

Dr. Lisa Gamrad-Streubel, Lisa-Marie Theis, Katrin Rühle,
Dr. Katharina Rudolph, Thomas Birk
Dr. Dirk Pallapies, Dr. Swaantje Casjens, Dr. Dirk Taeger,
Anja Molkenthin, Savo Neumann, Prof. Dr. Jürgen Büniger

Epidemiologische Studie zu gesundheitlichen Effekten bei untertage Beschäftigten mit Exposition gegenüber Dieselmotorabgasen und Sprenggasen

Abschlussbericht

Herausgeber: Jürgen Krahl, Axel Munack, Peter Eilts, Jürgen Büniger





Epidemiologische Studie zu gesundheitlichen Effekten bei unter- tage Beschäftigten mit Exposition gegenüber Dieselmotorabgasen und Sprenggasen





Dr. Lisa Gamrad-Streubel, Lisa-Marie Theis, Katrin Rühle, Dr. Katharina Rudolph, Thomas Birk

Ramboll Deutschland GmbH, Essen

Dr. Dirk Pallapies, Dr. Swaantje Casjens, Dr. Dirk Taeger, Anja Molkenthin, Savo Neumann, Prof. Dr. Jürgen Bünker

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

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE ZU GESUNDHEITLICHEN EFFEKTEN BEI UNTERTAGE BESCHÄFTIGTEN MIT EXPOSITION GEGENÜBER DIESELMOTORABGASEN UND SPRENGGASEN

ABSCHLUSSBERICHT



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen: Cuvillier, 2023

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2023

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2023

Gedruckt auf umweltfreundlichem, säurefreiem Papier aus nachhaltiger Forstwirtschaft.

ISBN 978-3-7369-7721-1

eISBN 978-3-7369-6721-2



DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchten sich die Autoren bei allen Beteiligten dieser Gesundheitsstudie bedanken, die an der erfolgreichen Planung und Umsetzung beteiligt waren.

Wir bedanken uns bei den Mitarbeitern des IGF (Institut für Gefahrstoff-Forschung der BG RCI), die während der Studie für die Messtechnik verantwortlich waren und die personenbezogenen Expositionsmessungen durchgeführt und begleitet haben. Wir danken insbesondere Herrn Jörg Giesen und Herrn Volker Neumann für die gute Zusammenarbeit.

Wir bedanken uns außerdem für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei den Projektbeteiligten von K+S. Die erfolgreiche Durchführung dieser Studie wäre ohne die stets gute Kommunikation und Unterstützung innerhalb von K+S nicht möglich gewesen. Ein besonderer Dank geht an Herrn Gerd Kübler, Dr. Rüdiger Triebel und Herrn Mathias Knappe der K+S AG, die die Gesamtkoordination des Projekts übernommen haben. Weiterhin danken wir den Beteiligten der beiden Produktionsstandorte der K+S KALI GmbH, insbesondere Herrn Hans-Peter Gerhardt und Herrn Jakob Herrmann vom Werk Zielitz sowie Herrn Herko Zwätz, Herrn Matthias König und Herrn Thorsten Licht vom Werk Werra. Insbesondere hervorzuheben sind hierbei auch all die Personen, die im Hintergrund an der Umsetzung der Studie beteiligt waren.

Den Mitgliedern der studiensteuernden Projektleitung danken wir für die konstruktiven Diskussionen innerhalb der regelmäßigen Sitzungen sowie insbesondere Dr. Harald Wellhäußer für die gute und unkomplizierte Moderation dieser Gruppe.

Wir bedanken uns außerdem bei den Mitgliedern des wissenschaftlichen Begleitkreises, die für die Erstellung des Auswertekonzepts verantwortlich waren und uns bei Fragen zu Daten, Analysen und Interpretationsansätzen zur Seite standen. Ein besonderer Dank geht hierbei an Dr. Dirk Pallapies, der die Leitung des wissenschaftlichen Begleitkreises übernahm und stets für Fragen und Diskussionen zur Verfügung stand.

Darüber hinaus bedanken wir uns auch bei unseren Kollegen von Ramboll Management Consulting in Dänemark, die unter der Leitung von Magnus Schøning Skriver für die Erstellung und Pflege der Datenbank verantwortlich waren, unseren Kollegen der Ramboll US Corporation, Dr. Annette Bachand und Lori Crawford, die die Analyse der Daten vorgenommen haben. Weiterhin danken wir auch Julian Kopka, Kerstin Stoffels und Nico Grebner



von Ramboll Deutschland GmbH, die die Treuhänderschaft übernommen haben und diese sorgsam und gewissenhaft ausgeübt haben.

Dem Auftragslabor Bioscientia danken wir ebenfalls für die außerordentlich gute Durchführung und gute Zusammenarbeit bezüglich der Probenpräparation und -analyse sowie der gesamten Logistik und Ausstattung unserer medizinischen Räumlichkeiