von hämatologischen Krebserkrankungen bei Männern belegt, woran sich eine umfangreiche Befragung der Bewohner dieser Samtgemeinde durch die kommunale Gesundheitsbehörde anschloss. Vgl.: http://www.nlga.niedersachsen.de/startseite/umweltmedizin/umweltepidemiologie/krebsclusteruntersuchungen/krebsclusteruntersuchung_samtgemeinde_bothel/krebsclusteruntersuchung-in-der-samtgemeinde-bothel-157055.html

Bei einer möglichen Sonderauswertung für Oker / Harlingerode wären auf dem ersten Blick Diagnosen sinnvoll, für die einerseits Schwermetallexpositionen (oder andere im Untersuchungsgebiet diskutierte potentielle Expositionen) bereits als potentielles Risiko diskutiert wurden und die andererseits häufig genug sind, um überhaupt mit ausreichender statistischer Power Effekte, im Sinne von relativen Inzidenzüberschreitungen, nachweisen zu können.

Die Betrachtung der Gesamtheit aller Krebserkrankungen stellt demgegenüber keinen sinnvoll zu interpretierenden Indikator dar, da die vor allem mit Lebensstilfragen assoziierten Krebsdiagnosen diese allgemeine Diagnosengruppe dominieren, während seltene Krebsdiagnosen, die häufig eher im Umweltkontext diskutiert werden, im Rahmen einer Gesamtbetrachtung quasi untertauchen. Entsprechend berät auch das EKN bei Anfragen zu möglicherweise kleinräumig vermehrt auftretenden Krebserkrankungen verstärkt dahingehend, spezifische Diagnosen oder Diagnosengruppen zu betrachten.

Die Erkrankungsgruppe, die häufig bei etwaigen Umweltbelastungen herangezogen wird, ist die der Erkrankungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (hämatologische Krebserkrankungen).

Naheliegender für eine Sonderauswertung sind allerdings spezifische Krebserkrankungen, die in einen möglichen Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber Blei oder Cadmium gebracht werden:

Die Kanzerogenität der beiden Schwermetalle Cadmium und Blei ist durch die IARC bereits im Wesentlichen beschrieben. Fraglich jedoch ist, ob im Vergleich zu unfallbedingten oder jahrzehntelangen arbeitsplatzbezogenen Expositionen auch eher geringfügigere Umweltexpositionen zu nachweisbar vermehrten Krebserkrankungen führen können, zudem ggf. eingeschränkt auf besonders vulnerable Bevölkerungsgruppen.

Da einerseits die Schwermetallbelastung im Untersuchungsgebiet bereits vor Jahrzehnten bestand und andererseits Krebserkrankungen in der Regel lange Latenzzeiten von der Initiierung der Krankheit bis zur Diagnosenstellung aufweisen, können mit der Betrachtung von Krebserkrankungen auch Auswirkungen länger zurückliegender Belastungen thematisiert werden.

Für die beiden Schwermetalle kämen gemäß IARC folgende Krebsdiagnosen in Frage (vgl. Kapitel 4.1.3, 4.2.3):

- Lunge
- Niere
- Magen
- Prostata

Zudem wird ein möglicher Zusammenhang zu Brustkrebs diskutiert.

Für die Frage, welche davon für spezifische Untersuchungen als mögliche Diagnosengruppe tatsächlich in Frage käme, sind insbesondere die Effekte, die in Studien bei geringeren Schwermetallkonzentrationen gezeigt wurden, für die Planungen für Oker / Harlingerode entscheidend. Epidemiologische Studien zur Kanzerogenität von Schwermetallen beziehen sich auf die Konzentration im Körper, wobei die Quellen der Aufnahme (beispielsweise Rauchen, Ernährung oder auch Umweltexpositionen) nicht weiter thematisiert werden.

Allerdings liegen für Oker / Harlingerode bislang keine Daten zur inneren Körperlast aus der Bevölkerung vor.

Eine reine EKN-Registerauswertung wäre insofern als ökologische Studie (vgl. Kapitel A.2.1) zu konzipieren: Alle Bewohner der Untersuchungsregion gelten als exponiert. Ein ähnlicher Ansatz findet sich in der Studie zur Gemeinde Shipham (vgl. Kapitel 3.2.6.2; Elliott, 2010).

Von den Diagnosengruppen ist „Lungenkrebs“ diejenige, für die am ehesten – bei hinreichender Exposition - eine Inzidenzerhöhung in der Bevölkerung zu erwarten wäre: Einerseits besteht bei einer Cadmiumbelastung eine gesicherte Kanzerogenität für Lungenkrebs, andererseits bestehen zu Lungenkrebs zudem mögliche Zusammenhänge zu anderen über den Luftpfad verbreiteten Umweltschadstoffen.

Demgegenüber ist die Kanzerogenität für Nieren-, Magen- oder auch Prostatakrebs bei Exposition gegenüber Blei oder Cadmium nicht gesichert, noch spielen Umwelteinflüsse eine größere Rolle bei den bisher identifizierten Risiken (vgl. Tabelle 4.3).

Ein mögliches Risiko von Cadmium für das Entstehen einer Brustkrebserkrankung ist nach den Ausführungen in Kapitel 3.2.6.3 nicht plausibel.

4.3.2 Statistische Aspekte

Die statistische Power hängt von den zu erwartenden Inzidenzraten (Neuerkrankungen bezogen auf Bevölkerung) der jeweiligen Krebsdiagnosengruppen ab, die erheblich voneinander abweichen:

Tabelle 4.1: Inzidenzabfrage³¹ (rohe niedersachsenweite Rate; über 2013 – 2015 gemittelt)

Diagnosengruppe – Krebserkrankungen der / des	nach ICD-10	IR _{Nds;Männer} ² Inzidenz Männer (pro 100.000)	IR _{Nds;Frauen} ² Inzidenz Frauen (pro 100.000)
Lunge	C34	96,8	51
Niere	C64	24,2	13,6
Magen	C16	25,9	15,6
Prostata	C61	165,7	
Brust	C50	1,7	183,2
Lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (Hämatologische Krebserkrankungen)	C81 – C96	63,1	47,5

Zur Abschätzung für die erwartete Fallzahl an neu aufgetretenen Krebserkrankungen im Untersuchungsgebiet wurde eine Bevölkerung von 10.000 Einwohner angenommen; somit lägen für den hier exemplarisch betrachteten Zeitraum von 2013 – 2017 50.000 Personenjahre vor. Das Verhältnis Männer zu Frauen wurde mit 48 % zu 52 % angenommen – dies entspricht dem Geschlechterverhältnis in Harlingerode. Bei der Altersverteilung wurde eine identische Verteilung zu Niedersachsen angenommen, so dass sich die erwartete Fallzahl ergibt als:

$$\text{Erwartete Inzidenz} = 50.000 * (0,48 * \text{IR}_{\text{Nds;Männer}} + 0,52 * \text{IR}_{\text{Nds;Frauen}}) / 100.000.$$

³¹ <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/datenbankabfrage/39-daten/datenbankabfrage/92-datenbankabfrage2006>

Tabelle 4.2: Powerkalkulation für einzelne Krebsdiagnosegruppen³²

Diagnosengruppe	Erwartete Inzidenz 2013 – 2017 (gerundet).	Kritische Fallzahl	Power bei 50 % - Erhöhung	Power bei 33,3 % - Erhöhung	Power bei 100 % - Erhöhung
Lunge	36	46	84,7 %	55,7 %	Fast sicher (> 99 %)
Niere	9	14	37,7 %	Unbedeutend (< 30 %)	79,2 %
Magen	10	15	43,2 %	unbedeutend	84,3 %
Prostata	40	51	86,5 %	59,1 %	Fast sicher
Brustkrebs	48	60	91,5 %	66,3 %	Fast sicher
Lymphatisches, blutbildendes und verwandtes Gewebe	27	36	73,0 %	45,6 %	Fast sicher

Die kritische Fallzahl gibt an, bis zu welcher beobachteten Fallzahl die Hypothese, dass keine Erhöhung vorliegt, beibehalten bzw. nicht verworfen wird.

Bei einer tatsächlich vorliegenden 50 %-igen Erhöhung der Inzidenz sollte mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit die Annahme, es liege keine Erhöhung vor, verworfen werden. Diese Wahrscheinlichkeit sollte bei mindestens 70 %, besser 80 % liegen: Gemäß dieser Powerkalkulation liegen genügend viele Registerdaten vor, um für das Gebiet Oker / Harlingerode bei den Krebsdiagnosen Lungen-, Prostata- und Brustkrebs sowie bei der Gruppe der hämatologischen Krebserkrankungen eine etwaige Inzidenzerhöhung mit ausreichender Power zwischen 73,0 % und 91,5 % aufzudecken.

4.3.3 Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“

Die IARC hat in ihren Monographien nicht nur dargestellt, welche Krebsdiagnosen durch eine Exposition gegenüber Schwermetallen verursacht werden können, sondern die Reihe der Monographien erlaubt auch, weitere bekannte Risikofaktoren für eben diese Diagnosengruppen aufzulisten. Die IARC klassifiziert in ihren Monographien dabei das einem Stoff immanente potentielle Krebsrisiko. Die IARC nimmt eine Einteilung möglicher Wirkstoffe etwa von Chemikalien und deren Mischungen sowie auch allgemeiner Einflussfaktoren in vier Kategorien³³ vor:

- Gruppe 1: kanzerogen für Menschen
- Gruppe 2A: wahrscheinlich kanzerogen
- Gruppe 2B: möglicherweise kanzerogen
- Gruppe 3: nicht klassifizierbar bzgl. der humanen Kanzerogenität

³² Eine Power unter 30 % wird in der Tabelle als „unbedeutend“ beschrieben, eine über 99 % als „fast sicher“.

³³ Bis 2018 wurde noch die Gruppe 4 „wahrscheinlich nicht humankanzerogen“ mitgeführt; allein „Caprolactan“ war in dieser Gruppe eingestuft, das nunmehr in die Gruppe 3 eingeordnet wurde. S. <https://monographs.iarc.fr/preamble-to-the-iarc-monographs/>

Seit 1971 wurden damit rund 1000 Wirkstoffe und Einflussfaktoren untersucht, wobei – mit Stand 25.03.2019 - 120 als krebserregend (Gruppe 1) und 393 als potenziell krebserregend (Gruppen 2A und 2B) für Menschen klassifiziert wurden.³⁴

Die folgenden Tabellen geben einen Auszug, der von der IARC in ihren Monographien mit hinreichender oder mit beschränkter Evidenz gelisteten Stoffe bzw. Faktoren³⁵, die als Risiken für die Diagnosengruppen klassifiziert sind, für die auch Cadmium oder Blei als sichere oder mögliche Risiken gelten³⁶, sowie für die Diagnosengruppen Brustkrebs sowie hämatologische Krebserkrankungen.

Diese Tabellen sind nicht auch nur ansatzweise vollständig; weitere Risiken werden vermutlich in den nächsten Jahren identifiziert werden, andere werden – gerade für seltene Krebserkrankungsformen - weiterhin unbekannt bleiben müssen.

Tabelle 4.3: Kanzerogene oder wahrscheinlich kanzerogene Stoffe für ausgewählte Krebsdiagnosen gemäß IARC-Monographien (Volumes 1 – 123)

Diagnosengruppe	Gruppe 1 - Kanzerogene mit hinreichender Evidenz	Gruppe 2a - Stoffe mit eingeschränkter Evidenz für kanzerogene Wirkung bei Menschen
Magen (ICD-10 C81 – C90)	<ul style="list-style-type: none"> – Helicobacter pylori – Gummiindustrie – Rauchen (von Tabak) – Röntgen-, Gammastrahlung 	<ul style="list-style-type: none"> – Asbest – Epstein-Barr Virus – Bleiverbindungen, anorganisch – Nitrate / Nitrite (→ endogene Nitrosierung) – Verzehr von verarbeitetem Fleisch
Brustdrüse (ICD-10 C81 – C90)	<ul style="list-style-type: none"> – Konsum alkoholischer Getränke – Östrogen-progesterone Contraceptiva – Östrogen-progesterone Therapie in der Menopause (Hormontherapie) – Röntgen-, Gammastrahlung 	<ul style="list-style-type: none"> – Dieldrin – Östrogentherapie in der Menopause – Polychlorierte Biphenyle – Schichtarbeit mit zyklischen Unterbrechungen – Rauchen (von Tabak)
Niere (ICD-10 C81 – C90)	<ul style="list-style-type: none"> – Rauchen (von Tabak) – Röntgen-, Gammastrahlung – Trichloroethylene 	<ul style="list-style-type: none"> – Arsen und nicht-organische Arsenverbindungen – Cadmium und -verbindungen – Drucken – Schweißrauch
Prostata (ICD-10 C81 – C90)		<ul style="list-style-type: none"> – Arsen und nicht-organische Arsenverbindungen – Cadmium und -verbindungen – Gummiindustrie – Thorium-232 und Abbauprodukte – Röntgen-, Gammastrahlung – Verzehr vom „Roten Fleisch“

³⁴ <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>

³⁵ komplette Liste: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Table4.pdf>

³⁶ In Tabelle 4.3 und Tabelle 4.4 entsprechend hervor fett hervorgehoben.

Während man beim Mesotheliom fast sicher auf eine ursächliche Exposition gegenüber Asbest schließen kann, kann man bei den in den Tabellen aufgeführten Krebsdiagnosengruppen nicht davon sprechen, dass ihr Vorliegen bereits sicher oder wahrscheinlich auf das Vorliegen genau einer bestimmten Exposition hinweist. Hierfür gibt es zu viele konkurrierende Risikofaktoren.

Tabelle 4.4: Kanzerogene oder wahrscheinlich kanzerogen Stoffe ausgewählte Krebsdiagnosen gemäß IARC-Monographien (Volumes 1 – 123)

Diagnosengruppe	Gruppe 1 - Kanzerogene mit hinreichender Evidenz	Gruppe 2a - Stoffe mit eingeschränkter Evidenz für kanzerogene Wirkung bei Menschen
Lunge (ICD-10 C81 – C90)	<ul style="list-style-type: none"> – Arsen und nicht-organische Arsenverbindungen – Asbest – Cadmium und Cadmiumverbindungen – Chrom(VI)-verbindungen – Kohle, Innenraum-emissionen vom Hausbrand – Auspuffabgase, Diesel – Eisen- und Stahlgießen – Nickelverbindungen – Luftverschmutzung (Außenluft) – Malerhandwerk – Feinstaub (Außenluft) – Plutonium – Radon-222 und Verfallprodukte – Ruß – Passivrauchen – Rauchen (von Tabak) – Schweißarbeiten – Röntgen-, Gammastrahlung 	<ul style="list-style-type: none"> – Säureregen, streng anorganisch – Benzol – Biobrennstoff (Hausbrand) – Bitumen – Braten, Emissionen bei hohen Temperaturen – Hydrazine – Insektizide, non-arsenhaltig, berufliche Exposition – 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-pa-dioxin
Hämatologische Krebserkrankungen (ICD-10 C81 – C90)	<ul style="list-style-type: none"> – Einzelne Immunsuppressiva – Benzol (für AML) – 1,3-Butadien – Einzelne Krebsmedikamente – Epstein-Barr Virus – Zerfallsprodukte, inkl. Strontium-90 – Formaldehyd – Helicobacter pylori – Hepatitis C Virus – HIV-1 – Herpes Virus – Lindan – Pentachlorphenol – Gummiindustrie – Thorium-232 – Rauchen (von Tabak) – Röntgen-, Gammastrahlung 	<ul style="list-style-type: none"> – Benzol (für NHL (inkl. CLL & MM), CML und AML bei Kinder) – Chloramphenicol – DDT – Diazinon – Glyphosat (Pestizid) – Hepatitis B Virus – Magnetfelder, niederfrequente (kindliche Leukämie) – Erdölaufbereitung (beruflich) – Polychlorinierte Biphenyle – Radon-222 und Verfallsprodukte – Styrol – 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-pa-dioxin – Passivrauch (für kindliche Leukämien von Kindern von Rauchern)

Da Cadmium eindeutig als Risikofaktor für Lungenkrebs anzusehen ist und diese Krebsdiagnose auch relativ häufig auftritt, läge eine Inzidenzbetrachtung für Lungenkrebs auf den ersten Blick zwar nahe. Aber gerade bei Lungenkrebs, der Krebsform, für die gemäß IARC als einzige eines der beiden Schwermetalle als hinreichend belegtes Risiko gilt, sind eine Reihe von anderen gesicherten Risikofaktoren bekannt, unter anderem weit verbreitete Risiken wie Tabakrauch oder auch Luftschadstoffe. Diese häufigen Krebsrisiken können das Risiko durch Schwermetalle dominieren und es so überdecken

Mithin würde ein Zusammenhang zwischen Cadmiumexposition und Lungenkrebs kaum belegt werden können.

Für Nieren-, Magen und Prostatakrebs sind zwar weniger Risikofaktoren bekannt, aber hier ist auch der Zusammenhang zu den Schwermetallen weniger deutlich. Die bekannten Risiken wie Tabakkonsum sind eher im Lebensstil begründet. Bei Brustkrebs dominieren Faktoren, die im Zusammenhang mit Schwangerschaften oder Hormonen stehen (RKI, 2017).

Für die hämatologischen Krebserkrankungen, die allgemein häufig im Umweltzusammenhang diskutiert werden, fehlt ein klarer Bezug zu einer spezifischen Exposition in Oker / Harlingerode; zudem gibt es auch diverse bekannte alternative Risiken, so dass schwer ein eindeutiger Zusammenhang mit spezifischen Faktoren in Oker / Harlingerode hergestellt werden könnte.

4.3.4 Organisatorisches

Sofern das EKN eine entsprechend gestellte Anfrage für eine Sonderauswertung positiv bescheidet, fallen dafür keine zusätzlichen Kosten etwa in Form von Gebühren an; insofern würden hier die finanziellen oder auch zeitlichen Rahmenbedingungen nicht gesprengt.

4.3.5 Fazit

Zusammenfassend über drei Kriterien – die statistische Power, der Evidenzeinstufung (IARC), nach der Blei oder Cadmium oder ganz allgemein „Umweltfaktoren“ als Risiken für die Krebsdiagnosen angesehen werden, sowie der Menge (und relativen Häufigkeit) von alternativ in Frage kommenden Risikofaktoren für diese Diagnosengruppe (IARC) - ergibt sich die folgende orientierende Beurteilungstabelle:

Tabelle 4.5: Übersicht – Bewertung verschiedener Krebsdiagnosen als potentielle Zielerkrankungen für umweltepidemiologische Untersuchungen Oker / Harlingerode*

Diagnosengruppe	Power	Evidenz für...		Fehlen alternativer Risikofaktoren
		Cadmium / Blei als Risikofaktor	„Umwelt“ als mögliches Risiko	
Lunge	+	++	+	--
Niere	-	+	O	-
Magen	-	+	O	-
Prostata	+	+	-	O
Brustkrebs	+	O	-	-
Lymphatisches, blutbildendes und verwandtes Gewebe	O	-	++	-
*: Legende: ++: eindeutig positiv O: neutral --: eindeutig negativ +: tendenziell positiv -: tendenziell negativ				

Danach drängt sich für eine rein ökologische Betrachtung im Rahmen einer EKN-Sonderauswertung zur regionalen Inzidenz keine der Diagnosen auf; meist spricht die Vielzahl alternativer Erklärungsansätze gegen eine unmittelbare Interpretierbarkeit einer möglicherweise empirisch aufgezeigten Inzidenzerhöhung. Zudem treten bei der Diagnose von Prostatakarzinomen sogenannte „Screening-Effekte“ auf, wonach es zu regionalen Erhöhungen bei den aufgedeckten Neuerkrankungen kommt, weil einzelne Ärztinnen und Ärzte gezielt ihre Patienten nach Anzeichen eines Prostatakarzinoms untersuchen. Dies ist als eine systematische Verzerrung zu werten, die in der Tabelle 4.5 nicht eingearbeitet ist, die aber die dort angeführte positive Bewertung der allein auf Zufallsschwankungen basierenden statistischen Power deutlich relativiert.

Das NLGA kann aus den genannten Gründen keine Empfehlung für eine Sonderauswertung zur regionalen Krebsinzidenz aussprechen.

4.4 Sekundärdaten der stationären Versorgung

Mit Blick auf die diskutierten Effekte von Blei auf Föten sowie Neugeborene (Kapitel 3.1.4) oder auch von sonstigen Umweltbelastungen könnte versucht werden, in Geburtskliniken vorliegende Daten zu Geburten als Sekundärdaten aufzubereiten (in Kooperation mit den Kliniken).

Zum einen können allgemeine Indikatoren bzw. Entwicklungsindizes betrachtet werden, zum anderen die Häufigkeit spezifischer Fehlbildungen.

Die mit einer Lebendgeburt abgeschlossenen Schwangerschaften stellen allerdings nur einen Teil aller ursprünglichen Schwangerschaften dar. Totgeburten oder Fehlgeburten (Aborte) werden hingegen nicht betrachtet. Während sich die Zahl der Totgeburten (Fötus wiegt mehr als 500 g) noch ermitteln ließe, kann die Zahl der Aborte bestenfalls geschätzt werden, da Fehlgeburten in den ersten Schwangerschaftswochen oft subklinisch verlaufen. So wird angenommen, dass in der

Gruppe der 20 – bis 29-jährigen Frauen etwa die Hälfte der befruchteten Eizellen spontan zu Grunde gehen. Klinisch werden davon jedoch nur etwa 15 % bis 20 % als Fehlgeburten erkannt.³⁷

Ein erhöhtes Risiko für eine Tot- oder Fehlgeburt kann insofern über die Indikatoren bei Neugeborenen nicht abgebildet werden. Mehr noch: Es ist vorstellbar, dass ein Risikofaktor zu einer erhöhten Rate von Totgeburten führt, indem die Überlebenswahrscheinlichkeit allein der Risikogeburten gesenkt ist, ohne irgendeinen Effekt (etwa im Geburtsgewicht) bei „normalen Geburten“ zu bewirken. Dieses theoretische Szenario würde aber dazu führen, dass es – unter dem Risikofaktor - relativ mehr „normale Geburten“ gibt, mithin würden die Betrachtung des Geburtsgewichtes einen positiven Effekt vortäuschen, da die Beobachtungen quasi auf „trunkierten Ereignissen“ basieren, da allein Lebendgeburten und nicht die Gesamtheit der „potentiellen Geburten“ betrachtet werden.

Ein weiterer Gesichtspunkt insbesondere bei angeborenen Fehlbildungen ist der Zeitpunkt der Diagnosenstellung. Da diese erst Monate nach der Geburt (beim Kinderarzt) erfolgen kann, könnte es zu einer deutlichen Unterschätzung der Häufigkeit derartiger Geburtsfehler kommen, wenn allein Daten der Geburtsklinik verwendet werden.

4.4.1 Gesundheitsindikatoren

Zum einen können unspezifische Maßzahlen oder Entwicklungsindizes betrachtet werden, die durchaus auch in Zusammenhang mit Umwelteinflüssen diskutiert werden:

- Geschlecht eines Kindes
Das sogenannte Sekundäre Geschlechterverhältnis“, d.h. der Quotient zwischen Anzahl von Jungen- und Mädchengeburten, wird zuweilen im Kontext möglicher Umwelttoxinen diskutiert (vgl. Kapitel 3.1.5).
- Frühgeburt
Diese ist definiert als Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche [SSW] (Schleußner, 2013). Weiter differenziert spricht man von einem „Neugeborenen mit extremer Unreife“ (ICD-10 P07.2) bei weniger als 28 vollendeten Schwangerschaftswochen.
- Geburtsgewicht
Bei der Betrachtung des Geburtsgewichtes wird meist das von „normalgewichtigen“ Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von mindestens 2.500g betrachtet. Hierbei werden Neugeborenen, die als Frühgeburt gelten, nicht betrachtet.
Das durchschnittliche Geburtsgewicht hat dabei in den letzten Jahren in Deutschland stetig zugenommen. Übergewichtige Mütter haben im Durchschnitt auch schwerere Babys, die wiederum im späteren Leben ein erhöhtes Risiko haben, ebenfalls übergewichtig zu werden (Bergmann, 2007).
- Schwangerschaftswoche [SSW]
„Abgeschlossene Schwangerschaftswochen“ gelten neben dem Geburtsgewicht als allgemeiner Indikator zum Entwicklungsstand und zur Morbidität. Dies führt zur gemeinsamen Betrachtung dieser Maße:
- Geburtsgewicht nach dem Entwicklungsstand des Neugeborenen [gemäß SSW]

³⁷ <https://de.wikipedia.org/wiki/Fehlgeburt>

- Zu geringes Geburtsgewicht
Bei an sich abgeschlossenem Schwangerschaftsverlauf (vollendete 37. SSW) Geburtsgewicht unter 2.500 g.
- Zu geringes Gewicht für das Gestationsalter
Bezogen auf das Gestationsalter in Schwangerschaftswochen wird das Gewicht mit einer entsprechenden Referenzverteilung verglichen; liegt dieses unterhalb des 10 % Fraktils der Referenzverteilung gilt das Neugeborene mit Blick auf sein Gestationsalter als relativ zu leicht.
- APGAR-Score (bezogen auf Lebendgeburten): Der APGAR-Score ist ein Punkteschema, mit dem sich der klinische Zustand von Neugeborenen standardisiert beurteilen lässt. Mit Hilfe dieser Beurteilung wird der Zustand des Neugeborenen und dessen Anpassung an das Leben außerhalb der Gebärmutter, also die Überführung des fetalen in den neonatalen Zustand, beschrieben. Der APGAR-Score wird zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Geburt ermittelt. Insofern gehört zum APGAR-Score an sich eine Zeitangabe der Bestimmung (in Minuten nach der Geburt) hinzu. In Publikationen verbreitet ist insbesondere der 5-min-APGAR Score. Neugeborenen mit einem APGAR-Score von 7 bis 10 gelten dabei als „normal“; ca. 99 % der Neugeborenen fallen in diese Kategorie.³⁸ Eine feinere Differenzierung der normalen Geburten mit APGAR-Score von 7 bis 10 gemäß „9 ist gesünder als 8“ ist nicht gebräuchlich.

Sehr viel spezifischer als diese eher allgemeinen Maßzahlen ist die Analyse von angeborenen Fehlbildungen bzw. kongenitalen Anomalien. Hierbei ist aber zu beachten, dass viele Fehlbildungen nicht pränatal oder zur Geburt festgestellt werden, sondern erst im späteren Lebensverlauf. Insofern erlauben die Daten einer Geburtsklinik keine vollständige Häufigkeitsschätzung.

- Lippen-Kiefer-Gaumensegel-Spalten
Teile der Mundpartie haben sich in der Embryonalphase nicht normal entwickelt.
- Angeborene Herzfehler:
Angeborener Herzfehler (AHF) ist die allgemeine Bezeichnung für schon bei der Geburt vorhandene Defekte oder Fehlbildungen des Herzens. Etwa 8 ‰ der Neugeborenen kommen mit einem Herzfehler zur Welt.
Die verschiedenen Arten angeborener Herzfehler betreffen sowohl das Herz selbst als auch die vom Herzen ausgehenden großen Blutgefäße, die Lungenschlagader (Pulmonalarterie) oder die Hauptschlagader (Aorta). Oft sind die Lungenarterie und die Pulmonalklappe und damit der Blutfluss aus der rechten Herzkammer in die Lunge von dem Herzfehler betroffen. Einige der häufigsten AHF sind im Folgenden aufgeführt³⁹:
 - Aortenklappenstenose
Hierunter versteht man eine Einengung in der Ausflussbahn der linken Kammer. Die Ursache ist eine Verdickung der Klappensegel oder eine Unterentwicklung der Aortenwurzel.

³⁸ Vgl. Casey BM, 2001: Hier waren rund 99,1 % der betrachteten rund 150.000 Neugeborenen normal (5-min-Apgar-Score mindestens 7). Bezogen auf die vollendeten Schwangerschaften (SSW \geq 37. Woche) sogar 99,5 %.

³⁹ Vgl. iff.: https://www.herzkinder.at/cardiac_defect/cardiac_defect?gclid=Cliv9f-A79ACFaW17QodEWMHZw oder auch entsprechende Einträge unter wikipedia.

- Atriumseptumdefekt, Vorhofscheidewanddefekt
Hierbei handelt es sich um eine angeborene Lücke in der Scheidewand (Septum) zwischen den Vorhöfen.
- Fallot'sche Tetralogie
Dies ist ein komplexer Herzfehler, bei dem vier angeborene Herzfehler gleichzeitig vorliegen. Sie führt zur Zyanose.
- Aortenisthmusstenose , Isthmusstenose der Aorta
Die Aortenisthmusstenose ist eine angeborene Gefäßfehlbildung.
- Pulmonalklappenstenose
Bei einer Pulmonalklappenstenose sind die Taschen der Pulmonalklappe verdickt und die Öffnung der Klappe behindert.
- Ventrikelseptumdefekt
Dies ist der häufigste angeborene Herzfehler. Es besteht ein Loch in der Scheidewand (Septum) zwischen den Herzkammern.
- Neuralrohrdefekte, insbesondere Spina bifida
Hierunter werden Fehlbildungen zusammengefasst, bei denen es in der Embryonalentwicklung zu einem unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs gekommen ist. Zu den häufigsten Neuralrohrfehlbildungen zählt die Spina bifida aperta, eine Fehlbildung im Bereich der Wirbelsäule.⁴⁰

4.4.2 Statistische Aspekte

Auf Basis der Bevölkerungsstruktur im Untersuchungsgebiet kann man von ca. 60 Geburten jährlich ausgehen. Davon dürfte ein guter Teil in der Geburtsklinik in Goslar stattfinden.

In der folgenden Tabelle werden mit der Geburt assoziierte Gesundheitsindikatoren mit Angaben zur Häufigkeit und Relevanz neben einander gestellt.

⁴⁰ <https://de.wikipedia.org/wiki/Neuralrohrdefekt>

Tabelle 4.6a: Mögliche Untersuchungsparameter: Allgemeine Indikatoren / Entwicklungsindizes

	Ausprägungen	Häufigkeit / Durchschnitt	Bemerkungen
Geschlecht des Kindes	Bivariat	Mädchenanteil: 48,7 % (in D)	Fragwürdige Relevanz; beliebig willkürlich
Geburtsgewicht (ggf. ohne Frühgeburten)	Stetig; Normalbereich 2.500 – 4.500 g	3300 g	Fragwürdige Relevanz
APGAR-Score (bezogen auf Lebendgeburten)	Ordinal; 0 - 10	8 – 10: > 99% aller Geburten ab 37. SSW	
Frühgeburt	Bivariat; Geburt vor 37. SSW	ca. 9 % ⁴¹ (D)	Wäre auch im Kontext Abort / Totgeburt oder in der Untergliederung nach SSW zu diskutieren
Geringes Gewicht für Gestationsalter	Bivariat	pD: 10 % bzgl. Referenzwert zu leichtgewichtig	Abhängig von Referenzwerten. Rein statistisch abgeleitet.
Niedriges Geburtsgewicht	Bivariat; < 2.500 g	Bei Frühgeburt idR Gewicht unter 2.500g	

Tabelle 4.6b: Mögliche Untersuchungsparameter: Angeborene Fehlbildungen

	Ausprägungen	Häufigkeit / Durchschnitt	Bemerkungen
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	Ja / nein	Ca. 0,2 %	
AHF; insgesamt	Ja / nein	Ca. 0,8 – 1,0 %	
Aortenklappenstenose	Ja / nein	< 0,1 %	Relevanz je nach spezifischer Diagnose und Ausprägung
Atriumseptumdefekt	Ja / nein	< 0,1 %	
Fallot-Tetralogie	Ja / nein	< 0,1 %	
Aortenisthmusstenose	Ja / nein	< 0,1 %	
Pulmonalklappenstenose	Ja / nein	< 0,1 %	
Ventrikelseptumdefekt	Ja / nein	Ca. 0,3 %	
Neuralrohrdefekte	Ja / nein	Ca. 0,3 %	Relevanz je nach spezifischer Diagnose und Ausprägung
Spina bifida	Ja / nein	0,1 %	

Die mangelnde Häufigkeit und damit eine unzureichende statistische Power lässt eine Analyse von Fehlbildungen nicht sinnvoll erscheinen.

Insofern wäre im Folgenden nur noch zu diskutieren, ob eine Analyse der allgemeinen geburtsbezogenen Indikatoren machbar und sinnvoll ist.

⁴¹ Schleußner, 2013

4.4.3 Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“

Es gibt es eine Vielzahl von Risikofaktoren, die im Gesundheitszustand oder dem Lebensstil der Mutter begründet sind und die daher als Confounder zu berücksichtigen wären. Hier ist auch an mögliche Stadt-Land-Unterschiede in der medizinischen Versorgungsstruktur (inkl. Früherkennung), aber auch auf individueller Seite an den Sozialstatus, Alter der Mutter bei Geburt, Rauchverhalten etc. zu denken.

4.4.4 Organisatorisches

Die Verwendung und Zusammenführung von Datensätzen direkt aus der stationären Versorgung oder die Verwendung von Abrechnungsdaten ist nicht ohne weiteres möglich: Hier dürften verschieden Patientendaten (Mutter und / oder Kind) sowie Abrechnungsdaten zusammengeführt werden müssen; eine externe Expositionsquantifizierung anhand der Adresse kann aus Datenschutzgründen kaum erfolgen, eine rein ökologische Expositionsklassifizierung anhand des Wohnortes führt wieder zu einer sehr unscharfen Expositionsquantifizierung und damit zu kaum beobachtbaren Effekten.

4.4.5 Fazit

Die Aufbereitung von Sekundärdaten aus der klinischen Versorgung als Datenquelle für eine umweltmedizinische Bewertung erscheint nicht erfolgsversprechend: Die möglicherweise auf Basis hinreichend vieler Datensätze zu analysierende Daten etwa zum Geburtsgewicht oder zum APGAR-Score sind in ihrer medizinischen Relevanz zu unspezifisch und unterliegen diversen Einflüssen. Zudem sind organisatorische Hürden zu überwinden, ohne dass die resultierenden Daten ausreichende Informationen zu Expositionsangaben hätten.

4.5 Exkurs: Sonstige Untersuchungsvorschläge

Unabhängig von den vom Landkreis Goslar letztlich formulierten Fragestellungen für die Machbarkeitsstudie wurde in die Diskussion im Projektbeirat zuvor der Vorschlag eingebracht, die im Prozess der Routineversorgung der vor Ort niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte anfallenden Daten heranzuziehen. Konkret lautet der Vorschlag für die häufigsten Diagnosen den Quotienten zwischen Diagnosenhäufigkeit und versorgter Bevölkerung im Untersuchungsgebiet zu bilden und diese Zahlen mit denen aus einer Kontrollregion zu vergleichen.

Obwohl dieser Vorschlag bei genauer Betrachtung keiner der beiden Fragestellungen der Machbarkeitsstudie zugeordnet werden kann (Kapitel 1.1), wird kurz auf ihn eingegangen, da er mehrfach in die öffentliche Diskussion gebracht worden war:

4.5.1 Datenverfügbarkeit

Die Grundannahme dieses Vorschlags ist unzutreffend: Entsprechende Daten liegen nicht unmittelbar vor; allerdings findet sich eine mögliche gesetzliche Grundlage im Sozialgesetzbuch, nach der KVN-Daten unter bestimmten Voraussetzungen verarbeitet werden könnten.

Eine Übermittlung derartiger Daten seitens der KVN an eine vom Landkreis Goslar beauftragte Forschungsstelle für das umweltmedizinische Gutachten ist nicht ohne weiteres möglich, da natürlich der Datenschutz bei allen Bearbeitungs- und Auswerteschritten sorgfältig beachtet werden muss. Gleichwohl gibt es eine ausdrückliche Öffnung für Forschungsfragestellung, die die Übermittlung von hinreichend anonymisierten Sozialdaten an Forschende unter gewissen

Bedingungen ermöglicht. Dies ist im Zehnten Buch Sozialgesetzbuch (SGB X) - Sozialverwaltungsverfahren und Sozialdatenschutz - unter § 75, Übermittlung von Sozialdaten für die Forschung und Planung, geregelt.

Insofern könnte theoretisch von der Einrichtung, die das umweltmedizinische Gutachten erstellen soll, mit Bezug auf diesen Paragraphen sowie einem detailliert ausgearbeiteten Datenschutzkonzept versucht werden, entsprechende Daten von der KVN zu erhalten; hierzu müsste die oberste Landesbehörde, i.e. das niedersächsische Sozialministerium, der Weiterleitung der Sozialdaten von der KVN zustimmen.

Das NLGA kann aber keine hinreichende rechtliche Begründung für einen derartigen Datentransfer erkennen. So heißt es im ersten Absatz von §75 SGB X:

„1) Eine Übermittlung von Sozialdaten ist zulässig, soweit sie erforderlich ist für ein bestimmtes Vorhaben

- 1. der wissenschaftlichen Forschung im Sozialleistungsbereich oder der wissenschaftlichen Arbeitsmarkt- und Berufsforschung oder*
- 2. der Planung im Sozialleistungsbereich durch eine öffentliche Stelle im Rahmen ihrer Aufgaben*

und ... Eine Übermittlung ohne Einwilligung der betroffenen Person ist nicht zulässig, soweit es zumutbar ist, ihre Einwilligung einzuholen. ... Der nach Absatz 4 Satz 1 zuständigen Behörde ist ein Datenschutzkonzept vorzulegen.“

Mit dem umweltmedizinischen Gutachten läge aber keine wissenschaftliche Forschung oder Planung im Sozialleistungsbereich vor, noch eine wissenschaftliche Arbeitsmarkt- oder Berufsforschung.

Da es sich einerseits nicht um eine Forschungsfragestellung gemäß §75 SGB X handelt und andererseits auf Grund der geringen Anzahl der Arztpraxen im Untersuchungsgebiet auch datenschutzrechtlich mehr als bedenklich erscheint, muss man davon ausgehen, dass die Daten nicht zur Verfügung gestellt werden dürfen.

Mithin stehen die Daten nicht im Zugriff, noch können sie rechtlich überhaupt verwendet werden.

4.5.2 Aussagekraft der Daten

Abgesehen von der rechtlichen Grundlage eines Datentransfers, wäre die Aussagekraft von derartigen Statistiken über die häufigsten Diagnosen sehr limitiert, so dass eine derartige Analyse umweltepidemiologisch nicht zu empfehlen wäre (vgl. Kapitel 2.2.1 sowie A.5)

Es sprechen diverse Argumente dagegen, sowohl in Bezug auf die konkrete Umsetzbarkeit wie auf die Interpretationsmöglichkeiten bzw. dem zu erwartenden Informationsgewinn:

- Die Hochrechnung von „häufigste Diagnosen in der Abrechnung“ auf „häufigste Erkrankungen in der Bevölkerung“ ist praktisch nicht möglich:
 - Zunächst ist die Bezugsgröße in den KV-Daten allein der „Patient im Quartal“; es fehlen beispielsweise Angaben von Personen in der Bevölkerung, die nicht zu einem in der Untersuchungsregion praktizierenden Arzt gehen.
 - Der „Nenner“, auf den sich die Fallangaben beziehen sollen, ist nicht klar definiert. Denkbar ist ersatzweise als Nenner die gesamte Population in der Region zu wählen oder aber die Summe der Patientinnen und Patienten, die im letzten Jahr

einmal eine der Praxen besucht haben.⁴² Als Problem erweist sich hierbei die in Deutschland geltende „freie Arztwahl“, so dass – anders als etwa in Großbritannien - keine feste regionale Zuordnung der Bevölkerung zu den versorgenden Hausärztinnen und -ärzten besteht: Ein Patient aus der Region muss nicht zwingend zu einem Arzt aus der Region gehen. Er kann andererseits auch zu mehreren Ärztinnen und Ärzten der Untersuchungsregion in Behandlung gehen; ein Patientenabgleich über verschiedene Ärztinnen und Ärzte ist mit den KVN-Daten nicht möglich (vgl. Kapitel 2.2.1).

- Um einen sinnvollen Vergleich zu ermöglichen, wäre eine altersstandardisierte Auswertung der Diagnosen notwendig. Schließlich gibt es einen deutlichen Einfluss der Altersstruktur der Patienten auf die Verteilung der Diagnosen.
- Ggf. sind weitere Patientencharakteristika zu berücksichtigen, wie z. B. die Sozialschicht.
- Die Diagnosenstellung selbst ist nicht hinreichend über alle Arztpraxen standardisiert.
- Auch die regionale Verteilung von Fachärztinnen und Fachärzten hat einen Einfluss auf die Diagnosenverteilung in den hausärztlich orientierten Praxen (s. Kapitel A.5).
- Die umweltmedizinische Fragestellung ist alles andere als klar: Welche Diagnose spricht für oder gegen einen möglichen Umweltzusammenhang? Was sagt es aus, wenn eine chronische Erkrankung in Oker / Harlangerode relativ (im Sinne eines vorgeschlagenen Rankings) häufiger ist als in einer Vergleichs- bzw. einer Referenzregion? Was sagt dies aus bei einer infektiösen Erkrankung?
- Hier besteht ganz klar die Gefahr der Hypothesenbildung nach Auswertung⁴³, die in der wissenschaftlichen Forschung strikt abzulehnen ist.

4.5.3 Fazit

Als Alternative zu der angeregten Auswertung von KVN-Daten wäre man mithin auf die direkte Zuarbeit von Praxen vor Ort wie aus einer Kontrollregion angewiesen.

Dies erinnert an ein altes Konzept von „Beobachtungspraxen“, um (potentiell) umweltbedingte Erkrankungen zu beobachten oder später auch um versorgungsepidemiologische Fragestellungen zu beantworten: In 1990 startete mit Bezug auf mögliche umweltbedingte Krankheiten an der MHH unter Prof. Schwartz das sogenannte MORBUS-Projekt „Modellversuch zur Errichtung und Erprobung regionaler Beobachtungspraxen zwecks Erhebung umweltbezogener Gesundheitsstörungen“. Doch gerade für die Schätzungen von Diagnosehäufigkeiten (Inzidenz / Prävalenz) erwies sich ein System von Beobachtungspraxen als nur sehr eingeschränkt zu verwenden. Im Abschlussbericht zum MORBUS-Projekt (Schlaud, 1996) heißt es abschließend auf Seite 198 entsprechend: *„In Versorgungssystemen mit freier Arztwahl ist ein Bevölkerungsbezug von Sentinel-Daten nicht direkt erreichbar. ... Unbefriedigend bleibt jedoch der Populationsbezug, so dass bevölkerungsbezogene Häufigkeitsmaße wie Inzidenz oder Prävalenz von Krankheiten über einen Kontaktnenner nicht direkt schätzbar sind.“*

⁴² Bei der Diskussion um geeignete Nenner wird diese Gruppe auch als „jährliche Kontaktgruppe“ bezeichnet (Schlaud, 1999).

⁴³ Bekannt als „HARKing – „Hypothesizing After the Results are Known“, zu Deutsch „das Aufstellen von Hypothesen nach dem Bekanntwerden von Ergebnissen“

Beobachtungspraxen haben hingegen als Teil einer Surveillance ihre Berechtigung, wenn es um Fragen zur regionalen und zeitlichen Ausbreitung von Infektionserkrankungen geht. Im Bereich der Umweltepidemiologie sind sie jedoch als bedeutungslos anzusehen.

An diesem Beispiel zeigt sich, dass zur Einschätzung, welche Untersuchungen machbar sind und welchen Verzerrungen sie unterliegen, nicht nur eine medizinische Sicht relevant ist. Schließlich muss eine Vielzahl von Aspekten gewürdigt werden, insbesondere natürlich epidemiologische und / oder statistische, aber unter Umständen auch rechtliche oder organisatorische.

5 Machbarkeit Primärerhebungen

Mit eigenen Erhebungen können vorab als maßgeblich identifizierte Gesundheitsindikatoren erfasst und im Zusammenhang mit Daten zur Exposition oder inneren Belastung betrachtet werden.

Hierbei können grundsätzlich Befragungen oder körperliche Untersuchungen oder auch labordiagnostische Verfahren an Körpermaterial durchgeführt werden.

5.1 Epidemiologische Querschnittsstudie (Reine Befragung)

Wenn man Daten selber erheben muss, sollte man die Anwendbarkeit von bereits in anderen Erhebungen etablierten bzw. validierte Erhebungsinstrumenten prüfen und ggf. auf sie zurückgreifen, so dass damit der Aufwand einer Primärerhebung überschaubar bleiben könnte. Entscheidend für den Aufwand ist aber auch die Form der Befragung, d.h. ist eine rein schriftliche Befragung möglich oder müssen Interviewer das Untersuchungskollektiv mündlich befragen?

5.1.1 Gesundheitsindikatoren

Die Frage nach der Machbarkeit einer eigenen Primärerhebung ist ohne nähere Benennung der zu untersuchenden Gesundheitsindikatoren („Zielerkrankungen“) und der Form der Expositionsquantifizierung kaum allgemein zu bewerten.

Die im Zusammenhang mit Cadmium oder Blei genannten spezifischen gesundheitlichen Auswirkungen decken eine (zu) breite Palette ab - von reinen Labormarkern, über schwer fassbare Beschwerdebilder (z.B. Verringerung der Intelligenz) bis hin zu Krebserkrankungen. Mögliche Verschiebungen in der Verteilung von Laborparametern, zu deren Bestimmung eine Blut- oder Urinprobe nötig ist, können nicht über eine Befragung erfasst werden; hierzu wäre ein HBM-Ansatz nötig (vgl. Kapitel 5.2). Diagnosen können in der Bevölkerung nur recht allgemein erfragt werden (s. Abbildung 2.4 – GEDA-Fragebogen), verbunden mit einer hohen Variabilität der Angaben; selbst Angaben zu eigenen Krebserkrankungen sind höchst unzuverlässig.

Von den diskutierten Gesundheitsindikatoren im Zusammenhang mit einer Schwermetallbelastung kämen für eine schriftliche Befragung Diagnosen bzw. Symptome im Zusammenhang mit Herz-Kreislaufkrankungen in Frage. Bei einer Interview-gestützten Befragung kämen – allerdings eingeschränkt auf Kinder – auch Fragenmodule z. B. zur psychischen Entwicklung in Frage.

5.1.2 Statistische Power

Bei der exemplarischen Powerkalkulation wird eine Befragung von Erwachsenen im Alter von 25 – 69 Jahren angenommen.

Diese Altersgruppe weist einen Bevölkerungsanteil von rund 60 % auf. Nimmt man weiterhin bei der Befragung aller erwachsenen Einwohner des Untersuchungsgebietes eine Responserate von 40 % an, verblieben 2.400 Befragungsergebnisse.

Diese Anzahl würde ausreichen, um auch moderate Abweichungen gegenüber der Prävalenz von erfragten Gesundheitsindikatoren gegenüber einer Referenzbevölkerung sicher nachzuweisen: Beträgt in der Referenzpopulation die Prävalenz des zu betrachtenden Gesundheitsindikators 5 %, so führt eine 20 %-ige Erhöhung im Untersuchungsgebiet (somit eine Prävalenz von 6 %) dazu,

dass mit Wahrscheinlichkeit von 66 % erkannt wird, dass die Prävalenz gegenüber der Referenzpopulation erhöht ist.

Bei einer auf Kinder – etwa im Alter von 6 bis unter 10 Jahre - eingeschränkten Befragung würde man unter den gleichen Annahmen zur Response nur ca. 150 Befragungsergebnisse erwarten dürfen. Insofern ähnelt die statistische Power die der Schuleingangsuntersuchungen (über mehrere Jahre zusammengefasst; siehe Kapitel 4.2.2.2).

5.1.3 Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“

Da eine Expositionsquantifizierung allein über eine Befragung relativ fehlerbelastet ist und zudem für die erfragten Gesundheitsindikatoren wie den Herz-Kreislaufkrankungen diverse alternative Verursacher bekannt sind oder vermutet werden können, sind mögliche Zusammenhangsanalysen wenig belastbar.

5.1.4 Organisatorisches

Eine reine schriftliche Befragung kann innerhalb von sechs Monaten abgeschlossen werden. Dies beinhaltet die logistische Planung inkl. der Festlegung der Erhebungsinstrumente, Verschickung, Rücklaufkontrolle, Non-Responder-Analyse, Datenerfassung, eigentliche Auswertung wie auch die Berichterstellung.

Ohne Zusatzmodule wäre eine derartige Befragung vermutlich unter den finanziellen und zeitlichen Vorgaben machbar.

5.1.5 Fazit

Auch wenn eine derartige Erhebung machbar erscheint, ist sie nicht sinnvoll: Ohne adäquate Expositions- oder Belastungsparameter sind die Ergebnisse beliebig interpretierbar. Gerade auch für Cadmium wären Gesundheitsindikatoren, die nicht erfragt, sondern nur im Körper nachgewiesen werden können, vermutlich der erfolgsversprechendere Weg.

5.2 HBM

Human-Biomonitoring (HBM) ist ein Werkzeug der gesundheitsbezogenen Umweltbeobachtung mittels Bestimmung und Beobachtung der inneren Körperlast von Schadstoffen – meist von bestimmten Bevölkerungsgruppen über einen längeren Zeitraum. Auch die Erfassung von Belastungssituationen als Momentaufnahmen kann zur Bewertung einer vermuteten Belastung dienen.

Zu beachten ist allerdings, dass die innere Körperlast die Gesamtbelastung des Menschen aus verschiedenen Quellen sowie Aufnahmewegen und unter Einfluss ganz individueller Faktoren darstellt (siehe Kapitel A.4.2) und bestimmte Voraussetzungen bei der Durchführung und der Bewertung von Ergebnissen zu berücksichtigen sind. Dabei sind insbesondere ein valides analytisches Verfahren entscheidend, sowie die Berücksichtigung der spezifischen Eigenschaften des Stoffes auch nach der Aufnahme in den Körper.

Über ein HBM können innere Belastungen mit gesundheitsgefährdenden Stoffen objektiviert und quantifiziert werden wie auch die innere Belastung bei vorhandenen spezifischen gesundheitlichen Wirkungen ggf. mit dieser korreliert werden, um mögliche Expositions-Effekt-Beziehungen abzuleiten (Wichmann, 2018).

Verfahren des HBM eignen sich insofern sowohl zur Quantifizierung der inneren Körperlast der Bevölkerung als auch zur Gewinnung objektiver, von Antwortverzerrungen unbeeinflusster körperlicher Funktionsparameter, die im Zusammenhang mit Erkrankungen stehen können und somit ebenfalls als Gesundheitsindikatoren angesehen werden können.

Die für die Schwermetalle Blei und Cadmium belegten gesundheitlichen Folgen (Kapitel 3.1 und 3.2) basieren zum allergrößten Teil auf gemessenen Konzentrationen dieser Stoffe im Blut oder Urin der Probanden. Sowohl für die Bestimmung von Blei wie für Cadmium im Körper sind HBM-Verfahren etabliert (Kapitel 4.1.5 sowie 4.2.5).

Da jedoch die Körperkonzentrationen nicht ausschließlich von der Wohnumgebung (Boden- oder Luftbelastung) beeinflusst werden, sondern insbesondere auch die individuelle Ernährung sowie das Rauchverhalten einen Einfluss auf die Körperkonzentrationen haben (s. Kapitel A.4), wird neben den eigentlichen HBM-Maßnahmen zur Quantifizierung der inneren Belastung auch ein umfangreicher Befragungsteil nötig werden. Hierbei könnten nicht nur Einflussfaktoren der Schwermetallaufnahme abgefragt werden, sondern zusätzlich auch Angaben zu Gesundheitsindikatoren.

Der Mindestumfang eines HBM auf Cadmium und Blei bestünde aus:

- Fragebogen (soziodemografische Angaben, Ernährung, Freizeitverhalten, Lebensstil (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum), Wohnsituation, Wohnhistorie und subjektive Lebensqualität)
- Urinprobe (Cadmium)
- Blutprobe (Blei)

Weitere mögliche Untersuchungsmodule werden im Folgenden skizziert.

5.2.1 Gesundheitsindikatoren

Über den Fragebogen können beliebige Gesundheitsindikatoren mit unterschiedlicher Relevanz und in unterschiedlicher Validität erfasst werden. So sollten wegen eines möglichen Zusammenhanges mit Cadmium beispielsweise Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (Kapitel 3.2.3) erfragt werden.

Darüber hinaus können Messungen in Blut oder Urin im Rahmen eines HBM nicht nur Aussagen zu der inneren Körperlast der ortsansässigen Bevölkerung an den Schwermetallen geben, sondern auch Funktionsparameter erfasst werden, die zwar nicht zwangsläufig einen eigenständigen Krankheitswert darstellen, aber Hinweise auf beginnende Funktionseinschränkungen erlauben.

Verschiedene HBM-Untersuchungen zu Gesundheitsindikatoren sind denkbar und können – abhängig von den organisatorischen und finanztechnischen Aspekten – als einzelne (optionale) Untersuchungsmodule diskutiert werden. Zudem können über Befragungen oder auch körperliche Untersuchungen mögliche Gesundheitsindikatoren erfasst werden.

Exemplarisch seien zwei mögliche Erhebungsmodule benannt, die jeweils eine als gesichert anzusehende gesundheitliche Auswirkung von Cadmium bzw. Blei aufgreifen. Dabei umfasst das eine Modul ebenfalls eine HBM-Maßnahme, während das andere befragungsbasiert ist:

5.2.1.1 Beispiel HBM: Nephrologische Parameter (Urin)

Durch Cadmium können Nierenfunktionsparameter eingeschränkt sein (Kapitel 4.2.1).

Die HBM-Kommission, 2011, führt aus, dass die Ausscheidung von β 2-M mit dem Urin als sicherer und relativ sensitiver Marker für eine Mikroglobulinurie verwendet werden kann. Andere spezifischen Marker wie α 1-M oder RBP sind weniger sensitiv als β 2-M. Demgegenüber sind

sensitivere Marker als β 2-M wiederum weniger spezifisch und können somit auch bei nicht Cadmium induzierten Nierenschädigungen erhöht sein. Mithin ergibt sich als sinnvoller Ansatz, mehrere Marker parallel zu bestimmen, um so über die Kombination der Ergebnisse zu verlässlichen Aussagen zu kommen.

Allerdings lässt sich die gesundheitliche und prognostische Bedeutung von Referenzwertüberschreitungen bei der Mehrzahl dieser Parameter nicht abschließend beurteilen (HBM-Kommission, 1998). In folgender Tabelle (nach Angaben in: HBM-Kommission, 1998) finden sich abgeleitete Referenzwerte oder auch nur ungefähre Referenzwertbereiche für Nierenfunktionsparameter, die aus verschiedenen Untersuchungen abgeleitet worden sind:

Tabelle 5.1: (Obere) Referenzwerte bzw. Referenzwertbereiche für ausgewählte Nierenfunktionsparameter

<i>Parameter, Marker-Proteine</i>	<i>In mg / g Kreatinin (Basis: Studien aus 1990 – 1994)</i>	<i>In mg / l Urin (Basis: Studie aus 1993)</i>
Hochmolekulare Proteine (HMW)	21	
<i>Immunglobin (IgG)</i>	2 – 10	5
<i>Thromboxan B₂ (TB₂)</i>	75	146
<i>Transferrin (TRF)</i>	1	0,9
Niedermolekulare Proteine (LMW)	29	
<i>α1- Mikroglobulin (α1- M)</i>	10 – 14	
<i>β2- Mikroglobulin (β2- M)</i>	200 – 310	280
<i>Retinolbindendes Protein (RBP)</i>	115 - < 500	185
<i>Bürstensaumantigen HF5</i>	11	13
<i>Bürstensaumantigen BBA</i>	8	7
<i>Bürstensaumantigen BB50</i>	14	16
<i>c-Glutamyltransferase (c-CT)</i>	52	
<i>Alkalische Phosphatase (TNAP)</i>	2	1
<i>Alkalische Phosphatase (IAP)</i>	2	3
<i>Alanin-Aminopeptidase (AAP)</i>	11	
<i>N-Acetyl- β-D-Glucosaminidase (NAG)</i>	3 - 5	2
Tamm-Horsefall-Glycoprotein (THG)	22	

Sofern Nierenfunktionsparameter im Rahmen eines HBM untersucht werden sollten, muss die Datengrundlage der der Referenzwertermittlung zu Grunde gelegten Daten genauer evaluiert werden. Insbesondere wäre auch ein Konfidenzintervall für einen Referenzwert, der aus einer empirischen Verteilung von Messwerten abgeleitet worden ist, anzugeben.

5.2.1.2 Beispiel Befragung: Neuropsychologische Auswirkungen bei Kindern

Während einleitend bereits angeführt wurde, dass zum Mindestumfang eines HBM auch die Befragung der Teilnehmer zu Risikofaktoren wie auch zu ihrem Gesundheitszustand mit standardisierten Fragebögen gehören müsse, können anstelle von rein schriftlichen Befragungen auch mit Interviewern geführte mündliche Befragungen zu spezifischen gesundheitlichen Themenbereichen durchgeführt werden.

Als Beispiel können dabei auch Befragungen von Kindern mit verschiedenen psychometrisch validierten Fragebogenbatterien dienen, die etwa zur Einschätzung der mentalen Entwicklung, der Intelligenz oder dem Sozialverhalten konzipiert wurden. Hierzu wurde bereits im Rahmen des Forschungsprojektes „Psychologische Untersuchung über die Auswirkung von asymptomatischen Schwermetallbelastungen auf die Entwicklung von Kindern“ (Duhm, 1990) in den 80-er Jahren des letzten Jahrhunderts in Oker / Harlingerode eine HBM-Studie über Bleigehalte in Milchzähnen durchgeführt.

5.2.2 Statistische Aspekte

Bei einer HBM-Studie werden voraussichtlich diverse Untersuchungsparameter erfasst und ausgewertet, die verschieden skaliert sein können – von rein dichotom (z.B. „Merkmal liegt vor: ja / nein“) bis hin zu metrisch. Insofern können die Ausführungen zur benötigten Power nur rein orientierend sein und insbesondere nicht die Problematik des multiplen Testens mitberücksichtigen.

Für die rein orientierende exemplarische Powerkalkulation wird ein Test auf die Gleichheit von Anteilswerten herangezogen. Hierbei sind zwei Szenarien zu unterscheiden:

- Einstichprobenfall: Das HBM wird nur im Untersuchungsgebiet durchgeführt. Es soll getestet werden, ob bestimmte Anteilswerte (Prävalenzen oder auch Überschreitungen von Schwermetallkonzentrationen gegenüber Referenzwerten) im Untersuchungsgebiet erhöht sind.
- Zweistichprobenfall: Entsprechende Anteilswerte vom Untersuchungsgebiet werden mit denen einer Kontrollregion verglichen.

Als Power wird jeweils 80 % angesetzt (vgl. A.2.2.1). Der alternative Anteilswert im Untersuchungsgebiet soll doppelt so hoch sein wie die Referenzzahlen bzw. wie im Kontrollgebiet. Als Anteilswert für das interessierende Merkmal (Prävalenz, Referenzwertüberschreitung) wird für die Referenzzahlen bzw. das Kontrollgebiet 5 % angesetzt.

- Für den Einstichprobenfall ergibt sich ein benötigter Stichprobenumfang von 223 (Wahrscheinlichkeit des Fehlers 1. Art = 0,05, des Fehlers 2. Art = 0,2; Test auf Anteilswert $p = p_0 = 0,05$, Alternative $p_1 = 0,1$)
- Für den Zweistichprobenfall – bei identischem Umfang der beiden Stichproben - ergibt sich ein benötigter Stichprobenumfang von je 344, in der Summe somit von 688.

Diese Zahlen sind eher niedrig angesetzt: Neben der bereits angesprochenen Problematik des multiplen Testens dürften bei den Auswertungen auch diverse Einflussgrößen kontrolliert werden müssen. Letztlich sollten die Analysemodelle auf einer soliden Datenbasis operieren.

Die Zahl von 250 Probanden wird daher als Untergrenze für eine verlässliche Datenbasis angesehen (Einstichprobenfall). Allerdings müssen für den Einstichprobenfall valide und aktuelle Referenzwerte bzw. bevölkerungsbezogene Verteilungsparameter der zu untersuchenden Größen zur Verfügung stehen.

Ein auf Kinder und Jugendliche eingeschränktes HBM, das Erhebungsmodule etwa zu Verhaltensauffälligkeiten oder auch zur Intelligenz aufgreifen könnte, dürfte allein schon auf Grund zu geringer zu erwartender Teilnehmerzahlen nicht zu realisieren sein.

5.2.3 Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“

Ein wesentliches Element, Zusammenhänge zu belegen, ist die Abschätzung, inwieweit die inneren Schwermetallbelastungen durch Umweltbelastungen zustande kommen. Schließlich wird die innere Körperbelastung nicht zwingend allein von der Wohnumgebung beeinflusst, sondern insbesondere auch durch die individuelle Ernährung sowie das Rauchverhalten (s. Kapitel A.4.2).

Insofern sind neben den eigentlichen HBM-Maßnahmen (Konzentrationsmessungen im Urin / Blut) auch ein umfangreicher Befragungsteil nötig, bei der auch Einflussfaktoren der Schwermetallaufnahme abgefragt werden (s.a. Kapitel 5.2). Ergänzend können Umgebungsuntersuchungen zur (temporären) Quantifizierung der Stoffkonzentrationen in Umweltmedien sinnvoller als reine Befragungen zur wohnlichen Belastung sein.

Da Raucherinnen und Raucher wie auch Personen, die verstärkt Passivrauch ausgesetzt sind, tendenziell höhere Schwermetallbelastungen im Körper aufweisen, ist eine valide Kontrolle des Rauchstatus unerlässlich, ohne die eine halbwegs gesicherte Analyse der umweltbedingten Schwermetallaufnahme kaum möglich ist.

Die Beschränkung auf Personen aus Nichtraucherhaushalten würde den Einfluss des Rauchstatus ausschalten, so dass die Daten insgesamt homogener und leichter interpretierbar werden.

Optional könnte zur Quantifizierung der Einwirkung von Tabakrauch (aktives Rauchen wie Passivrauch) ein Biomarker eingesetzt werden. Die Bestimmung des Cotinin-Gehalts in Urin oder Blut eignet sich gut als Maßeinheit für den Tabakkonsum und ermöglicht so eine Aussage über das Rauchverhalten. Cotinin findet sich als Abbauprodukt des Nikotins bei Rauchern und Passivrauchern in Blut, Plasma, Speichel und Urin als N-Glucuronid-Konjugat.

Alternativ zu möglichen Boden- oder Luftuntersuchungen der unmittelbaren Wohnumgebung der HBM-Probanden könnte versucht werden, die Teilnehmer in unmittelbarer Umgebung von Messpunkten des bisherigen Messprogramms von Umweltmedien (z.B. Boden), für die langjährig Messwerte vorliegen, zu rekrutieren: In dem Falle könnten deren Messwerte als Näherungswerte für die Belastung in der Wohnumgebung der HBM-Probanden verwendet werden. Damit ginge zwar ein Genauigkeitsverlust einher, allerdings lägen damit eine Folge „historischer Messwerte“ vor und vor allem würde der logistische und finanzielle Aufwand deutlich reduziert.

5.2.4 Organisatorisches

Unter dem derzeitig geplanten Finanzrahmen wird ein vollständiges und aussagekräftiges HBM nicht komplett fremd an eine oder mehrere wissenschaftliche Institutionen vergeben werden können:

So würde eine Reproduktion bzw. Neuauflage der sogenannten „Duhm-Studie“ (Duhm, 1990; vgl. Kapitel 5.2.1.2) vor allem an organisatorischen, aber auch statistischen Aspekten scheitern:

- Die „Kinderzahlen“ sind gegenüber den 80er-Jahren, in denen die Duhm-Studie durchgeführt wurde, deutlich geschrumpft, abzulesen beispielsweise an der Zahl der Einschülerinnen und Einschüler (Kapitel 5.2).
- Es ist auf Grund der vergangenen Jahrzehnte von einer geringeren Exposition gegenüber den Schwermetallen, insbesondere dem interessierenden Blei, auszugehen, so dass Zusammenhänge zwischen Exposition und „psychologischer Untersuchung“ ungleich schwerer heraus zu finden wären.
- Die Laufzeit der Duhm-Studie von 1985 bis 1990 war im Vergleich zu den jetzigen Vorstellungen, bis wann Studienergebnisse vorgelegt werden sollten, zu lang.

- Die benötigten Fördermittel einer derartigen Studie überschreiten deutlich das derzeitige Finanzbudget.

Grundsätzlich dürften für eine halbwegs aussagekräftige HBM-Studie bei einer Laufzeit von einem Jahr die veranschlagten 60.000 € vermutlich allein für Personalkosten (plus prozentualem Overhead) ausgegeben werden müssen. Bei Personalkosten eines wissenschaftlichen Mitarbeiters von ca. 75.000 € / Jahr und einem Overhead von (üblichen) 40 % wäre bestenfalls eine halbe wissenschaftliche Stelle (E 13) über ein Jahr zu finanzieren, um damit allein die wissenschaftliche Planung, Durchführung, Auswertung, Berichterstellung und Risikokommunikation abzudecken.

Zudem stünden aber noch weitere zu finanzierende Posten an:

- Kosten für Ethik-Antrag
- Druck der Fragebögen
- Medizinisches Personal bei Blutentnahme
- Logistik Probenaufbereitung, -transport
- Dokumentation der Ergebnisse (Rücklaufkontrolle, Datenbankerstellung, Dateneingabe)
- Reisekosten
- Laborkosten (pro Probe) – je nach Untersuchungsumfang
- Umgebungsuntersuchungen (Exposition über Umweltmedien Luft/ Boden etc.)

Insofern wäre zu überlegen, ob der Landkreis Goslar wesentliche Projektbereiche – wie etwa die Probengewinnung sowie die komplette Projektdokumentation und Datenaufbereitung - in Eigenregie durchführen kann und allein die Laborkosten und Kosten für Sachmittel plus Werkvertrag für Auswertung und Ergebnisbericht aus dem veranschlagten Budget für das umweltmedizinische Gutachten zu begleichen wären.

Aus organisatorisch-logistischen Gründen ist es vorteilhaft, komplette Haushalte – ggf. eingeschränkt auf die Altersgruppen des Untersuchungskollektiv – in die Studie mit aufzunehmen. Dies gilt insbesondere dann, wenn parallel zum HBM auch Umgebungsuntersuchungen durchgeführt werden sollen. Allerdings ist bei den Auswertungen dann zu berücksichtigen, dass die Teilnehmer eines Haushaltes nicht statistisch unabhängig sind.

5.2.5 Fazit

Rein inhaltlich bietet ein HBM, das sowohl die mögliche Expositions- bzw. die körperliche Belastungsseite wie auch verschiedene gesundheitliche Aspekte parallel behandeln kann, einen erfolgsversprechenden Zugang für das geforderte umweltmedizinische Gutachten.

Allerdings wären hierzu die organisatorischen Rahmenbedingungen – finanziell (bzw. ressourcenbezogen) und ggf. auch zeitlich – anzupassen.

6 Ergebnis der Machbarkeitsüberlegungen

Bevor ein Vorschlag für das geplante umweltmedizinische Gutachten unterbreitet wird, werden die bisherigen Ergebnissen zusammengefasst:

6.1 Zusammenfassung der betrachteten Ansätze

Die folgende Tabelle kombiniert die diskutierten gesundheitlichen Indikatoren mit den dazu gehörigen Erhebungsinstrumenten und fasst die in den Kapiteln 4 und 5 näher ausgeführten Einschätzungen der Bewertungskriterien (vgl. Kapitel A.2) synoptisch zusammen. Die Begründung für eine negative oder positive Bewertung findet sich dabei in den entsprechenden Textpassagen.

Bedeutung der Hintergrundfarben in den Tabellen 6.1 und 6.2 für die jeweiligen Bewertungskriterien

Grün:	positive Bewertung
Blau:	neutrale Bewertung
Orange	negative Bewertung, die aber kein Ausschluss-Kriterium darstellt
Rot	negative Bewertung, die bei konkreter Planung mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Ausschluss-Kriterium würde
Rotbraun	Ausschluss--Kriterium

Tabelle 6.1: Zusammenfassende Bewertung der Machbarkeit verschiedener Untersuchungsansätze und Datenzugänge

Untersuchungsansatz (Datensatz /-halter) s. Kapitel	Gesundheitsindikatoren	Statistische Aspekte	„Exposition – Gesundheitsindikator“	Organisation
Häufigste stationäre oder ambulante Diagnosen (Krankenhausdiagnostik, GKV, DIMDI) 2.1.1, 2.2, 4.1	unzureichende regionale Auflösung			
Mortalität (Daten Kommunalen Gesundheitsbehörden) (2.1.2), 2.3.1, 4.2.1	Via Datenerfassung der Todesbescheinigungen; keine Confounder; Validität der Diagnosenangaben z. T. fraglich	Abhängig von Diagnose / Todesursache	Abhängig von Diagnose / Todesursache. Ohne Kontrolle weiterer Faktoren kaum interpretierbar	Nacherfassung (Gesundheitsamt) aufwändig;
Kindliche Allergien (Daten Kommunalen Gesundheitsbehörde: SEU) 2.3.2, 4.2.2	SEU: allerdings Validität fraglich (Underreporting); keine Confounder	Effekte müssten groß sein	kaum interpretierbar	Ggf. einige Nacherfassungen
Verhalten bei Kindern (Daten Kommunalen Gesundheitsbehörden: SEU) 2.3.2, 4.2.2	SEU: Validität sehr fraglich; keine Confounder	Effekte müssten groß sein	Untersuchereffekt muss kontrolliert werden; kaum interpretierbar	Ggf. einige Nacherfassungen
Spezifische Krebsinzidenz (EKN) 2.4.1, 4.3	Sehr hohe Validität und Vollzähligkeit. Regionale Auflösung nur für letzte Diagnosejahre.	Moderate Risiken nachweisbar (abhängig von Diagnose)	Rein ökologische Betrachtung; keine Confounder; konkurrierende Risiken	Nur bei positivem Votum des EKN Sonderauswertung zur Inzidenz unproblematisch
Fehlbildungen (Stationäre Daten – Geburtshilfe) 2.6, 4.5	Kein Register; kein naheliegender Zugang auf stationäre Daten	Zu geringe Power		
Allgemeine Symptome und Krankheiten in der Bevölkerung (Eigene Primärerhebung) (2.5), 5.1	Trotz standardisierter Erhebungsinstrumente wenig spezifisch; medizinische Angaben wenig valide; Gefahr des Overreporting	Eventuell Probleme bei Response (Verzerrung)	konkurrierende Risiken; Expositionserfassung mangelhaft	Umfangreiche Erhebungslogistik; Erfassung und Auswertung; wohl im Kostenrahmen
HBM – innere Belastung & Gesundheit (Eigene Primärerhebung) 3.1.7, 3.2.5, 5.2	Befragung mit standardisierten Erhebungsinstrumenten; wünschenswert; labortechnische Bestimmung von Funktionsparametern	Eventuell Problem bei der Response; Repräsentativität zu überprüfen	Bestimmung der inneren Belastung; für Querschnittsstudie höchstmögliche Plausibilität;	Umfangreiche Erhebungslogistik; Umfängliche Eigenmittel und/oder Etataufstockung erforderlich

Ergänzend zu den Untersuchungsansätzen folgt eine ähnliche Tabelle für mögliche Untersuchungsmodul eines HBM.

Allerdings erfolgt keine weitere Bewertung der Dimension „Organisation“, da das HBM bereits als Ganzes in Tabelle 6.1 bewertet wurde mit der Folgerung, dass eine Entscheidung für ein HBM eine umfangreiche Rekalkulation der Mittel mit sich bringen müsste. Stattdessen werden unter „Organisation“ Anmerkungen zum jeweiligen HBM-Modul gegeben. Potentielle Studienmodule allein zur Quantifizierung einer Exposition oder der Körperbelastung können zudem nicht unter dem Aspekt „Gesundheitsindikatoren“ bewertet werden.

Tabelle 6.2: Zusammenfassende Bewertung möglicher Untersuchungsmodul bei einer HBM-Studie

HBM-Modul	Gesundheitsindikatoren	Statistische Aspekte	„Exposition – Gesundheitsindikator“	Organisation
Notwendige Module				
Bestimmung der inneren Belastung	Trifft nicht zu	Eventuell Probleme bei der Response; evtl fehlen belastbare Referenzwerte	Zusammen: Theoretisch hohe Aussagekraft (unter Querschnittsuntersuchungen)	Ggf. Verzicht auf Cd-Bestimmung im Blut
Fragebogen: Allgemeine Symptome und Beschwerden in der Bevölkerung	Befragung mit standardisierten Erhebungsinstrumenten; medizinische Angaben wenig valide; Gefahr von Overreporting	Eventuell Problem bei der Response;		Evtl. Ausdehnung der Befragung über reines HBM-Kollektiv hinaus
Fragebogen zur Schwermetallaufnahme	Trifft nicht zu	Response wie Befragung; Ernährungsfragen erlauben nur Annäherung der wahren Nahrungsaufnahme	Trifft nicht zu	
Optionale Module				
Nephrologische Parameter	Fragliche medizinische Relevanz der Zielparameter	Response wie bei HBM auf Cd	Am ehesten Zusammenhänge zu Cd-Exposition zu erwarten	
Kinder: Intelligenz, psychosoziale Parameter	Fragliche medizinische Relevanz der Zielparameter	Zu geringe Bezugspopulation; vermutlich fehlen belastbare Referenzwerte	Möglicher Einfluss der Interviewer; Wenig eindeutig	Vermutlich erhöhte öffentliche Aufmerksamkeit
HBM – Rauchverhalten (Cotinin)	Trifft nicht zu	Verbesserte Confounderkontrolle	Trifft nicht zu	
Bestimmung der Belastung in der Wohnumgebung	Trifft nicht zu	Plausibilität: Körperlast umweltbedingt	Alternative Auswertung: Gesundheit – Umgebungsbelastung	

6.2 Empfehlung

Das NLGA empfiehlt sich primär auf eine Untersuchungsform, die durchaus verschiedene Fragestellungen aufgreifen kann, zu konzentrieren. Diese sollte vor allem zu aussagekräftigen Ergebnissen führen, die nicht beliebig interpretiert werden können. Diese auf inhaltlichen Aspekten basierende Empfehlung ist unabhängig von den bislang vorgegebenen Rahmenbedingungen (Finanzen, Zeithorizont).

Die größten Erfolgsaussichten für belastbare Ergebnisse liegen nach Einschätzung des NLGA in einem Human-Biomonitoring. Hiermit könnte einerseits versucht werden, die tatsächliche Belastung gegenüber den Schwermetallen Blei und Cadmium in der Bevölkerung abzuschätzen. Andererseits könnte ein derartiges HBM mit Fragen zur gesundheitlichen Situation der Untersuchten sowie mit HBM-Untersuchungen zu biologischen oder unmittelbar gesundheitsbezogenen Parametern (in Blut, Urin) gekoppelt werden. Hierzu sind idealerweise standardisierte Erhebungsinstrumente einzusetzen, für die auch Referenzwerte existieren. Ohne Referenzwerte müssten nicht nur im Untersuchungsgebiet Oker / Harlingerode entsprechende Untersuchungen und Befragungen durchgeführt werden, sondern auch in einer Kontroll- bzw. Vergleichsregion; damit würde aber die gesamte Untersuchungszahl deutlich ansteigen müssen, um mit ausreichender statistischer Power, moderate Effekte aufdecken zu können.

Es wird daher vom NLGA eine Primärerhebung in der Bevölkerung des Untersuchungsgebietes vorgeschlagen mit folgenden, z.T. optionalen, Komponenten:

- Erfassung der inneren Körperbelastungen sowie Expositionsabschätzung (Schwermetalle Cadmium und Blei):
 - HBM zu körperlicher Belastungen gegenüber Cadmium (in Urin (langfristige Exposition) und ergänzend optional in Blut (kurzfristige Exposition)) und Blei (in Blut).
 - Ergänzend: Fragen zu möglicher Schwermetallaufnahme, inkl. Fragen zur Ernährung (Nahrungsmittel, Verzehrmenge).
 - Optional: Bestimmung der Schwermetallbelastung in der näheren Umwelt oder aber gezielte Rekrutierung der HBM-Probanden in der Nähe bisheriger Umweltmesspunkte.
- Erfassung von Gesundheitsindikatoren (Erkrankungen sowie Funktionsparameter):
 - Befragung zum Gesundheitsstatus, beispielsweise zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes (z. B. GEDA – Fragebogen).
 - HBM: Nierenfunktionsparameter, zumindest β_2 -Mikroglobulin (Bezug zu Cadmium).
 - (Optional) weitere HBM-Untersuchungen beispielsweise zu weiteren nephrologischen Parametern.
 - (Optional) Interviewbasierte Befragungen zu spezifischen psychosozialen Gesundheitsindikatoren.
- Confounderkontrolle:
 - Befragung zu möglichen gesundheitlichen Risiken mit standardisierten Erhebungsinstrumenten (z. B. GEDA – Fragebogen).
 - Erfassung der Wohnhistorie; ggf. Abgleich mit Meldeamtsdaten.
 - (Optional) HBM: Marker für Rauchverhalten (z. B. Cotinin in Blut oder Urin).

Zur Effizienzsteigerung sollten folgende Aspekte bei der Planung aufgegriffen werden:

- Auf eine Kontrollgruppe kann verzichtet werden, sofern belastbare Referenzwerte oder Auswertungen aus Referenzkollektiven zur Verfügung stehen.
- Mögliche Einschränkungen des Teilnehmerkollektivs sollten in ihren Vor- und Nachteilen vorab diskutiert werden. Grundsätzlich ist eine Homogenisierung der Teilnehmer und der damit einhergehenden leichteren Interpretierbarkeit der Daten vorteilhaft, aber Akzeptanz- oder auch logistische Probleme könnten dem entgegenstehen. Zu diskutieren sind insbesondere:
 - Ausschluss von Personen mit möglichen spezifischen Arbeitsplatzexpositionen.
 - Einschränkungen hinsichtlich der zu untersuchenden Altersgruppe:
 - Beschränkung auf Erwachsene bis 69 Jahre, da hierzu genügend Referenzwerte⁴⁴ vorliegen. Die Bezugspopulation wäre weiterhin groß genug.
 - Für Kinder wären einige Erhebungsmodule problematischer durchzuführen, dies betrifft sowohl das HBM (Probenahme) wie auch die Befragung; zudem fehlen häufig Referenz- und Vergleichswerte, so dass dann zur Interpretation an sich mit einer zusätzlichen Kontrollregion operiert werden müsste.
 - Auch für ältere Erwachsene fehlen häufig Referenz- und Vergleichswerte, so dass auch deren Werte schwieriger zu interpretieren sind als etwa die der Gruppe der 20 – 69jährigen.
 - Umgang mit (Ex-)Raucherinnen und (Ex-)Rauchern:
 - Möglich wäre der rigorose Ausschluss dieser Gruppe aufgrund des Einflusses des Rauchens auf die Schwermetallbelastung.
 - Alternativ sichere Identifikation dieser Personen wie auch Abschätzung einer möglichen Passivrauchexposition über die Bestimmung der Cotininkonzentration bei allen Teilnehmern (s.o.).
- Stichprobe über Haushalte („Clusterstichprobe“), nicht über Einzelpersonen. Damit reduzieren sich die Rekrutierungskosten pro Teilnehmerin bzw. pro Teilnehmer.
 - Zudem könnten der Fragebogen aufgeteilt werden in: Haushaltsfragebogen sowie in Angaben zur jeweiligen Person des Haushalts.
 - Als benötigte Probandenzahl werden ca. 250 angenommen, vorbehaltlich einer genaueren Powerkalkulation im Rahmen eines Projektkonzeptes. Diese Zahl sollte sich auf erwachsene Personen bis 69 Jahre beziehen.
 - Jüngere wie ältere Haushaltsmitglieder können ebenfalls – zumindest für die Basismodule - mituntersucht werden (s. o.). Zwar ist hier die Datenauswertung bzw. –interpretation schwieriger, dafür sind die Erhebungszusatzkosten überschaubar.

⁴⁴ Die Referenzwerte der HBM-Kommission beziehen sich auf die Erwachsenen von 18 – 69 Jahre, die US-amerikanischen Perzentile beziehen sich bei Erwachsenen auf die Altersgruppe 20 – 69 Jahre (vgl. Kapitel 3.1.7 sowie Kapitel 3.2.9)

- Die „Befragung zu möglichen gesundheitlichen Risiken“ kann über das eigentliche HBM-Probandenkollektiv ausgedehnt werden.
 - Zum einen gibt es damit mehr Daten zum (erfragten) Gesundheitsstatus im Untersuchungsgebiet.
 - Zum anderen wäre es darüber möglich, die Repräsentativität des HBM-Kollektivs abzuschätzen.
- Die Teilnehmer sollten um ihre Einwilligung gebeten werden, ihre Adressangaben auch über den Abschluss der Studie hinaus speichern zu dürfen, um sie bei einer etwaigen Folgestudie bzw. erneuten Erhebungswelle zum zeitlichen Verlauf der individuellen Expositions- und Gesundheitsdaten erneut ansprechen zu können.

Anders als bei Auswertungen an bestehenden Datensätzen würde mit einer derartigen Primärerhebung die Problematik in der Bevölkerung unmittelbarer durch den Landkreis aufgegriffen. Die Form der Untersuchungen selbst illustriert zudem deutlich stärker als reine statistische Auswertungen bestehender Datensätze die Bereitschaft, konkret zur Abschätzung eines etwaigen gesundheitlichen Problems beizutragen.

Hierbei wäre es auch möglich, einzelne HBM-Module nur bei einer Unterstichprobe durchzuführen.

Die parallele Untersuchung einer Kontrollgruppe außerhalb des Untersuchungsgebietes wird vom NLGA nicht als zwingend notwendig angesehen, solange zu den einzelnen Untersuchungsparametern Vergleichs- bzw. Referenzwerte bestehen. Zudem würde mit einer individuellen Quantifizierung der inneren Belastung auch „dosisabhängige“ Effektschätzungen innerhalb des Untersuchungskollektivs ermöglicht, so dass ein Vergleich innerhalb des Untersuchungsgebietes zwischen „weniger“ und „stärker“ belasteten oder exponierten Bewohnern möglich erscheint.

Die Notwendigkeit für eine Kontrollgruppe würde sich hingegen erheben, wenn – eventuell auch unter Verzicht auf die bisherige Vorgabe, bis 2020 Ergebnisse vorliegen zu haben – ein Untersuchungsdesign für Untersuchungen bei Kindern angestrebt wird. Hier könnten spezifische Untersuchungen an die Schuleingangsuntersuchungen angekoppelt werden, die aber auf Grund der geringen Zahl an Einschülerinnen und Einschüler über mehrere Einschulungsjahrgänge andauern müssten.

Die genauere Ausgestaltung wäre Gegenstand einer konkreten Projektplanung und kann im Rahmen dieser Machbarkeitsüberlegungen nicht vorgenommen werden. Vor der Vergabe an einen Projektnehmer wäre eine konkretisierte Projektplanung vorzulegen. Insbesondere wäre dabei nachzuweisen, dass mit den angestrebten Probandenzahlen die Annahme, es läge kein Effekt vor, mit hinreichend hoher Wahrscheinlichkeit verworfen werden würde, falls tatsächlich ein als realistisch eingestuft deutlicher Effekt bei den betrachteten Gesundheitsindikatoren vorläge. Bei einer Ausschreibung des Vorhabens können möglichen Projektnehmer gebeten werden, ihre Kalkulationen zu differenzieren in „Basisuntersuchung“ – HBM von Cadmium und Blei – sowie in optionalen zusätzliche Erhebungsmodulen wie HBM auf biologische Funktionsparameter sowie Ausdehnung der reinen Befragung.

Da der Kostenrahmen für ein umfängliches HBM mit entsprechend notwendiger Kollektivgröße selbst bei reduziertem Untersuchungsumfang bzw. bei der Beschränkung auf die Basiserhebung recht knapp bemessen erscheint, wäre zu überlegen, ob seitens des Landkreises zusätzlich zu den Projektkosten (wissenschaftliches Personal, Laborkosten) bestimmte Aufgaben übernommen werden könnten, wie etwa die Datenerfassung oder auch Druck und Verteilung von Fragebögen und / oder das Gewinnen und Einsammeln der Urin- / Blutproben.

Demgegenüber können (kostengünstigere) Sekundärdatenanalysen nicht empfohlen werden, da sie nicht hinreichend auf die Problematik Oker / Harlingerode zugeschnitten sind. Dies liegt an verschiedenen Gründen:

- Die gesundheitsbezogenen Daten erlauben keine regionale Einschränkung auf das Untersuchungsgebiet und / oder
- die statistische Power reicht nicht aus, um mögliche Effekte auch hinreichend sicher aufdecken zu können und / oder
- es kann kein Zusammenhang zwischen den erfassten gesundheitlichen Beschwerden und einer konkreten Umweltexposition in Oker / Harlingerode hergestellt werden und / oder
- oder es liegen diverse alternative Erklärungsmöglichkeiten für möglicherweise vermehrt beobachtete Beschwerden neben einer Umweltbelastung vor.

Weitere Untersuchungsansätze sind somit vom wissenschaftlichen Standpunkt nicht zu vertreten. Auch etwaige Anfragen an das Epidemiologische Krebsregister sind in der jetzigen Situation nicht sinnvoll: Falls keine konkreten Verdachtsmomente bezüglich vermehrter spezifischer Krebserkrankungen vorliegen, sollte man mit einer entsprechenden Untersuchung keine neuen Ängste schüren. Schließlich besteht bei derartigen Inzidenzbetrachtungen stets die Möglichkeit, und zwar in Höhe der Fehlerwahrscheinlichkeit, dass eine Krebshäufung problematisiert wird, die jedoch auch bei einer normalen Erkrankungswahrscheinlichkeit rein zufallsbedingt zustande kommen kann.

Insofern rät das NLGA davon ab, zusätzlich zu der oben skizzierten Primärerhebung diverse „gesundheitsbezogenen Statistiken“ – seien es Sonderauswertungen des EKN, Auswertungen der Daten der SEU oder auch von Todesbescheinigungen – zusammen tragen zu wollen. Einerseits würden die wenigsten der hier andiskutierten Analysen einen unmittelbaren Bezug zu möglichen Umweltbelastungen erlauben und somit kaum zur Versachlichung der Diskussion beitragen können. Andererseits dürfte bei der zunehmenden Zahl an statistischen Datenanalysen die statistische Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit nicht aus den Augen verloren werden, um unzutreffende Schlussfolgerungen zu vermeiden.

A Anhang

A.1 Kausalitätskriterien nach Hill

Zur Evidenzbewertung, ob ein kausaler Faktor für eine Erkrankung vorliegt, werden häufig die sogenannten Kausalitätskriterien von Hill bzw. Bradford-Hill (Hill, 1965) diskutiert und sogar als „Checkliste“ herangezogen (z.B. Bergsagel, 1999). Diese Kriterien sind nicht allein auf epidemiologische Forschungsergebnisse beschränkt, sondern fordern den Beitrag verschiedener Disziplinen für einen „Kausalitätsbeweis“.

Die einzelnen Kriterien sind dabei nicht dogmatisch zu verstehen. Hill selbst wies ausdrücklich darauf hin, dass die Einstufung zur Kausalität nicht allein auf einer Reihe von Kriterien beruhen könne, und betonte zudem die Bedeutung von systematischen Fehlern gegenüber Zufallsfehlern (Phillips, 2004); Signifikanztests können lediglich die zufälligen Fehler kontrollieren.

Im Folgenden sind die neun Hill-Kriterien, die als Argumentationsgrundlage für den Übergang von einer rein statistischen Assoziation zwischen möglichem Risikofaktor und Erkrankung hin zu einem Kausalitätsnachweis dienen kann, gemeinsam mit den von Rothman, 2008, formulierten Hauptkritikpunkten zur Interpretation aufgelistet:

1. **Stärke der Assoziation:** *Je stärker eine Beziehung ist, nachgewiesen als statistische Assoziation, desto eher sei dies ein Hinweis auf eine kausale Beziehung. Schwach ausgeprägte Assoziationen seien eher ein Hinweis dafür, dass nicht-kontrollierte Verzerrungen diese Assoziation verursacht haben.*

Zwar weist eine starke Assoziation eher auf einen kausalen Zusammenhang hin – eventuell über intermediäre Faktoren –, doch kann aufgrund einer nur schwachen Assoziation keineswegs auf eine fehlende Kausalität geschlossen werden. Insbesondere bei häufigen Erkrankungsformen fallen die Assoziationsmaße bzw. die geschätzten Relativen Risiken deutlich geringer aus als bei seltenen Erkrankungsformen. So weisen beispielsweise die kardiovaskulären Erkrankungen mit ihren etablierten kausalen Faktoren nur vergleichsweise geringe Assoziationen auf.

2. **Konsistenz:** *Übereinstimmende Beobachtungen einer Assoziation in verschiedenen Populationen und unter verschiedenen Umständen.*

Allerdings schließt eine fehlende Konsistenz eine möglich kausale Beziehung nicht aus: Bestimmte kausale Beziehungen kommen erst unter bestimmten Rahmenbedingungen zu Stande. Eventuell muss ein komplementärer Effekt vorliegen, um hinreichend zu einer Erkrankung zu führen. Schließlich können alternative kausale Mechanismen existieren. Das Konsistenz-Kriterium ist daher allein dann angemessen, wenn alle Details einer Kausalkette verstanden sind. Die Feststellung der Konsistenz von übereinstimmenden Beobachtungen kann an sich nur dazu dienen, dass ausgeschlossen werden kann, dass Faktoren, die über die einzelnen Studien variieren, für die übereinstimmend beobachtete Assoziation verantwortlich seien.

Zu betonen ist, dass inkonsistente Ergebnisse nicht bereits dann vorliegen, wenn bezogen auf verschiedene Studien einige Effektschätzer statistisch signifikant, andere hingegen nicht signifikant sind.

3. **Spezifität:** *Das Auftreten des in Frage stehende Faktor ist mit einer spezifischen Krankheit assoziiert.*

Diese Spezifität, dass ein Faktor nur einzelnen Effekt verursachen könne, ist kein Kausalitätskriterium: Einzelne Bedingungen können zu verschiedenen Effekten führen.

4. **Zeitliche Abfolge:** *Die vermutete Ursache muss der Wirkung – dem Eintreten einer Erkrankung – zeitlich vorangehen.*
Dieses Kriterium muss an sich nicht diskutiert werden: Jede beabsichtigte Beobachtung eines möglichen Kausalzusammenhanges beinhaltet, dass der Faktor als vermutliche Auslöser dem mutmaßlichen Effekt vorausgeht. Dies bedeutet aber nicht, dass aus den Fällen, in denen der Effekt zeitlich vor dem Faktor beobachtet wurde, geschlossen werden kann, dass der Faktor als Kausalfaktor nicht in Frage käme; schließlich kann aus derartigen Beobachtungen keine Aussage zur Assoziation oder Kausalität für die Situation abgeleitet werden, in denen der Faktor zeitlich vorangeht.
5. **Biologischer Gradient,** *d.h. es liegt eine monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung vor: Stärkere Exposition gegenüber einem Risikofaktor sollte zu einem häufigeren Auftreten der Erkrankung führen.*
Weder eine nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung spricht gegen einen kausalen Zusammenhang, noch spräche das Vorliegen einer monotonen Dosis-Wirkungs-Beziehung für einen kausalen Zusammenhang: Zum einen gibt es nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die grafisch dargestellt beispielsweise „J-förmig“ verlaufen (z.B. Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und kardiovaskulären Erkrankungen). Zum anderen können Confounder, die sowohl mit dem mutmaßlichen kausalen Faktor sowie der Erkrankungshäufigkeit assoziiert sind, eine monotone Beziehung zwischen „Dosis“ und „Wirkung“ hervorrufen.
6. **Plausibilität:** *Die Plausibilität bezieht sich auf eine biologische Plausibilität der (Zusammenhangs-)Hypothese.*
Zwar erscheint diese Forderung bedeutend zu sein, doch sind Plausibilitätsüberlegungen selbst wiederum eher subjektiv und können sich als falsch herausstellen.
7. **Kohärenz:** *Ursprünglich besagt das Kohärenzkriterium, dass die Interpretation einer beobachteten Assoziation als eine Ursache-Effekt-Beziehung nicht im Widerspruch stehe zum Wissen über den natürlichen Krankheitsverlauf und zur Biologie der Erkrankung.* In der Regel wird das Kohärenzkriterium inzwischen weiter gefasst als Forderung an die Übereinstimmung zwischen epidemiologischen Daten und laborexperimentell gewonnenen Ergebnissen.
Dieses Kriterium, dass z. T. schwer von dem der Plausibilität abgrenzbar ist, bezieht sich aber nach Hill auf widersprüchliche Ergebnisse und wäre insofern auch kein Gegenargument gegen Kausalität, sofern gar keine kohärenten Ergebnisse vorlägen. Sicherlich führen widersprüchliche Ergebnisse aus anderen Forschungsbereichen dazu, eine Zusammenhangshypothese kritisch zu betrachten oder anzufechten; allerdings besteht stets die Gefahr von Fehlinterpretationen des scheinbar mit den eigenen Forschungsergebnissen in Konflikt stehenden Materials.
8. **„Experimentelle Evidenz“:** *Hiermit ist nicht die Evidenz aus tierexperimentellen Studien gemeint, sondern epidemiologische Beobachtungen z.B. im Rahmen von Interventionsstudien (vgl. Kapitel A.3.5).*
Strikt logisch ist damit aber die „experimentelle Evidenz“ kein Kriterium für eine mögliche Kausalität, sondern ein Überprüfungskriterium für eine hypothetische Kausalbeziehung.
9. **Analogie:** *Es sind „ähnliche“ Wirkzusammenhänge (bei ähnlichen Faktoren und / oder ähnlichen Erkrankungsformen) bekannt bzw. werden diskutiert.*
Hier spiegelt sich mehr die Vorstellungskraft der Wissenschaftler wider, Analogien aufzuzeigen. Das Fehlen derartiger Analogien wäre mithin eher ein Mangel an Phantasie oder Erfahrung, kann aber keinesfalls zur Falsifizierung der Hypothese führen.

Die Aussagekraft speziell der epidemiologischen Studien hängt vom Studientyp wie auch von den gewählten statistischen Verfahren ab. Dabei legt die Wissenschaftsdisziplin Statistik stets Wert auf die Feststellung, dass die statistischen Verfahren bei der Auswertung von beobachteten Werten allein Assoziationen zwischen den Variablen bzw. Ereignissen nachweisen, nicht jedoch einen Kausalitätsbeweis erbringen können.

A.2 Beurteilungskriterien

Anhand von Beurteilungskriterien sind sinnvolle Untersuchungsansätze von nicht durchführbaren wie auch von wenig sinnvollen Ansätzen zu diskriminieren.

Diese Beurteilungskriterien betreffen den Untersuchungsansatz: Mithin ist abzuwägen, in welche Richtung ein umweltmedizinisches Gutachten bzw. eine umweltepidemiologische Untersuchung für Oker / Harlingerode gehen sollte. Damit ist aber noch nicht die exakte Formulierung im Rahmen eines konkret geplanten Forschungsprojektes gemeint; hierzu gibt es für die Epidemiologie Leitlinien, was bei der Planung alles zu berücksichtigen sei⁴⁵. Speziell heißt es beispielsweise bei der Formulierung der Forschungsfragestellung:

„Leitlinie 2 (Forschungsfrage):

Die Planung jeder epidemiologischen Studie erfordert explizite und operationalisierbare Fragestellungen, die spezifisch und so präzise wie möglich formuliert sein müssen. Die Auswahl der zu untersuchenden Bevölkerungsgruppen muss im Hinblick auf die Forschungsfrage begründet werden.“

Die Machbarkeitsüberlegungen sollen zwar die Frage beantworten können, ob eine Fragestellung überhaupt sinnvoll und operationalisierbar ist, nicht jedoch, wie konkret diese Operationalisierung aussehen müsste.

Die im Folgenden angeführten Kriterien stellen dafür ein qualitatives Bewertungsgerüst zur Verfügung, wobei im Einzelnen nicht nur die breite Palette möglicher Gesundheitsindikatoren berücksichtigt werden muss, sondern auch die Form der Expositionsbeurteilung. Hierbei sind verschiedene Szenarien zu unterscheiden:

- Eine Exposition wird nicht näher quantifiziert, sondern das Untersuchungsgebiet als Ganzes wird als potentiell exponiert gegenüber beliebigen Umweltschadstoffen angesehen. Der Blick der Untersuchungen ist darauf gerichtet, ob sich im Untersuchungsgebiet bestimmte Gesundheitsindikatoren häufen (s. ökologische Studie – Kapitel A.3.1).
- Es werden Gesundheitsindikatoren und eine oder mehrere spezifische Expositionen gegenüber Umweltschadstoffen erhoben, um eine mögliche Assoziation nachzuweisen. Die Abschätzung der Belastung oder Exposition kann über ein HBM als innere Schwermetallbelastung bzw. Körperlast oder auch durch Befragungen und / oder Umgebungsuntersuchungen erfolgen. (s. Querschnittsuntersuchung – Kapitel A.3.2).
- Mit einer Kohorten- oder Längsschnittbeurteilung erfolgt konkret die Blickrichtung von der Exposition hin zu möglichen Gesundheitsfolgen: Treten über die Zeit bei stärker exponierten Personen gehäuft spezifische gesundheitliche Folgen auf? (Kapitel A.3.4)
- Die umgekehrte Blickrichtung – von einem beobachteten Gesundheitsindikator zurück auf eine mögliche voran gegangene Exposition – erfolgt bei Fall-Kontroll-Studien,

⁴⁵ https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/66777155c7/Leitlinien_fuer_Gute_Epidemiologische_Praxis_GEP_vom_September_2018.pdf

klassischerweise der Vergleich von erkrankten Personen mit einer Kontrollgruppe hinsichtlich ihres Risikoprofils (Kapitel A.3.3).

Mit Ausnahme der rein ökologischen Betrachtung kommt der Belastungs- bzw. Expositionsquantifizierung und damit auch der Möglichkeit, Verbindungen zwischen einer Exposition und den zu betrachtenden Gesundheitsindikatoren herzustellen, eine zentrale Bedeutung zu. Hier reicht die Spannweite von einem HBM mit „objektiver Quantifizierung“ der Körperlast zu einem Zeitpunkt bis hin zu weniger belastbaren Befragungen der Probanden zu bestimmten Belastungssituationen.

A.2.1 Gesundheitsindikatoren

Die zentrale Frage lautet, ob der oder die Gesundheitsindikatoren überhaupt ein sinnvolles Untersuchungsziel darstellen. Zudem ist zu klären, ob sich die Indikatoren genügend sicher und zeitnah erfassen lassen.

A.2.1.1 Relevanz

Einige denkbare „Gesundheitsindikatoren“ sind eher als „biologische“ denn „gesundheitsrelevante“ Effekte aufzufassen. So ist ein Herzfehler in der Relevanz anders zu bewerten als etwa eine Pigmentierungsstörung.

Bei der Relevanz ist aber nicht allein die Schwere der Beeinträchtigung zu berücksichtigen, sondern auch die Häufigkeit – wie viele Personen betrifft dieser Gesundheitsindikator? – wie auch die Möglichkeiten von Prävention und Behandlung.

A.2.1.2 Fallabgrenzung

Je eindeutiger ein Gesundheitsindikator beschrieben und insbesondere von anderen, möglicherweise ähnlichen Indikatoren abgrenzbar ist, desto besser. Hierbei sind „Diagnosen“ als Gesundheitsindikatoren meist trennschärfer als „Beschwerdebilder“ oder „Behandlungsanlässe“.

Bei Diagnosen wird man zur Abgrenzung sich i.d.R. auf die (internationale) Klassifizierung der Diagnosen stützen. Allerdings erfolgt allein mit der Benennung einer Diagnose häufig noch nicht eine genaue Falldefinition. Die Diagnose sollte idealerweise sicher erkennbar sein, leicht von konkurrierenden Diagnosen abgrenzbar sein und insbesondere nicht vom untersuchenden Arzt abhängen. Je genauer die Falldefinition, desto seltener werden falsche Fallzuordnungen; allerdings wird auch die Häufigkeit in der Bevölkerung eines strikt definierten Falles entsprechend niedriger ausfallen als bei weniger eingeschränkter Falldefinition (s. Kapitel A.2.2.1; „Effektstärke“). Ggf. kann neben der Diagnose auch der Schweregrad mit zur Falldefinition herangezogen werden.

A.2.1.3 Datenzugang

Die zentrale Fragestellung hierbei ist, ob bereits Datensätze zum zu untersuchenden Gesundheitsindikator vorliegen und wenn ja, in welcher regionalen sowie zeitlichen Auflösung bzw. Verfügbarkeit.

Zieht man bereits vorhandene Sekundär- oder Registerdaten heran (vgl. Kapitel 2) besteht die Frage, ob die Daten sich auch zeitlich und räumlich so weit differenzieren lassen, dass Auswertungen für das geplante Untersuchungsgebiet bzw. den Untersuchungszeitraum überhaupt durchgeführt werden können. Hier besteht häufig das Problem der zu geringen

regionalen Auflösung, da Datenschutzaspekte bei der Bereitstellung der Dateien hinreichend zu berücksichtigen sind.

Können Sekundärdaten nicht hinreichend aufgelöst werden, stellt dies ein Ausschlusskriterium dar.

Falls keine geeigneten Sekundärdaten vorliegen und somit eine Primärdatenerfassung erforderlich ist, stellt sich die Frage, ob es bereits Erhebungsmodule, seien es standardisierte Fragebögen oder auch etablierte HBM-Verfahren, gibt. Zudem ist zu diskutieren, bei wem die Daten mit welchen Vor- und Nachteilen erhoben werden können (beispielsweise in der Bevölkerung, bei Patientinnen und Patienten oder über behandelnde Ärztinnen und Ärzte).

A.2.2 Statistische Aspekte

Bei umweltepidemiologischen Untersuchungen sind statistische Aspekte von zentraler Bedeutung. Schließlich gilt es beispielsweise zu entscheiden, ob regionale Unterschiede bei den zu untersuchenden Gesundheitsindikatoren auf tatsächliche regionale Unterschiede hinweisen oder aber allein auf Grund üblicher Zufallsschwankungen zustande gekommen sein könnten.

A.2.2.1 Statistische Power

Die grundlegende Überlegung hinter der Forderung der hinreichenden „statistischen Power“ lautet: Können vorhandene Effekte mit hinreichend hoher Wahrscheinlichkeit aufgedeckt werden? Anders ausgedrückt: Kann ein tatsächlicher Effekt genügend sicher von einem „Nulleffekt“ diskriminiert werden der als Hypothese, es läge keine Erhöhung vor, formuliert wurde? Falls dies nicht der Fall ist, besteht die Gefahr, der ungerechtfertigten Entwarnung im Sinne von „keine Erhöhung“, da der statistische Test eben nicht zur Ablehnung der vorab formulierten Hypothese geführt hat. Bei zu geringer statistischen Power basiert somit die Entscheidung „für“⁴⁶ die Hypothese, es läge keine Erhöhung vor, auf zu wenigen Beobachtungen; die Datenbasis ist an sich unzureichend und zu wenig belastbar.

Die statistischen Power hängt vor allem von drei Faktoren ab:

- Der Größe des Untersuchungskollektivs.
- Der relativen Häufigkeit des zu betrachtenden Gesundheitsindikators (Inzidenz, Prävalenz oder Mortalität) im Untersuchungskollektiv: Bei nur einigen zu erwartenden Fällen sind weder stabile Effektschätzungen noch der Nachweis von gesundheitlichen Effekten überhaupt zu erwarten. Sowie
- der anzunehmenden Effektstärke: Je größer der (angenommene) Effekt, desto eher ist eine Negation der Annahme, es läge kein Effekt vor, möglich.

Häufig liegt eine Trade-off-Beziehung zwischen Prävalenz der Exposition und anzunehmender Effektstärke vor: Wählt man geringe Einschlusskriterien, ab wann jemand als exponiert gilt, hat man zwar eine hohe Expositionsprävalenz, aber eine geringere Effektstärke bei den Exponierten und umgekehrt. Ähnliches gilt für die Abgrenzung des Gesundheitsindikators: Je spezifischer die

⁴⁶ An sich entscheidet man sich auch nicht „für“ die Hypothese, sondern lediglich dafür, dass sie nicht verworfen werden kann. In der Kommunikation der Ergebnisse wird dies aber schnell als sprachliche Feinheit abgetan; hier gilt quasi: „Hypothese nicht verworfen“ als identisch zu „es liegt keine Erhöhung vor“.

„Fälle“ im Sinne der Falldefinition beschrieben werden, desto eher wird man auch von höheren Effektstärken ausgehen; dies aber eben auf Kosten der Prävalenz des Gesundheitsindikators.

Wichtig ist auch zu unterscheiden zwischen dem „wahren Effekt“, den man nachweisen könnte, wenn alle Parameter der Untersuchung perfekt gemessen werden, sowie dem „nachweisbarem Effekt“, der auch die Ungenauigkeiten in der Expositionsquantifizierung sowie die der Festlegung („Falldefinition“) des Gesundheitsindikators berücksichtigt.

A.2.2.2 Response

Die Frage einer ausreichenden Responserate, d.h. dem Anteil der Rückläufer an allen Angeschriebenen bei einer Befragung, tritt nur auf, wenn Daten neu erhoben werden müssen. Bei Sekundärdatenanalysen ist sie irrelevant.

Die Frage lautet somit, ob die zu erwartende Response, eventuell auch in etwaigen Kontrollgebieten, groß genug ist, um valide Aussagen treffen zu können.

Dabei verursacht eine geringe Responserate durchaus verschiedene Probleme:

- Die Power ist deutlich geringer als bei einer Vollerhebung. Insofern wäre die Powerkalkulation entsprechend der erwarteten und nicht der maximal möglichen Teilnehmerzahl zu kalkulieren. Mithin führt dies zu einer zu geringen (realistischen) Power.
- Falls nur ein Teil aller möglichen Teilnehmer erreicht werden kann, muss man sich Gedanken über etwaige systematische Verzerrungen machen: Falls diejenigen, die antworten, nicht repräsentativ für die Gesamtheit aller, für die verlässliche Aussagen zur gesundheitlichen Situation getroffen werden sollen, sind, können falsche Schlüsse gezogen werden. Je geringer die Responserate, desto stärker wird man sich dieser Frage stellen müssen. Allerdings gibt es keine Schranken der Responserate, unterhalb derer ausgeschlossen werden kann, dass die Stichprobe repräsentativ sei. Demgegenüber wird man bei einer Reponserate von jenseits 80 % oder 90 % von der Repräsentativität ausgehen, sofern nicht Gründe für ein systematisches Nicht-Antworten bekannt sind.⁴⁷

Die Response hängt ab vom Aufwand für den Befragten wie auch dem Interesse an der Fragestellung. Befragungen mit kürzeren Fragebögen führen eher zu einer hohen Responserate als welche mit langen, womöglich verschachtelten Fragebögen.

Zur orientierenden Abschätzung, in welchen Bereichen die Responseraten bei Primärerhebungen zur eigenen Gesundheit liegen können, seien zwei Beispiele angeführt:

Für die Samtgemeinde Bothel war 2014 eine ungewöhnliche Häufung hämatologischer Krebserkrankungen festgestellt und daraufhin alle erwachsenen Bewohner zu eigenen Krebserkrankungen bzw. den von verzogenen oder verstorbenen Angehörigen schriftlich befragt worden.⁴⁸ Das öffentliche Interesse an der Aufklärung dieser Häufung von Krebsfällen („Krebscluster“) war sehr hoch; der Erhebungsbogen umfasste nur zwei Seiten. Entsprechend hoch lag die Responserate der Befragung bei rund zwei Drittel aller angeschriebenen erwachsenen

⁴⁷ https://www.gesis.org/fileadmin/upload/SDMwiki/Nonresponse_Bias_Koch_Blohm_08102015_1.1.pdf

⁴⁸ http://www.nlga.niedersachsen.de/startseite/umweltmedizin/umweltepidemiologie/krebscluster-untersuchungen/krebsclusteruntersuchung_samtgemeinde_bothel/krebsclusteruntersuchung-in-der-samtgemeinde-bothel-157055.html

Einwohner dieser Samtgemeinde.

Demgegenüber lag die Responserate der GEDA-Studie 2014/15 „Gesundheit in Deutschland aktuell“ bei „nur“: 26,9 % (Saß, 2017). Hier wurden mit einem umfangreichen Fragebogen diverse Gesundheitsindikatoren erhoben (vgl. Abbildung 2.4).

A.2.3 Zusammenhang „Exposition – Gesundheitsindikator“

Dieser Bereich betrifft insbesondere Untersuchungsansätze, bei denen Zusammenhänge von den untersuchten Gesundheitsindikatoren mit spezifischen Expositionsdaten oder mit Daten zur inneren Belastung betrachtet werden sollen. Die Daten sind idealerweise parallel erfasst worden.

Um einen „Dosis-Wirkungs-Zusammenhang“ nachzuweisen, wäre eine möglichst genaue Quantifizierung der Dauer sowie der jeweiligen Höhe der Belastung bzw. der Exposition notwendig, um darüber ein kontinuierliches Expositionsmaß abzuleiten. Häufig wird man jedoch nur zwischen „Person ist exponiert“ bzw. „Person ist nicht exponiert“ unterscheiden können, d.h. die Exposition wird rein dichotom beschrieben, eine differenzierte Quantifizierung der individuellen Exposition ist damit nicht gegeben.

A.2.3.1 Plausibilität eines (inhaltlichen) Zusammenhanges zwischen Exposition und Gesundheitsindikator

Die Forderung, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen dem betrachteten Gesundheitsindikator und der Exposition inhaltlich plausibel ist, ist an sich entscheidend dafür, dass überhaupt eine (statistische) Hypothese aufgestellt wird, ob sich eine derartige Assoziation nachweisen lässt. Insofern wäre dies Grundvoraussetzung für eine induktive umweltepidemiologische Untersuchung. Allerdings ist gerade bei geringem Anfangswissen zur Hypothesenbildung auch ein eher exploratives Vorgehen zulässig; dies wäre mit zahlreichen Signifikanztests nach Fisher verbunden.

Wichtig ist bei der Ergebnisdarstellung auf jeden Fall die eindeutige Darstellung, ob eine mögliche These zu einem Wirkmechanismus vor oder nach der Datenauswertung aufgestellt wurde. Beim Design und der Ergebnisdarstellung ist strikt zwischen „a priori“-Hypothesen sowie einem eher explorativen, nach-geschaltetem Auswerteanatz zu trennen.

Liegt die Exposition zeitlich unmittelbar vor dem Gesundheitsindikator?

Ereignisse, die in einem zeitlich unmittelbaren Zusammenhang mit einer Exposition stehen (z.B. akute Symptome), sind leichter zu identifizieren, als Ereignisse, die erst nach einer langen Latenzperiode auftreten – wie etwa Krebserkrankungen. Speziell bei Fehlbildungen wäre zwischen möglichen Wirkungen von prä- bzw. perinataler Exposition zu unterscheiden.

Gibt es wissenschaftliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen genannter Exposition und dem jeweiligen Beschwerdebild?

Zentral für die Plausibilität eines möglichen Zusammenhanges ist die „wissenschaftliche Evidenz“: Wie gut und wie oft ist ein solcher Zusammenhang beschrieben worden? Gilt er allgemein oder nur für bestimmte Szenarien? Ergänzen sich hierbei Studien aus verschiedenen Wissenschaftsdisziplinen wie Epidemiologie und Toxikologie? Und vor allem: Gilt ein kausaler Zusammenhang als sicher, wahrscheinlich oder eher nur möglich?

Eine Bedingung für das Entstehen einer Krankheit ist definitionsgemäß notwendig, wenn sie zwingend vorliegen muss, damit die Krankheit überhaupt entstehen kann (nicht muss).

Demgegenüber liegt eine hinreichende Bedingung vor, wenn sich mit dieser Bedingung die Erkrankung zwangsläufig einstellt. Anders ausgedrückt: a) Liegt die Krankheit vor, dann lag auch die notwendige Bedingung vor, b) Liegt die hinreichende Bedingung vor, folgt die Erkrankung.

Da es aufgrund des komplexen Krankheitsgeschehens i.d.R. verschiedene (kausale) Mechanismen gibt, die zu einer Krankheit führen können, kann es möglich sein, dass es für eine Krankheit im obigen Sinne weder notwendige noch hinreichende Bedingungen gibt, die Gültigkeit für alle Mechanismen haben. Insofern bietet es sich an, von hinreichenden bzw. notwendigen Bedingungen nur im Kontext eines einzelnen kausalen Mechanismus zu sprechen.

Ein kausaler Faktor lässt sich darauf aufbauend als Bedingung definieren, die eine Rolle in einem, mehreren oder allen kausalen Mechanismen spielt.

Ein Risikofaktor ist demgegenüber ein Faktor, der die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krankheit erhöht. Insofern kann ein derartiger Risikofaktor zum einen in dem vorher dargelegten Kontext als Teilbedingung eines kausalen Mechanismus verstanden werden; d.h. er wird Bestandteil eines noch unbekanntes bzw. nicht vollständig verstandenen Wirkungsablaufes sein, der nicht in all seinen Komponenten bekannt ist. Zum anderen braucht er jedoch nicht ein unmittelbarer Teil des kausalen Mechanismus zu sein, sondern kann mit der zu erklärenden Krankheit aus anderen Gründen assoziiert sein, etwa über eine gemeinsame Assoziation zu einem „wahren“ kausalen Faktor. Zudem kann ein Risikofaktor zunächst an sich zu unspezifisch instrumentalisiert sein, etwa „Rauchen“, und muss bzgl. der Wirkfaktoren näher spezifiziert werden, um ihn in einen kausalen Mechanismus einbauen zu können.

Die (sprachliche) Differenzierung zwischen „Risikofaktor“ bzw. „kausalen Faktor“ hat somit viel mit dem Grad der Kenntnis der Krankheitsgenese zu tun.

Für die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz bilden die Kausalitätskriterien von Hill (Philips, 2004) ein oft heran gezogenes Instrumentarium (s. Anhang A.1)

A.2.3.2 Möglichkeit alternativer Erklärungsansätze

Gibt es „konkurrierende Risiken“?

Unter „konkurrierenden“ oder alternativen Risiken ist zu verstehen, dass auch andere Faktoren als Risiko für den betrachteten Gesundheitsindikator gelten und somit theoretisch eine empirisch beobachtete Erhöhung ebenfalls bewirkt haben könnten. Je mehr konkurrierende Risiken bzw. Einflussgrößen bestehen, desto schwieriger wird es sein, empirische Effekte, die zwischen der mutmaßlichen Exposition und dem Gesundheitsindikator beobachtet werden konnten, auch als kausal zu erklären. So wäre zu klären, ob die Exposition mit bekannten Risikofaktoren assoziiert ist (s.o.); in dem Falle ließe sich ein beobachteter statistischer Effekt zwischen Exposition und Gesundheitsindikator als indirekter Effekt allein über diese Assoziation erklären. Derartige Risikofaktoren, die mit der interessierenden Exposition assoziiert sind, werden als „Confounder“ (Störfaktor) bezeichnet; ihr Einfluss muss bei den Analysen berücksichtigt werden, da sonst falsche Schlüsse auf den inhaltlichen Zusammenhang Exposition zu Gesundheitsindikator gezogen werden könnten. Mithin muss der Grad der Assoziation zwischen der Exposition und den anderen Faktoren hinreichend kontrolliert werden.

Dieses Problem des „Confounding“ ist gerade auch bei Sekundärdatenanalysen zentral, da hier keine nachträgliche Erhebung zusätzlicher Variablen, insbesondere eben von potentiellen Confoundern, möglich ist.

Gefahr einer Fehlinterpretation von beobachteten Assoziationen

Neben alternativer Risiken, die die Assoziation zwischen möglicher Exposition und Gesundheitsindikator „confundieren“ und so zu einer voreiligen Schlussfolgerung führen können, es läge mit der Exposition ein Gesundheitsrisiko vor, gibt es auch andere Fehlinterpretationen:

So ist es möglich, dass nicht die mutmaßliche Exposition zu dem Gesundheitsindikator führt, sondern umgekehrt: Der Gesundheitsindikator führt zur vermehrten Exposition.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass es für die Exposition wie für den Gesundheitsindikator einen gemeinsamen Faktor gibt, der für beide ursächlich ist. Läge dieser Faktor vor, treten somit sowohl die Exposition und der Gesundheitsindikator (gemeinsam) auf.

Insofern muss immer wieder betont werden, dass man in den statistischen Analysen allein Assoziationen aufdecken kann; erst die Interpretation macht diese Assoziationen zu möglichen Kausalaussagen (siehe auch Kapitel A.1).

A.2.4 Organisatorisches

Neben inhaltlichen Aspekten sind auch die Rahmenbedingungen des beabsichtigten umweltmedizinischen Gutachtens zu hinterfragen:

A.2.4.1 Kosten

Der Kostenrahmen ist bereits mit dem im Kreistagsbeschluss beschlossenen 60.000 € an sich vorgegeben. Mögliche Untersuchungsansätze bzw. Projekte können auch danach beurteilt werden, ob diese überhaupt finanzierbar sind. Dabei kann auch diskutiert werden, ob bestimmte Projektleistungen nicht direkt aus dem geplanten Budget an den Projektnehmer zu entrichten sind, sondern als (zusätzliche) Leistungen vom Landkreis Goslar unabhängig von den eigentlichen Projektgeldern übernommen werden können. Denkbar hier wären Tätigkeiten „vor Ort“, etwa bei Probenahme oder auch Datenerfassung.

Die Betrachtung möglicher Untersuchungskosten im Rahmen einer Machbarkeitsstudie kann allerdings keinesfalls eine konkrete Planung einer Untersuchung (mit Fragestellung, Methoden, Auswertepan, Zeit- und Kostenplan etc.) vorwegnehmen, sondern kann nur rein orientierend erfolgen: Ist es vor dem Hintergrund des vorhandenen Budgets überhaupt realistisch über einen derartigen Untersuchungsansatz nachzudenken?

A.2.4.2 Zeitrahmen

Auch der Zeitrahmen ist mit geplanten Ende des sog. „umweltmedizinischen Gutachtens“ mit Ende 2020 bereits vorgegeben.

Damit sind beispielsweise prospektive Kohortenstudien (vgl. Kapitel 0) ausgeschlossen.

Bei der realistischen zeitlichen Planung sind auch bereits Zeiten für Ausschreibung / Auftragsvergabe zu berücksichtigen.

A.2.4.3 Handlungsoptionen / Maßnahmen

Ein weiterer Aspekt, der noch am ehesten unter dem Unterkapitel „Organisatorisches“ eingeordnet werden kann, ist die Frage, welche unmittelbaren Konsequenzen oder möglichen Handlungsoptionen sich nach Abschluss der Untersuchung bei entsprechenden Ergebnissen ergeben können. Eine Untersuchung, die bereits vor der Durchführung benennen kann, welche Konsequenzen sich aus welchen Ergebnissen ableiten, ist eindeutig gegenüber Untersuchungen

zu präferieren, aus denen sich keine direkten Konsequenzen ableiten und die somit mehr der Beschreibung einer nicht-veränderbaren Situation dienen.

A.3 Aussagekraft der Epidemiologischen Studientypen

Keine epidemiologische Studie allein kann *Kausalität* beweisen; gerade die ersten der beiden folgenden Studientypen, ökologische Studie bzw. Querschnittstudie, erlauben es nur, bezogen auf Kollektive oder Individuen, *Assoziationen* zwischen möglichen Risikofaktoren und Krankheiten darzustellen. Wenngleich die folgenden fünf Studientypen derartig angeordnet sind, dass man bei einer nachgewiesenen Assoziation von immer belastbareren Hinweisen in Richtung Kausalität ausgehen kann, so erfordert jeder Studientyp zusätzliche, insbesondere auch nicht-epidemiologische Forschungsergebnisse, bevor man von einer Kausalität sprechen kann (vgl. Kapitel A.1).

Neben den reinen Studientypen können mit einem mehrstufigen Vorgehen auch verschiedene Studientypen gekoppelt werden, etwa indem man an eine Querschnittstudie eine Fall-Kontroll-Studie anhängt.

A.3.1 Ökologische Studien

Hierbei werden Populationen (nicht Individuen) als Untersuchungseinheit betrachtet, um einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer Erkrankung und der durchschnittlichen Exposition der Population herzustellen. Die gefundenen Beziehungen sind aber nicht unbedingt für die einzelnen Individuen der betrachteten Population gültig. Der Fehler des Übertragens von populationsbezogenen Aussagen auf Individuen wird auch als „ökologischer Trugschluss“ bezeichnet.

Allerdings sind ökologische Studien mit Abstand am kostengünstigsten, da i.d.R. kein größerer Erhebungsaufwand anfällt. Grundlegend ist hier aber auch, dass die regionspezifische Exposition nennenswert zwischen einzelnen Regionen variiert.

Da die gefundenen Beziehungen auf Populationsebene auf vielfältige Art zustande kommen können, ist dieser Studientyp nur gering belastbar. Ihm wird lediglich ein geringer wissenschaftlicher Wert zugewiesen, so dass er an sich nur als Beleg eines Anfangsverdacht, der eine intensivere epidemiologische Betrachtung erfordert, herangezogen wird.

A.3.2 Querschnittstudie

Hierbei werden bei Individuen einer Population zu einem Zeitpunkt Erkrankungen sowie Risikofaktoren bzw. Expositionsparameter erfasst, so dass allgemeingültige Aussagen über die Assoziation zwischen den Erkrankungen und der Exposition, auch als relative Risiken ausgedrückt, möglich sind. Als *relatives Risiko* wird der Faktor bezeichnet, um den sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter der Exposition erhöht (bzw. verringert).

Die Studiendauer ist relativ kurz, wodurch eine zeitliche Reihenfolge „Exposition vor Erkrankung“ nicht beobachtet werden kann. Gerade bei kleineren Populationen müssen mögliche Selektionseffekte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Dies sind beispielsweise Vermeidungsverhalten von besonders sensiblen Personen gegenüber Gefahrstoffen oder das Fortziehen aus der Region besonders Betroffener.

Im Gegensatz zur ökologischen Studie werden den Einzelpersonen mögliche Risiko- und Einflussfaktoren direkt zugewiesen (Befragung oder Messungen), so dass die Analysen zum

Zusammenhang zwischen den Erkrankungen und der Exposition für andere Faktoren kontrolliert werden können.

Bei seltenen Erkrankungen spielen Querschnittstudien praktisch keine Rolle.

A.3.3 Fall-Kontroll-Studie

Bei diesem Studientyp werden erkrankte Personen bezüglich ihrer Risikofaktoren oder Expositionen mit *geeigneten* nicht-erkrankten Kontrollpersonen verglichen. Von der relativen Häufigkeit der Exposition bei Erkrankten bzw. Nicht-Erkrankten kann auf Odds-Ratio als Schätzer des Relativen Risikos für die Erkrankung unter der Exposition geschlossen werden.

Fälle und Kontrollen werden nach verschiedenen Charakteristika wie Alter, Geschlecht und Wohnregion einander zugewiesen bzw. „gematcht“. Die Anzahl der Kontrollen pro Fall wird im Matching-Verhältnis „1 : n“ wiedergegeben.

Gerade in der Krebsepidemiologie wird dieser Studientyp wegen der Seltenheit spezifischer Krebserkrankungsformen sehr häufig eingesetzt, zumal die Studien dank der retrospektiven Betrachtung im Vergleich zu den doch langen Latenzzeiten der Erkrankungen relativ schnell Ergebnisse liefern.

Ein gravierender Nachteil von Fall-Kontroll-Studien liegt allgemein in den durch verschiedene Einflüsse häufig (zu) ungenauen Angaben zu den erfragten potentiellen Expositionsfaktoren in der Vergangenheit. Gerade bei den Fällen tritt zudem eine Erinnerungsverzerrung („recall bias“) auf; diese Verzerrungsquelle besagt, dass Fälle sich eher an mögliche Risiken erinnern können, während den Kontrollen eventuell nicht mehr bewusst ist, jemals derartigen potentiellen Risiken ausgesetzt gewesen zu sein.

In der Regel werden bei einer Fall-Kontroll-Studie diverse potentielle Expositionsfaktoren erfragt; hierbei kann es zu Problemen bei multiplen Vergleichen kommen, sofern nicht die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit der Studie kontrolliert wird.

A.3.4 Kohortenstudie

Während bei der Fall-Kontroll-Studie die Blickrichtung von der Erkrankung auf die Exposition geht, ist diese bei der Kohortenstudie immer von der Exposition auf die Erkrankung.

Bei einer Kohortenstudie wird eine Population, die sich hinsichtlich des Expositionsstatus ihrer Mitglieder unterscheidet, über einen hinreichend langen Zeitraum beobachtet, um so beispielsweise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit in Abhängigkeit des Expositionsstatus feststellen zu können. Hierbei kann die *Inzidenz*, d.h. die Häufigkeit von Neuerkrankungen, oder auch die *Mortalität* (Sterblichkeit) an einer bestimmten Krankheit für Untergruppen der Population, beispielsweise für „stark Exponierte“, geschätzt werden. Kohortenstudien sind i.d.R. *prospektiv* ausgerichtet.

Von den Aussagemöglichkeiten her ist dieser Studientyp, bei dem parallel Expositionsstatus und Erkrankungswahrscheinlichkeit betrachtet werden, am vielseitigsten, sofern die Beobachtungszeiträume hinreichend groß genug gewählt sind, um überhaupt Effekte aufzeigen zu können. Insofern sind die „Personenjahre“ als Summe der Produkte zwischen den Gruppenstärken der jeweiligen Studienteilnehmer und der Nachbeobachtungszeit („follow-up“) entscheidender als der reine Umfang zum Startzeitpunkt der Kohorte.

Einen Spezialfall stellt die retrospektive Kohortenstudie dar, bei der zum Beobachtungszeitpunkt der zurückliegende (retrospektive) Verlauf der Expositionsentwicklung und idealerweise der Zielerkrankungen für die in die Studie eingeschlossenen Personen vorliegen. Diese ungleich günstigere Variante ist nicht so flexibel im Studiendesign, weil neue Expositionsparameter, Störgrößen oder Zielerkrankungen in die Beobachtungsphase nicht ohne weiteres eingebaut werden können. Dieser Studientyp erfordert geeignete Expositions- sowie Registerdaten.

Es gibt auch die Möglichkeit im Rahmen einer so genannten „eingebetteten Fall-Kontroll-Studie“ den Fall-Kontroll-Ansatz mit dem Kohortenansatz zu verknüpfen: Die im Laufe der Kohortenbetrachtung ermittelten Fälle werden mit nicht-erkrankten Kontrollen aus der Kohorte gematcht, um so eine Fall-Kontroll-Studie, die auf der Ursprungsexpositionsermittlung beruht und damit keiner „Erinnerungsverzerrung“ unterliegt, durchzuführen. Derartige eingebettete Fall-Kontroll-Studien haben im Vergleich zu klassischen Fall-Kontroll-Studien i.d.R. deutlich weniger Fälle.

A.3.5 Interventionsstudie

Ausgangspunkt einer Interventionsstudie ist eine (prospektive) Kohortenstudie, wobei sich bei einer Teilpopulation der Expositionsstatus durch eine Intervention von außen im Beobachtungszeitraum ändert. Somit kann man den Effekt dieser Intervention auf die Entwicklung der Zielerkrankungen beobachten. Dieser Studientyp kommt einer experimentellen Studie (Kontrolle und Steuerung der entscheidenden Expositionsparameter) am nächsten.

A.4 Human-Biomonitoring HBM

Viele verschiedene Umwelteinflüsse können auf den Menschen einwirken und letztendlich die Gesundheit beeinflussen. In umweltepidemiologischen Studien wird untersucht, ob derartige umweltbedingte Schadstoffkonzentrationen im Zusammenhang zu Erkrankungen, Symptomen bzw. Befindlichkeitsstörungen stehen. Hierzu kann auch das Verfahren des Human-Biomonitoring (HBM) eingesetzt werden.

Im HBM werden menschliche Körperflüssigkeiten und –gewebe untersucht (z.B. Blut, Urin etc.), um die innere Körperbelastung von Schadstoffen (oder deren Metabolite) zu bestimmen. Hierbei ist jedoch zwischen Messungen von Stoffkonzentrationen über einen längeren Zeitraum gegenüber der Erfassung von Belastungssituationen zu einem bestimmten Zeitpunkt zu unterscheiden. Messwerte ohne zeitlichen Verlauf stellen eine Momentaufnahme dar. Systematische Messungen im zeitlichen Verlauf werden dagegen insbesondere im Sinne eines vorbeugenden Gesundheitsschutzes erhoben. Mittels dieser Erfassung der Entwicklung von Stoffkonzentrationen im zeitlichen Verlauf können ggf. durch verändernde Umweltbedingungen beeinflusste Belastungssituationen frühzeitig erfasst und beobachtet bzw. überwacht werden (Monitoring). Die Definition des Begriffes HBM differenziert jedoch nicht und schließt sowohl einmalige wie auch wiederholte Messungen ein (HBM-Kommission, 1996a).

Zu den folgenden Ausführungen können als Grundlage und zur Ergänzung für weitergehende Hintergrundinformationen die folgenden Literaturquellen herangezogen werden: HBM-Kommission (1996a, 2007a, 2007b, 2014) sowie Wichmann (2018).

A.4.1 Exposition, Innere Belastung und gesundheitliche Effekte

HBM bezieht sich auf die Quantifizierung der Stoffkonzentration im Körper, mithin der inneren Körperbelastung. Dies schließt auch die Untersuchung von humanem Probenmaterial für medizinisch-diagnostische Zwecke ein. Allerdings muss nicht zwangsläufig eine vorhandene Körperlast zu einer gesundheitlichen Auswirkung führen.

Der Begriff „Exposition“ dagegen bezeichnet das „ausgesetzt sein“ des Körpers gegenüber schädigenden Einflüssen. Diese müssen nicht zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen, können jedoch deren mögliche Ursache sein. Expositionen können aus diversen Quellen stammen bzw. den Menschen über unterschiedliche Expositionspfade erreichen (Wasser, Boden, Luft, Lebensmittel, verbrauchernahe Produkte etc.). Daher sind nach Möglichkeit bei der Darstellung von Exposition als Stoffkonzentration in einem bestimmten Umweltmedium auch Quelle/n sowie Expositionspfade anzugeben.

Eine Exposition ist weder zwangsläufig identisch mit einer ggf. daraus resultierenden inneren Belastung im Körper, noch führt eine vorhandene innere Körperlast zwangsläufig zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung. Daher ist strikt zu unterscheiden zwischen der Stoffkonzentration im Umweltmedium (Exposition) gegenüber der Stoffkonzentration im Menschen (innere Körperlast) und einer resultierenden möglichen gesundheitlichen Wirkung (Gesundheitsindikator) (siehe folgende Abbildung A1).

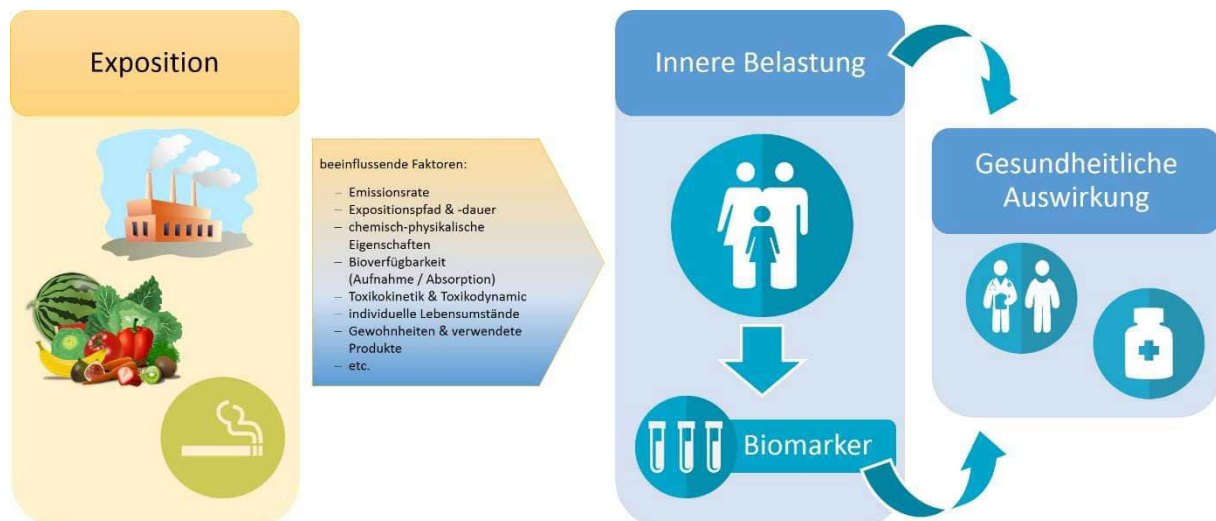


Abbildung A1: Graphische Darstellung der Unterscheidung zwischen Stoffkonzentration im Umweltmedium (Exposition), Stoffkonzentration im Menschen (Innere Belastung) und gesundheitliche Auswirkungen (Gesundheitsindikatoren)

A.4.2 Einflussfaktoren & Vorteile der Erhebung von internen Belastungen gegenüber Stoffkonzentrationen im Umweltmedium

Die Exposition eines Individuums gegenüber Stoffen im Vergleich zu anderen Individuen wird von diversen Faktoren beeinflusst und hängt ab von:

- chemisch-physikalisch Eigenschaften des Stoffes
- Vorkommen des Stoffes sowie Expositionszeitpunkt und -dauer (z.B. Nähe zur Quelle wie Verkehr, Industrie, Altlasten, Verwendung von verbrauchernahen Produkten als auch der Freisetzungsraten etc.)
- Beitrag der Aufnahmewege (Expositionspfade) / anderer Quellen (z. B. oral über die Nahrung oder via Hand-Mund-Kontakt insbesondere bei Kleinkindern, dermal über die Haut oder inhalativ über die Atmung – als auch Exposition aufgrund anderer Quellen z.B. über Arbeitsplatz, Nahrung, Verbraucherprodukte etc.)

Ferner ist die resultierende innere Belastung im Körper weiterhin von unterschiedlichen Bedingungen abhängig:

- chemisch-physikalisch / toxikologische Eigenschaften des Stoffes bzw. des Körpers im Umgang mit dem Stoff (z.B. Aufnahme- (Absorption / Resorption / Bioverfügbarkeit) bzw. Transformation / Metabolismus / Kinetik / Ausscheidung, genetische Prädisposition, d.h. erblich bedingte Empfänglichkeit für bestimmte Erkrankungen etc.)
- individuelle Faktoren (Lebensumstände und Lebensgewohnheiten) (z.B. Ernährungsgewohnheiten, Lebensstilfaktoren wie Rauchgewohnheiten, Konsumverhalten / Anwendung von verbrauchernahen Produkten etc.)

Im Gegensatz zur Ermittlung der Stoffkonzentration im Umweltmedium ermöglicht die Quantifizierung der individuellen Schadstoffbelastung (Messung der inneren Körperlast) in vielen Fällen eine bessere Grundlage zur Beurteilung eines Gesundheitsrisikos, da die innere Körperlast jene Menge bzw. Konzentration eines Stoffes im Körper angibt, welche alle möglichen Expositionsquellen und Aufnahmewege berücksichtigt.

A.4.3 Anwendung

Die Quantifizierung von Schadstoffbelastungen im Körper mittels HBM wird beispielsweise als Instrument der gesundheitsbezogenen Umweltbeobachtung genutzt (siehe Kapitel 2.5.2 sowie 2.5.3). Zudem kann eine Erhebung der inneren Körperbelastung auch gezielt eingesetzt werden zur Untersuchung von Personen, die einer Belastung ausgesetzt sind bzw. diese vermutet wird – inkl. im Rahmen von Arbeitsschutzmaßnahmen bei arbeitsplatzbedingter Exposition. Nicht zuletzt kann die quantitative Erfassung der inneren Schadstoffbelastung von ausgewählten Personen / Bevölkerungsgruppen im Rahmen von epidemiologischen Studien genutzt werden.

Grundlegende Rahmenbedingungen sind selbstverständlich auch bei Untersuchungen zur Erfassung der inneren Belastungen erforderlich wie Mindestanforderungen an die Probenahme einschließlich zu dokumentierender Informationen, die Beteiligung einer Ethikkommission sowie eine datenschutzkonforme Behandlung personenbezogener Untersuchungsergebnisse.

Bei HBM-Untersuchungen zur inneren Belastung sind insbesondere die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:

- **Stoffauswahl & wissenschaftliche Grundlagen**
Erhebung der inneren Körperbelastung ist nicht bzw. nur unter Einschränkungen für Stoffe einsetzbar, welche primär chemisch-irritativ an den äußeren oder inneren Schleimhäuten wirken. Außerdem müssen messbare Konzentrations- oder Funktionsänderungen im Organismus vorliegen sowie eine relevante systemische Aufnahme (Resorption) in den Körper. Bei Stoffen mit einer kurzen biologischen Halbwertszeit (d.h. Verweilzeit im Körper) muss die Erhebung der inneren Körperbelastung in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Exposition erfasst werden. Letztendlich kann aus den Konzentrationen in einem Körpermedium (z.B. Blut / Urin) nicht unmittelbar auf die Stoffkonzentration am eigentlich für einen gesundheitlichen Effekt relevanten Wirkort (z.B. Zielorgan) geschlossen werden. Daher sind ausreichende Kenntnisse über die Wirkung, den Metabolismus und die Toxikokinetik der in Frage stehenden Stoffe bzw. die Belastung beeinflussende Faktoren notwendig, welche ebenso bei der Bewertung der Messergebnisse zu berücksichtigen sind.
- **Analyseverfahren**
Es müssen erprobte (validierte) und praktikable analytische Messverfahren mit ausreichender Spezifität, Sensitivität und Reproduzierbarkeit für den Stoff im zu untersuchenden Probenmedium zur Verfügung stehen und in entsprechend qualifizierten Laboratorien qualitätsgesichert durchgeführt werden.
- **Untersuchungs-/ Probenmaterial**
Die Probenahme kann nur auf freiwilliger Basis unter dem möglichst geringstem Aufwand bzw. Zumutung erfolgen, d.h. der Stoff sollte in leicht verfügbaren Probenmaterialien (z.B. Urin) nachweisbar sein. Zudem sind die Probenmaterialien sachgerecht zu entnehmen, zu lagern und zu transportieren.
- **Zweck der Untersuchung bzw. gesundheitliche Bewertung**
Wenn allein auf Basis von Belastungsdaten eine gesundheitliche Bewertung erfolgen soll, müssen zumindest statistisch fundiert abgeleitete Referenzwerte oder gesellschaftlich akzeptierte Risikogrenzwerten (z. B. für krebserzeugende Stoffe) zur Verfügung stehen.

Aufgrund ggf. diverser Aufnahmequellen und –wege sowie individueller Faktoren (siehe Kapitel A.4.2) kann mittels einer Erhebung der inneren Körperbelastung nur bedingt auf ursächliche Schadstoffquellen zurückgeschlossen werden. Hierzu bedarf es weiterer Informationen über die Verhältnisse der äußeren Exposition sowie der weiteren beeinflussenden Faktoren inklusive der individuellen Lebensgewohnheiten der untersuchten Personen.

Somit sind insbesondere neben einem validen analytischen Verfahren und spezifischen Eigenschaften des Stoffes auch die Mechanismen im Körper nach der Aufnahme zu berücksichtigen.

A.4.4 Gesundheitliche Bewertung anhand von HBM-Werten

Für eine eigenständige gesundheitliche Bewertung der inneren Körperlast bzw. Beurteilung von damit zusammenhängenden Gesundheitsrisiken müssen ausreichende Kenntnisse über die Relationen zwischen Belastung und Wirkungen bzw. Gesundheitsrisiko vorliegen, welche nur für eine relativ kleine Anzahl von Stoffen verfügbar ist (HBM-Kommission 1996a). Außerdem ist zu berücksichtigen, dass sich die zur gesundheitlichen Bewertung herangezogenen Werte jeweils auf die toxikologische Bewertung von Einzelstoffen beziehen (siehe Kapitel A.4.4).

1992 haben das ehemalige Bundesgesundheitsamt und das Umweltbundesamt (UBA) gemeinsam die „Kommission Human-Biomonitoring“ (HBM-Kommission) gegründet, welche mittlerweile in die Zuständigkeit des UBA übergegangen ist. Soweit eine ausreichende Datenlage zur Verfügung steht, erstellt die HBM-Kommission Stoffmonografien und leitet Referenz- sowie HBM-Werte ab. Die Ableitung dieser Beurteilungswerte erfolgt nach definierten Kriterien und soll eine einheitliche Bewertung von Schadstoffbelastungen der Menschen ermöglichen. Diese Stoffmonografien enthalten auch Hintergrundinformationen zum Stoff sowie zu möglichen Aufnahmewege und toxikologischen Daten (z.B. Metabolismus beim Menschen) als auch Hinweise zu möglichen Einflussfaktoren.

In Ergänzung zu den Referenzwerten (siehe Kapitel 3.1.7) leitet die HBM-Kommission so genannte Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte) ab. Wenn in einem HBM kein Hinweis auf einen gesundheitlichen Effekt vorliegt, kann erst unter Beteiligung beider Werte (HBM-Referenz sowie HBM-Wert) eine Beurteilung der gesundheitlichen Relevanz von Daten aus Erhebungen der inneren Körperbelastung erfolgen.

HBM-Werte beruhen auf der Auswertung von epidemiologischen oder toxikologischen Untersuchungen. So ist ein Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes im Menschen und dem Auftreten gesundheitlicher Wirkungen nachgewiesen worden, oder eine aus toxikologischen Studien abgeleitete tolerierbare bzw. zu dulddende Menge für eine lebenslange tägliche Aufnahme verwendet worden. HBM-Werte gelten üblicher Weise für alle Bevölkerungsgruppen ohne spezifische Zusatzexposition (z.B. Arbeitsplatz) bei einer angenommenen lebenslangen Belastung in der entsprechenden Größenordnung des HBM-Wertes. Unter Umständen sind gesonderte Ableitungen für besonders vulnerable Personen verfügbar. (z. B. Kinder, ältere Personen sowie Frauen im gebärfähigen Alter bzw. Schwangere). Allgemein wird zwischen zwei HBM-Werten unterschieden:

– **HBM I (Prüf- / Kontrollwert)**

Nach derzeitiger Bewertung besteht bei einer Unterschreitung kein Handlungsbedarf. Bei einer Überschreitung hingegen kann nachzeitigem Kenntnisstand eine gesundheitliche Beeinträchtigung nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden. Daher ist zunächst mittels einer analytischen Kontrolle der Messwerte zu verifizieren, dass eine anhaltende erhöhte Exposition vorliegt. Danach sollte die Identifikation von spezifischen Belastungsquellen erfolgen bzw. wird bei vertretbarem Aufwand eine Implementierung von Verminderungsstrategien empfohlen.

– **HBM II (Interventions- / Maßnahmewert)**

Der HBM II-Wert liegt höher als der HBM I-Wert. Bei einer anhaltenden Überschreitung ist eine gesundheitliche Beeinträchtigung grundsätzlich möglich, und ggf. für den Betroffenen gesundheitlich relevant (d.h. es muss nicht unbedingt zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung kommen). Daher besteht akuter Handlungsbedarf bezüglich Maßnahmen zur Reduktion der Belastung und sollte ggf. eine umweltmedizinische Betreuung / Beratung erfolgen.

Im Bereich zwischen HBM I- und HBM II-Wert sind gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht mit ausreichender Sicherheit auszuschließen.

Für viele Stoffe können zwar Referenzwerte angegeben werden, nicht aber HBM-Werte. Dies kann darin begründet sein, dass aussagekräftige Studien zu relevanten gesundheitlichen Wirkungen beim Menschen fehlen sowie die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten für eine Ableitung nicht ausreichen. Gleichfalls können keine HBM-Werte für Stoffe abgeleitet werden, für die aufgrund des Wirkmechanismus oder Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung, keine Angabe einer langfristig unbedenklichen Konzentration möglich ist (insbesondere bei genotoxischen Kanzerogenen). Kann dagegen mit ausreichender Sicherheit ein Wirkmechanismus mit Existenz einer Konzentrationshöhe ohne gesundheitliche Beeinträchtigung angenommen werden („Wirkschwelle“), können HBM-Werte abgeleitet werden. Dies bedarf einer Einzelfallentscheidung.

In der Regel leitet die HBM-Kommission keine HBM-Werte für krebserzeugende Stoffe ab, die von der „Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“ (MAK-Kommission; MAK: Maximale Arbeitsplatzkonzentration) in die Kategorie 1 (krebserzeugend am Menschen) oder 2 (krebserzeugend im Tierversuch) eingruppiert worden sind.

A.4.4.1 HBM-Werte für Blei & Cadmium

In Anbetracht des Fehlens einer Wirkungsschwelle und aufgrund der Einstufung der „Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“ („MAK-Kommission“) von Blei und seiner anorganischen Verbindungen bezüglich der einatembaren Fraktion in die Kategorie 2 (krebserzeugend am Menschen oder Tier) im Jahre 2007 hat die HBM-Kommission die HBM-Werte für Blei im Blut aller Personengruppen im Jahr 2009 ausgesetzt (HBM-Kommission, 2009).

Cadmium und seine anorganischen Verbindungen (in Form atembarer Stäube/Aerosole) wurden von der MAK-Kommission 2003 in die Kategorie 1 (krebserzeugend am Menschen) eingestuft. Auch von Seiten der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC: International Agency for Research on Cancer) ist Cadmium in die Gruppe 1 als Humankanzerogen eingestuft. Die chemikalienrechtliche Einstufung in der europäischen Union lautet Kategorie 1B (kann Krebs erzeugen) (siehe auch Kapitel 3.2.6). 2011 hat die HBM-Kommission zuletzt eine Aktualisierung der Stoffmonografie publiziert, da eine steigende Anzahl von Studien auf Effekte bereits bei niedrigen Expositionskonzentrationen hinwies (Nieren- und Knocheneffekte sowie erhöhte Krebsrisiken; wobei sich diese auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach langjähriger Exposition gegenüber hohen Konzentrationen in Form atembarer Stäube/Aerosole beziehen – siehe Kapitel 3.2.6.1).

Die HBM-Kommission schlussfolgert, dass trotz des noch nicht gänzlich aufgeklärten Mechanismus der Krebsentstehung nach derzeitigem Kenntnisstand eine direkte Genotoxizität allenfalls von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint. Analog der Bewertung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA, 2009) basiert daher die Ableitung der HBM-Kommission auf den auf die Nieren ausübenden (nephrotoxischen) Wirkungen als

sensibelsten Endpunkt der oralen Aufnahme. Die kanzerogenen Wirkungen von inhalierten Cadmiumverbindungen wurden somit nicht explizit berücksichtigt, weshalb sich eine quantitative Abschätzung eines Krebsrisikos aufgrund inhalierter Cadmiumverbindungen auf der Grundlage von HBM-Messwerten erübrigt.

Cadmium im Urin, welches mit der Konzentration in den Nieren assoziiert ist, kann daher als Indikator einer chronischen, kumulativen Langzeitbelastung angesehen werden (Cadmiumdepot bzw. einhergehende frühe Tubulusschädigung in der Niere). Dabei ist eine kontinuierliche Aufnahme z. B. über das Tabakrauchen zu berücksichtigen. So führt die lange Verweilzeit im Körper (Halbwertszeit) zu einem starken altersabhängigen Anstieg der Cadmiumkonzentration im Urin. Dies hat die HBM-Kommission dahingehend berücksichtigt, indem der HBM-Wert für Kinder 50 % des Wertes für Erwachsene beträgt.

Aus oben diskutierten Gründen sind bezüglich Blei und Cadmium nur für Cadmium HBM-Werte verfügbar:

Tabelle A1: Veröffentlichte HBM-Werte für Blei & Cadmium der HBM-Kommission (In Klammern Jahr der Veröffentlichung)

Analyt und Probenmaterial	Personengruppen	Aktueller HBM-I-Wert	Aktueller HBM-II-Wert
Blei im Vollblut [1996, 2002, 2009]		ausgesetzt	ausgesetzt
Cadmium im Urin [1998, 2011]	Kinder und Jugendliche	0,5 µg/l	2 µg/l
	Erwachsene	1 µg/l	4 µg/l

A.5 Exemplarische Auswertung des Zi-ADT-Panels

Zur Veranschaulichung, welche Diagnosen in der hausärztlichen Versorgung (praktische Ärztinnen und Ärzte, Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner, Internisten ohne Zusatzbezeichnung) am häufigsten sind, werden die Behandlungsfälle des Zi-Panels, Nordrhein, von 2015 sowie 2014 angeführt:

Tabelle A2: Häufigsten Behandlungsfälle in der hausärztlichen Versorgung; ADT-Panel Nordrhein; 2015 vs. 2014

Diagnose	Rang 2015	Rang 2014	% 2015	% 2014
I10 Essentielle (primäre) Hypertonie	1	1	38,7	37,9
E78 Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien	2	2	26,4	25,9
M54 Rückenschmerzen	3	3	16,7	16,0
E11 Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]	4	4	13,7	13,9
E04 Sonstige nichttoxische Struma	5	5	11,0	10,9
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	6	6	10,8	10,6
E66 Adipositas	7	7	10,1	9,8
F32 Depressive Episode	8	8	9,4	9,1
K76 Sonstige Krankheiten der Leber	9	9	8,0	8,4
K21 Gastroösophageale Refluxkrankheit	10	10	7,7	7,8
K29 Gastritis und Duodenitis	11	11	7,7	7,6
J06 Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege	12	20	7,2	5,5
J44 Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	13	13	7,0	7,0
I83 Varizen der unteren Extremitäten	14	12	7,0	7,4
J45 Asthma bronchiale	15	14	6,9	6,6
M17 Gonarthrose [Arthrose des Kniegelenkes]	16	16	6,4	6,2
E79 Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels	17	15	6,3	6,4
E03 Sonstige Hypothyreose	18	17	6,1	5,7
J30 Vasomotorische und allergische Rhinopathie	19	21	5,6	5,5
M47 Spondylose	20	22	5,6	5,2
G47 Schlafstörungen	21	23	5,5	5,2
M51 Sonstige Bandscheibenschäden	22	18	5,5	5,7
M53 Sonstige Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens, anderenorts nicht klassifiziert	23	19	5,4	5,7
F45 Somatoforme Störungen	24	24	5,3	5,1
F17 Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak	25	25	5,0	4,9

In 2015 sind damit dieselben Diagnosen in der Gruppe der 25 häufigsten Diagnosen wie in 2014. Die 11 häufigsten Diagnosen treten sogar in identischer Reihenfolge wie 2014 auf.

Ein Großteil dieser Diagnosen betreffen chronische Erkrankungen, so dass Patientinnen und Patienten, die in 2014 diesbezüglich behandelt wurden (und sei es auch nur die Dauermedikation bei Hypertonie), mit hoher Wahrscheinlichkeit auch in 2015 behandelt werden.

Der einzige bemerkenswerte Unterschied zwischen 2014 und 2015 ist bei der Diagnose J06 „Akute Infektionen an ...“ zu beobachten, die definitionsgemäß akut ist und bei der ein stärker oder schwächer ausgeprägtes zeitliches Infektionsgeschehen durchaus einen Einfluss auch die Behandlungsfälle in den Praxen haben kann.

Bei der Interpretation der prozentualen Häufigkeit der Diagnosen ist zu beachten, dass sie aus verschiedenen Gründen von der tatsächlichen Bevölkerungsprävalenz (bezogen auf ein Quartal) abweicht:

- So werden Diagnosen, die nicht zu einer ärztlichen Behandlung im Quartal führen, tendenziell in ihrer Häufigkeit unterschätzt.
- Demgegenüber beziehen sich die Prozentangaben nicht auf die Bevölkerung, von denen einen Teil in einem Quartal gar keinen Allgemeinarzt aufsucht, sondern nur auf den Teil der Bevölkerung, der in Behandlung ist.

Der Vergleich die „häufigsten Diagnosen zwischen 2015 und 2005 – einem Zehnjahreszeitraum – zeigt größere Unterschiede als der zeitliche Vergleich zwischen 2015 und 2014 (s. Tabelle A3; prozentuale Anstiege von über 50 % bei den Diagnosen in rot hervorgehoben).

Der Anstieg in der Häufigkeit praktisch jeder Diagnose dürfte nur zum Teil darin begründet sein, dass die Patientinnen und Patienten immer älter und damit multimorbider werden. Zudem dürfte sich das Diagnoseverhalten der Ärztinnen und Ärzte aus verschiedenen, insbesondere auch abrechnungsrelevanten Gründen ändern.

Regionale Unterschiede in den häufigsten Diagnosen der Medizinerinnen und Mediziner der hausärztlichen Versorgung müssen nicht durch eine unterschiedliche Verteilung der Diagnosen in der Bevölkerung erklärt sein: Tatsächlich kann auch der Zugang zum Versorgungssystem unterschiedlich sein, so dass beispielsweise bei einer geringeren Dichte an Fachärztinnen und -ärzten seltenere Diagnosen relativ häufiger bei den hausärztlich tätigen Medizinerinnen und Medizinern behandelt werden. Auch die Versorgung von Kindern durch Kinderärztinnen und -ärzte ist nicht überall gleichmäßig gewährleistet, so dass in ländlichen Regionen Kinder auch Patientinnen und Patienten in Allgemeinarztpraxen sein können.

Auch innerhalb einer Facharztgruppe können auf Grund von Praxischarakteristika die Diagnosespektren variieren: So unterscheiden sich homöopathische und konventionelle Arztpraxen deutlich hinsichtlich des Diagnosespektrums ihres Patientinnen- und Patientenkollektivs (Hoffmann 2007).

Ohne ausreichende Kontrolle von Patientinnen- und Patientencharakteristika sowie der bestehenden Versorgungsstruktur wie auch akuter Infektionsgeschehen sind regionale Vergleiche nicht sinnvoll.

Tabelle A3: Häufigsten Behandlungsfälle in der hausärztlichen Versorgung; ADT-Panel Nordrhein; 2015 vs. 2005

Diagnose	Rang 2015	Rang 2005	% 2015	% 2005
I10 Essentielle (primäre) Hypertonie	1	1	38,7	26,7
E78 Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien	2	2	26,4	22,1
M54 Rückenschmerzen	3	3	16,7	14,0
E11 Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]	4	5	13,7	8,6
E04 Sonstige nichttoxische Struma	5	6	11,0	8,5
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	6	4	10,8	9,8
E66 Adipositas	7	7	10,1	8,0
F32 Depressive Episode	8	15	9,4	5,1
K76 Sonstige Krankheiten der Leber	9	10	8,0	6,4
K21 Gastroösophageale Refluxkrankheit	10	22	7,7	4,5
K29 Gastritis und Duodenitis	11	12	7,7	6,0
J06 Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege	12	14	7,2	5,4
J44 Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	13	20	7,0	4,9
I83 Varizen der unteren Extremitäten	14	11	7,0	6,2
J45 Asthma bronchiale	15	18	6,9	4,9
M17 Gonarthrose [Arthrose des Kniegelenkes]	16	17	6,4	6,4
E79 Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels	17	9	6,3	6,5
E03 Sonstige Hypothyreose	18	> 30	6,1	< 3,5
J30 Vasomotorische und allergische Rhinopathie	19	19	5,6	4,9
M47 Spondylose	20	16	5,6	5,1
G47 Schlafstörungen	21	29	5,5	3,6
M51 Sonstige Bandscheibenschäden	22	23	5,5	4,5
M53 Sonstige Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens, anderenorts nicht klassifiziert	23	8	5,4	6,6
F45 Somatoforme Störungen	24	28	5,3	3,9
F17 Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak	25	25	5,0	5,0
J20 Akute Bronchitis	> 30	13	< 5,0	5,7
M81 Osteoporose ohne pathologische Fraktur	> 30	24	< 5,0	4,1
Z25 Notwendigkeit der Impfung [Immunisierung] gegen andere einzelne Viruskrankheiten	> 30	25	< 5,0	4,0

Abkürzungsverzeichnis

AAP	„American Academy of Pediatrics“ (Amerikanische Akademie der Kinderärzte)
ADT	AbrechnungsDatenTransfer
AHF	Angeborener Herzfehler
AML	Akute myeloische Leukämie
APGAR	„Appearance, Pulse, Grimace, Activity und Respiration“ (deutsche Fassung: Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe)
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BStatG	Bundesstatistikgesetz
Cd	Cadmium
CDC	„Centers for Disease Control and Prevention“ (Zentren für Seuchenkontrolle)
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Informatik
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
ECHA	„European Chemicals Agency“ (Europäische Chemikalienagentur)
EFSA	„European Food Safety Agency“ (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
EKN	Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen
FAO	„Food and Agriculture Organization of the United Nations“ (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)
GEDA	„Gesundheit in Deutschland aktuell“
GerES	„German Environmental Survey“ – Deutscher Umweltsurvey
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	geometrischer Mittelwert
HBM	Human-Biomonitoring
HBM-Kommission	Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes
IARC	„International Agency for Research on Cancer“ - Internationale Agentur für Krebsforschung
ICD	„International Classification of Diseases“ - Internationale Diagnosenklassifikation
IQ	Intelligenzquotient
ISAAC	„International Study of Asthma and Allergies in Childhood“ - Internationale Studie zu Asthma und Allergien bei Kindern
JECFA	„Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives“ Gemeinsamen FAO / WHO – Expertenkomitee zu Nahrungsmittelzusätzen
KHStatV	Krankenhausstatistik-Verordnung
KI	Konfidenzintervall
KVN	Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen
LK	Landkreis
LSN	Landesamt für Statistik Niedersachsen
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration

MAK-Kommission	Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgesellschaft
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MM	Multipl. Myelom
NHANES	„The National Health and Nutrition Examination Survey“, USA (Nationale Erhebung zu Gesundheit und Ernährung)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Pb	Blei
RBP	Retinolbindendes Protein
RKI	Robert-Koch-Institut, Berlin
RR	Relatives Risiko
SDQ	„Strengths and Difficulties Questionnaire“ (Fragebogen zu Stärken und Schwierigkeiten)
SEU	Schuleingangsuntersuchung(en)
SGB X	Sozialgesetzbuch (SGB) Zehntes Buch (X)
TWI	„tolerable weekly intake“ (tolerierbare wöchentliche Einnahmemenge)
UBA	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
WHO	„World Health Organization“ (Weltgesundheitsorganisation)
Zi	Zentralinstitut der kassenärztlichen Vereinigung
α1-M	α1-Mikroglobulin
β2-M	β2-Mikroglobulin

Literatur

- AAP COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH, 2016: Prevention of Childhood lead Toxicity. *Pediatrics* 138: e20161493.
- Adams SV, Newcomb PA, 2014: Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999–2010. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 24: 163 – 170.
- Adams SV, Newcomb PA, Shafer MM et al., 2011: Sources of Cadmium Exposure Among Healthy Premenopausal Women. *Sci Total Environ.* 409: 1632 – 1637.
- Adams SV, Shafer MM, Bonner MR et al., 2016: Urinary Cadmium and Risk of Invasive Breast Cancer in the Women's Health Initiative. *American Journal of Epidemiology* 183: 815 – 823.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2012: Toxicological profile for cadmium, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>
- Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T et al., 2006: Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women, *Environmental Health Perspectives* 114: 830 – 834. DOI: 10.1289/ehp.8763, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1480481/pdf/ehp0114-000830.pdf>
- Åkesson A, Julin B, Wolk A, 2008: Long-term dietary cadmium intake and postmenopausal endometrial cancer incidence: a population-based prospective cohort study, *Cancer Res.* 68: 6435 - 6441. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0329, <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/68/15/6435.full.pdf>
- Åkesson A, Lundh T, Vahter M, et al., 2005: Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 113: 1627 – 1631. DOI: 10.1289/ehp.8033, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1310929/pdf/ehp0113-001627.pdf>
- Alfven T, Elinder CG, Carlsson MD et al., 2000: Low-level cadmium exposure and osteoporosis, *Journal of Bone and Mineral Research* 15: 1579 – 1586. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1579, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1359/jbmr.2000.15.8.1579>
- Alfven T, Elinder CG, Hellstrom L et al., 2004: Cadmium exposure and distal forearm fractures, *Journal of Bone and Mineral Research* 19: 900 – 905. DOI: 10.1359/JBMR.040202, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1359/JBMR.040202>
- Antila E, Mussalo-Rauhamaa H, Kantola M, et al., 1996: Association of cadmium with human breast cancer, *Sci Total Environ* 186: 251 - 256. DOI: 10.1016/0048-9697(96)05119-4, PMID: 8677430
- Arisawa K, Nakano A, Saito H et al., 2001: Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium, *Int Arch Occup Environ Health* 74: 255 - 262. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s004200000225.pdf>
- Arisawa K, Uemura H, Hiyoshi M et al., 2007: Cause-specific mortality and cancer incidence rates in relation to urinary beta2-microglobulin: 23-year follow-up study in a cadmium-polluted area, *Toxicology Letters* 173: 168 – 174. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.07.007, PMID: 17766066
- Baccarelli A, Bollati V, 2009: Epigenetics and environmental chemicals, *Curr Opin. Pediatr* 21: 243 – 251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035853/pdf/nihms264100.pdf>
- Baecklund M, Pedersen N, Björkman L et al., 1999: Variation in blood concentrations of cadmium and lead in the elderly, *Environmental Research* 80: 222- 230. DOI: 10.1006/enrs.1998.3895, PMID: 10094806
- Bergmann KE, Bergmann RL, Ellert U et al., 2007: Perinatale Einflussfaktoren auf die spätere Gesundheit. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 50: 670 - 676.
- Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL et al., 1999: Benzene and Multiple Myeloma: appraisal of the Scientific Evidence. *Blood* 94: 1174 – 1182.

- Bernard A, 2004: Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects, *Biometals* 17: 519 – 523. DOI: 10.1023/B:BIOM.0000045731.75602.b9, PMID: 15688856
- Bernard A, Lauwerys R, 1981: Latex immunoassay - a simple and highly sensitive method for beta-2-microglobulin determination in human biological-fluids, *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 19: 613.
- Bernard A, Lauwerys R, 1989: Cadmium, NAG activity, and beta 2-microglobulin in the urine of cadmium pigment workers, *Br J Ind Med* 46: 679 – 680. DOI: 10.1136/oem.46.9.679, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1009847/pdf/brjindmed00137-0087.pdf>
- BfR, 2009: Blei und Cadmium gehören nicht in Spielzeug, Stellungnahme Nr. 048/2009. https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/blei_und_cadmium_gehoeren_nicht_in_spielzeug.pdf
- Bjorkman L, Vahter M, Pedersen NL, 2000: Both the environment and genes are important for concentrations of cadmium and lead in blood, *Environmental Health Perspectives* 108: 719 – 722. DOI: 10.1289/ehp.108-1638287, <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/pdf/10.1289/ehp.108-1638287>
- Boisset M, Girard F, Godin J et al., 1978: Kinetics of pulmonary clearance of inhaled cadmium and of its accumulation in liver and kidneys, in rat, *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l' Academie des Sciences Serie D* 287: 61 – 64.
- Brenner G, Koch H, Kerek-Bodden H et al., 2007: Diagnosen als Gegenstand der Versorgungsforschung zur Analyse der Morbidität ambulanter Patientinnen und Patienten. *Bundesgesbl* 50: 1021 – 1027.
- Brüning T, Pesch B, Wiesnhütter B, 2003: Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichlorethylen: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany, *Am J Ind Med*, 43: 274 -284. DOI: 10.1002/ajim.10185, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajim.10185>
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H et al., 1990: Renal effects of cadmium body burden of the general population, *Lancet* 336: 699 - 702. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92201-r, <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/76428/1/1990%20Lancet%20336%20699-702.pdf>
- Caserta D, Graziano A, Lo Monte G et al., 2013: Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 17: 2198 – 2206.
- Casey JA, Savitz DA, Rasmussen SG et al., 2015: Unconventional natural gas development and birth outcomes in Pennsylvania, USA. *Epidemiology* 27: 163 – 172.
- CDC, 2019: Fourth Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, (January 2019). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/exposurereport/>
- Chen L, Lei L, Jin T et al., 2006: Plasma metallothionein antibody, urinary cadmium, and renal dysfunction in a Chinese type 2 diabetic population, *Diabetes Care* 29: 2682 - 2687. Doi: 10.2337/dc06-1003, <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/29/12/2682.full.pdf>
- Cheung MR, Kang J, Ouyang D et al., 2014: Association between Urinary Cadmium and All Cause, All Cancer and Prostate Cancer Specific Mortalities for Men: an Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) Data. *Asian Pac J Cancer Prev* 15: 483 – 488.
- Christoffersen J, Christoffersen MR, Larsen R et al., 1988: Interaction of cadmium ions with calcium hydroxyapatite crystals: a possible mechanism contributing to the pathogenesis of cadmium-induced bone diseases, *Calcif Tissue Int* 42: 331 - 339. DOI: 10.1007/BF02556369, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF02556369.pdf>
- DFG, 2003: MAK- und BAT-Werte-Liste 2003, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818396>
- DFG, 2007: MAK- und BAT-Werte-Liste 2007, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818396>

- DFG, 2016: MAK-und BAT-Werte-Liste 2016. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Mitteilung 52. Wiley-VCH, Weinheim.
- DFG, 2018: MAK-und BAT-Werte-Liste 2018. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Mitteilung 54. Wiley-VCH, Weinheim. DOI:10.1002/9783527818396
- Duhm E, Hampel R, Rudolph R, 1990: Psychologische Untersuchung über die Auswirkung von asymptomatischer Schwermetallbelastungen auf die Entwicklung von Kindern. Abschlussbericht, Georg-August-Universität Göttingen.
- EC (European Commission), 2008: European Union Risk Assessment Report. Cadmium Metal and oxide. CAS No: 7440-43-9 and 1306-19-0, EINECS No: 231-152-8 and 215-146-2.
http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC46383/cdmetal_cdoxidesum302.pdf
- ECHA, 2013: Support Document for Identification of Cadmium as SVHC, adopted 12 June 2013.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/a048359b-de39-4b7e-8602-51272a55aeae>
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), 2010: Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Journal 8: 1570. DOI:10.2903/j.efsa.2010.1570.
- EFSA, 2009: Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cadmium in food. The EFSA Journal 980: 1 – 139.
http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/980.pdf
- EFSA, 2009: Scientific Opinion: Cadmium in food, EFSA Journal 980: 1 - 139,
http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/980.pdf
- EFSA, 2011a: Scientific Opinion: Statement on tolerable weekly intake for cadmium, EFSA Journal 9: 1975. DOI: 10.2903/j.efsa.2011.1975,
http://www.megapesca.com/megashop/FH201102_tgf/EFSA_Scientific_Opinion_Cadmium.pdf
- EFSA, 2011b: Scientific Report of EFSA: Comparison of the Approaches Taken by EFSA and JECFA to Establish a HBGV for Cadmium, EFSA Journal 9: 2006. DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2006,
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2006>
- EFSA, 2012: Scientific Report of EFSA: Cadmium dietary exposure in the European population, EFSA Journal 10: 2551. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2551,
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2012.2551>
- Elliott A, Arnolda R, Cockings S et al., 2000: Risk of mortality, cancer incidence, and stroke in a population potentially exposed to cadmium Occupational and Environmental Medicine 57: 94 - 97.
- Eriksen KT, Halkjær J, Sørensen M et al., 2014: Dietary Cadmium Intake and Risk of Breast, Endometrial and Ovarian Cancer in Danish Postmenopausal Women: A Prospective Cohort Study. PLoS ONE 9: e100815. doi:10.1371/journal.pone.0100815
- Eriksen KT, McElroy JA, Harrington KE et al., 2017: Urinary Cadmium and Breast Cancer: A Prospective Danish Cohort Study. Journal of the National Cancer Institute 109: djw204.
- EU, 2008: Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, Amtsblatt der Europäischen Union, ISSN 1725-2539, L 353, 51. Jahrgang, 31.12.2008, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj>
- EU, 2009: Richtlinie 2009/48/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 über die Sicherheit von Spielzeug, Amtsblatt der Europäischen Union, ISSN 1725-2539, L 170, 52. Jahrgang, 30.06.2009, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A32009L0048>
- Everett CJ, Frithsen IL, 2008: Association of urinary cadmium and myocardial infarction, Environmental Research 106: 284 - 286. DOI: 10.1016/j.envres.2007.10.009, PMID: 18053980

- Flanagan PR, McLellan JS, Haist J et al., 1978: Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency, *Gastroenterology*, 74: 841 – 846. DOI: 10.1016/0016-5085(78)90138-5, [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(78\)90138-5/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(78)90138-5/pdf)
- Friberg L, Piscator M, Nordberg GF et al., 1974: *Cadmium in the environment*. CRC Press, Inc. Cleveland, Ohio, 0-87819-018-X.
- Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS, 2010: Environmental cadmium and breast cancer risk. *Aging* 2: 804 – 814.
- Gallagher CM, Kovach JS, Meliker JR, 2008: Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women \geq 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Environ Health Perspect* 116: 1338 - 1343, DOI: 10.1289/ehp.11452, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2569092/pdf/ehp-116-1338.pdf>
- Gambelunghe A, Sallsten G, Borné Y et al., 2016: Low-level exposure to lead, blood pressure, and hypertension in a population-based cohort. *Environmental Research* 149: 157 – 163. doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.015,
- Gao Y, Zhu X, Shrubsole MJ et al., 2018: The modifying effect of kidney function on the association of cadmium exposure with blood pressure and cardiovascular mortality: NHANES1999–2010. *Toxicology and Applied Pharmacology* 353: 15 – 22. DOI:10.1016/j.taap.2018.05.032.
- Garner R, Levallois P, 2016: Cadmium levels and sources of exposure among Canadian adults. *Health Rep.* 27: 10 – 18. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2016002/article/14311-eng.pdf?st=Wm1e2BUE>
- Gaudet MM, Deubler EL, Kelly RS, 2019: Blood levels of cadmium and lead in relation to breast cancer risk in three prospective cohorts. *Int J Cancer* 144: 1010 - 1016.
- Godt J, Scheidig S, Grosse-Siestrup C, et al., 2006: The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 1: 22. DOI: 10.1186/1745-6673-1-22, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1578573/pdf/1745-6673-1-22.pdf>
- Greiser E, Greiser C, 2010: Risikofaktor nächtlicher Fluglärm Abschlussbericht über eine Fall-Kontroll-Studie zu kardiovaskulären und psychischen Erkrankungen im Umfeld des Flughafens Köln-Bonn. UBA, Schriftenreihe Umwelt & Gesundheit 01/2010, Berlin. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/3774.pdf>
- Hartwig A, Jahnke G, 2017: Metalle und ihre Verbindungen als Kontaminanten in Lebensmitteln. Arsen, Cadmium, Blei und Aluminium. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60: 715 – 721. DOI: 10.1007/s00103-017-2567-0
- HBM-Kommission, 1996a: Human-Biomonitoring: Definition, Möglichkeiten und Voraussetzungen. *Bundesgesundhbl* 39: 213 – 214.
- HBM-Kommission, 1996b: Stoffmonographie Blei - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. *Bundesgesundhbl.* 39: 236 - 241
- HBM-Kommission, 1998: Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. *Bundesgesundhbl.* 41: 218 – 226
- HBM-Kommission, 2002: Addendum zur „Stoffmonographie Blei – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte“ der Kommission „Human-Biomonitoring“. *Bundesgesundheitsbl* 45: 752 – 753.
- HBM-Kommission, 2007a: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil I: Einführung. *Bundesgesundheitsbl* 50: 249 – 250.
- HBM-Kommission, 2007b: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. *Bundesgesundheitsbl* 50: 251 – 254.
- HBM-Kommission, 2009: Neue und aktualisierte Referenzwerte für Antimon, Arsen und Metalle (Blei, Cadmium, Nickel, Quecksilber, Thallium und Uran) im Urin und im Blut von Kindern in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 52: 977 – 982. DOI: 10.1007/s00103-009-0932-3

- HBM-Kommission, 2011: Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. Bundesgesundhbl. 54: 981 – 996.
- HBM-Kommission, 2014: Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten, Bundesgesundheitsbl 57: 138 - 147
- Health Canada, 2015: Third report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 3 (2012–2013). https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/pdf/pubs/contaminants/chms-ecms-cycle3/chms-ecms-cycle3-eng.pdf
- Health Canada, 2019a: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document — Lead. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-lead/guidance-document/guidance-document.pdf>
- Health Canada, 2019b: Cadmium in Drinking Water, Guideline Technical Document for Public Consultation. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/images/programs/consultation-cadmium-drinking-water/Cadmium_in_Drinking_Water_01-29-2019_ENG.pdf
- Hill AB, 1965: The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med 58: 295 – 300.
- Höfer N, Diel P, Wittsiepe J, et al., 2009: Dose- and route-dependent hormonal activity of the metalloestrogen cadmium in the rat uterus. Toxicol Lett. 191: 123 – 131. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.08.014, PMID: 19703529
- Hoffmann S, 2007: Diagnosespektrum in homöopathischen Arztpraxen - eine prospektive Beobachtungsstudie und ein Vergleich zu konventionellen Arztpraxen. Dissertation, Berlin. <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/6247>
- Hogervorst J, Plusquin M, Vangronsvelda J, 2007: House dust as possible route of environmental exposure to cadmium and lead in the adult general population. Environmental Research 103: 30 - 37.
- Hoopmann M, Hehl O, Neisel F et al., 2006: Zusammenhang zwischen Bioaerosolen aus Tierhaltungsanlagen und asthmatischen Symptomen bei Kindern. Gesundheitswesen 68: 575 - 584
- Hoopmann M, Hehl O, Neisel F, 2004: AABEL – Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region. Ergebnisbericht. NLGA, Hannover. http://www.nlga.niedersachsen.de/portal/live.php?navigation_id=27166&article_id=19283&psmand=20
- Hu J, Mao Y, White K, 2002: Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada, Occup Med (Lond) 52: 157 – 164. DOI: 10.1093/occmmed/52.3.157, <https://academic.oup.com/occmmed/article/52/3/157/1461432>
- Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, et al., 2007: Cadmium-induced cancers in animals and in humans, Int J Occup Environ Health 13: 202 - 212. Doi: 10.1179/oeh.2007.13.2.202, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399253/pdf/nihms33632.pdf>
- IARC, 2006: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 87: Inorganic and Organic Lead Compounds. Lyon. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono87.pdf>
- IARC, 2012: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100c: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>
- Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A., 2009: The effects of metals as endocrine disruptors, J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 12: 206 – 223. DOI: 10.1080/10937400902902062, PMID: 19466673
- Il'yasova D, Schwartz GG, 2005: Cadmium and renal cancer, Toxicology and Applied Pharmacology 207: 179 – 186. DOI: 10.1016/j.taap.2004.12.005, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.12.005>

- International Programme on Chemical Safety (IPCS), 1992: A joint venture of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization, Geneva, Switzerland: Cadmium, Environmental Health Criteria 134.
<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>, <https://doi.org/10.1093/annhyg/37.3.341>
- Järup L, Rogenfelt A, Elinder CG et al., 1983: Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health* 9: 327 - 331. DOI:10.5271/sjweh.2404, http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=2404
- Jeong KS, Park H, Ha E et al., 2015. Evidence that cognitive deficit in children is associated not only with iron deficiency, but also with blood lead concentration: A preliminary study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 29: 336 - 341.
- Jin T, Nordberg G, Ye T et al., 2004: Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res* 96: 353 – 359. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.02.012>
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2011: Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 64, Safety evaluation of certain food additives and contaminants: Cadmium, pp 305 – 380.
<http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=1376>
- Julin B, Wolk A, Johansson JE et al., 2012: Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *British Journal of Cancer* 107: 895 – 900.
- Kellen E, Zeegers MP, Hond ED et al., 2007: Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. *Cancer Detect Prev* 31: 77 – 82.
<https://doi.org/10.1016/j.cdp.2006.12.001>
- Kippler M, Ekstrom EC, Lonnerdal B et al., 2007: Influence of iron and zinc status on cadmium accumulation in Bangladeshi women. *Toxicol Appl Pharmacol* 222: 221 – 226.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.04.009>
- Klaassen CD, Liu J, Choudhuri S, 1999: Metallothionein: An intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 39: 267 – 294.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.39.1.267>
- Kotsonis FN, Klaassen CD, 1978: The relationship of metallothionein to the toxicity of cadmium after prolonged oral administration to rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 46: 39 – 54.
[https://doi.org/10.1016/0041-008X\(78\)90135-7](https://doi.org/10.1016/0041-008X(78)90135-7)
- Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, 2006: Übergreifende Auswertung von Boden-, Immissions- und Humandaten zur Schwermetallbelastung im Duisburger Süden. Essen.
https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuvpubl/0_lua/malbo23.pdf
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J et al., 2005: Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives* 113: 894 – 899.
<https://doi.org/10.1289/ehp.7688>
- Lanphear BP, Rauch St, Auinger P et al., 2018: Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *Lancet Public Health* 3: e177 – 84.
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A, 2015: Urinary Cadmium Concentration and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*: 182: 375 – 380.
- Larsson SC, Wolk A, 2016: Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Epidemiology* 45: 782 – 791.
- Lauwerys, R.R., Bernard MM, Buchet JP et al., 1994: Cadmium: Exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. *Clin. Chem.* 40: 1391 - 1394.
- Liu Z, Yu X and Shaikh ZA, 2008: Rapid activation of ERK1/2 and AKT in human breast cancer cells by cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 228: 286 - 294. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.12.017>

- McElroy JA, Shafer MM, Gangnon RE et al. 2008: Urinary Lead Exposure and Breast Cancer Risk in a Population-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 2311 – 2317.
- McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Diaz A et al. 2006: Cadmium Exposure and Breast Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute* 98: 869 – 873.
- Mishra KP, 2009: Lead exposure and its impact on immune system: A review. *Toxicology in Vitro* 23: 969 – 972.
- Morgan H, Sherlock JC, 1984: Cadmium intake and cadmium in the human kidney. *Food Addit Contam* 1: 45 – 51. <https://doi.org/10.1080/02652038409385822>
- Nawrot TS, Van Hecke E, Lutgarde Th et al. 2008: Cadmium-Related Mortality and Long-Term Secular Trends in the Cadmium Body Burden of an Environmentally Exposed Population. *Environ. Health Perspect.* 116: 1620 - 1628.
- Neubauer S, Zeidler J, Lange A et al., 2014: Grundlagen und Methoden von GKV-Routinedatenstudien. Leibniz Universität Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Hannover. http://diskussionspapiere.wiwi.uni-hannover.de/pdf_bib/dp-534.pdf
- Newton D, Johnson P, Lally AE et al., 1984: The uptake by man of cadmium ingested in crab meat. *Hum Toxicol* 3: 23 – 28. <https://doi.org/10.1177%2F0960327184003001031>
- Nordberg GF, Kjellstrom T, Nordberg M, 1985: Kinetics and metabolism. In: *Cd and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Vol I: Exposure, Dose and Metabolism.* CRC Press, Friberg L EC, Kjellstrom T, et al. , Boca Raton, FL, pp 103 – 178.
- Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, et al., 2007: Cadmium. Chapter 23. In: *Handbook on the Toxicology of Metals.* 3rd edition. Academic Press/Elsevier, pp 446 – 486.
- NTP Monograph on Health Effects of Low-level Lead, 2012. National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/lead/final/monographhealtheffectslowlevellead_newissn_508.pdf.
- Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, et al., 2002: Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking-association of renal effects. *Environ Health Perspect* 110: 1185 -1190. <https://doi.org/10.1289/ehp.021101185>
- Pesch, B, Haerting J, Ranft U, 2000: Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany, MURC study group, multicenter urothelial and renal cancer study, *Int J Epidemiol*, 29: 1014 – 1024. <https://doi.org/10.1093/ije/29.6.1014>
- Phillips CV, Goodman KJ, 2004: The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 1: 3. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-1-3>
- Reeves PG, Chaney RL, 2008: Bioavailability as an issue in risk assessment and management of food cadmium: A review. *Science of the Total Environment* 398: 13 – 19. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.03.009>
- RKI, 2017: Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. DOI:10.17886/rkipubl-2017-007.
- Roberts CA, Clark JM, 1988: In vivo depression of reserve albumin binding capacity by cadmium: a preliminary evaluation. *Life Sci.* 42: 1369 – 1373. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(88\)90166-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(88)90166-X)
- Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP et al., 1989: Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five year follow up. *Br J Ind Med* 46: 755 – 764. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.46.11.755>
- Rothman KJ, Greenland S, Poole Ch et al., 2008: Causation and Causal Inference. In: *Modern epidemiology.* 3rd ed.; Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Sahmoun AE, Case LD, Jackson SA et al., 2005: Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer Invest* 23: 256 – 263. <https://doi.org/10.1081/CNV-200055968>

- Saß AC, Lange C, Finger JD et al., 2017: „Gesundheit in Deutschland aktuell“ - Neue Daten für Deutschland und Europa. Hintergrund und Studienmethodik von GEDA 2014/2015-EHIS. *Journal of Health Monitoring* 2: 83 – 90.
- Satarug S, Garrett Sch, Sens MA et al., 2010: Cadmium, Environmental Exposure, and Health Outcomes. *Environ Health Perspect* 118:182 – 190. DOI:10.1289/ehp.0901234
- Schlaud M, Hoopmann M, 1999: Comparison of Different Models for Zero Class Estimation. In: Schlaud M (eds.): *Comparison and Harmonisation of Denominator Data for Primary Health Care Research in Countries of the European Community*. P. 116 – 118. IOS Press, Amsterdam.
- Schlaud M, Schwartz FW, Eckel H et al., 1996: Endbericht an den Förderer – Modellversuch zur Einrichtung und Erprobung regionaler Beobachtungspraxen zwecks Erhebung umweltbezogener Gesundheitsstörungen (MORBUS). Hannover.
- Schleußner E. 2013. Drohende Frühgeburt - Prävention, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 110: 227 – 236. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0227
- Schmidt B, Schulz C, Moebus S et al., 2012: Konzept für eine umweltepidemiologische Geburtskohorte des Bundes. *Bundesgesundheitsbl* 55: 852 – 857.
- Schubert I, Ihle P, Köster I et al. 2014: Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) – Gutachten: Daten für die Versorgungsforschung. Zugang und Nutzungsmöglichkeiten. Köln.
<https://www.dimdi.de/static/.downloads/deutsch/dimdi-sekundaerdaten-expertise.pdf>
- Schulz C, Angerer J, Ewers U et al., 2009: Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German environmental survey on children 2003 - 2006 (GerES IV). *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 212: 637 – 647.
 DOI: 10.1016/j.ijheh.2009.05.003
- Schutte R, Nawrot TS, Richart T et al., 2008. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect* 116: 777 - 783.
- Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A, 2003. Urinary cadmium impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care* 26: 468 – 470. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.468>
- Shigematsu I, Kitamaru S, Takeuchi J, 1982: A retrospective mortality study on cadmium-exposed populations in Japan, edited proceedings of the third International Cadmium Conference, Miami, Florida, 1981, pp 115 - 118. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10005672382/>
- Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, et al., 1999: Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. Lancet* 353: 1140 – 1144.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09356-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09356-8)
- Sun H, Wang N, Chen C et al., 2017: Cadmium exposure and its association with serum uric acid and hyperuricemia. *Sci Rep.* 7: 550. DOI: 10.1038/s41598-017-00661-3,
<https://www.nature.com/articles/s41598-017-00661-3>
- Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y, et al., 2000: Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan. *Environ Res* 84: 44 – 55. <https://doi.org/10.1006/enrs.2000.4086>
- Takiguchi M, Yoshihara S, 2006: New aspects of cadmium as endocrine disruptor. *Environ Sci* 13: 107 -116. PMID: 16788562
- Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard BV et al., 2013: Cadmium Exposure and Incident Cardiovascular Disease. *Epidemiology* 24: 421 – 429. doi:10.1097/EDE.0b013e31828b0631.
- Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A et al., 2012: Cadmium Exposure and All-Cause and Cardiovascular Mortality in the U.S. General Population. *Environmental Health Perspectives* 120: doi.org/10.1289/ehp.1104352

- Terrell ML, Hartnett KP, Marcus M, 2011: Can environmental or occupational hazards alter the sex ratio at birth? A systematic review. *Emerging Health Threats Journal* 4:1. DOI: 10.3402/ehth.v4i0.71094: 7109
- Tinkov AA, Filippini T, Ajsuvakova OP et al., 2018: Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiological studies. *Environmental Research* 162: 240 - 260.
- Vacchi-Suzzi C, Eriksen KT, Levine K et al., 2015: Dietary Intake Estimates and Urinary Cadmium Levels in Danish Postmenopausal Women. *PLoS ONE* 10: e0138784. doi.org/10.1371/journal.pone.0138784
- Vahter M, Berglund M, Lind B, et al., 1991: Personal monitoring of lead and cadmium exposure--a Swedish study with special reference to methodological aspects. *Scand J Work Environ Health* 17: 65 - 74. doi:10.5271/sjweh.1732, http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1732
- Verougstraete V, Lison D and Hotz P, 2003: Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data, *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6: 227 - 255. <https://doi.org/10.1080/10937400306465>
- Vinceti M, Venturelli M, Sighinolfi C et al., 2007. Case-control study of toenail cadmium and prostate cancer risk in Italy. *Sci Total Environ* 373: 77 - 81. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.11.005>
- Vromman V, Saegerman C, Pussemier L et al., 2008. Cadmium in the food chain near non-ferrous metal production sites. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 25: 293 - 301. <https://doi.org/10.1080/02652030701509980>
- Wang H, Zhu G, Shi Y et al., 2003: Influence of environmental cadmium exposure on forearm bone density. *J Bone Miner Res* 18: 553- 560. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.3.553>
- Weiland SK, Hüsing A, Strachan DP et al., 2004: Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med*, 61: 609 - 615.
- Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T et al., 1999: Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 14: 862 - 870.
- WHO / UNEP (United Nations Environment Programme of the World Health Organization), 2010. Final review of scientific information on cadmium. <http://wedocs.unep.org/handle/20.500.11822/27636>
- Wichmann E, Fromme H, 2018: *Handbuch der Umweltmedizin*, ISBN 978-3-609-71195-9, Stand 3. Aktualisierung Dezember 2018, ecomed Medizin, insbesondere Triebig & Hedelberg Kapitel III - 3.1 der 47. Erg. Lfg. 8/12
- Wilhelm M, Heinzow B, Angerer et al., 2010: Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 213: 265 - 269. doi: 10.1016/j.ijheh.2010.04.002
- Wirth JJ, Mijal RS, 2010: Adverse Effects of Low Level Heavy Metal Exposure on Male Reproductive Function, *Systems Biology in Reproductive Medicine* 56: 147 - 167. DOI: 10.3109/19396360903582216
- World Health Organization (WHO), Regional Office for Europe & Joint WHO/Convention Task Force on the Health Aspects of Air Pollution. (2007): *Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107872>
- Zhang W, Pang F, Huang Y, et al., 2008. Cadmium exerts toxic effects on ovarian steroid hormone release in rats. *Toxicol Lett* 182: 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.07.016>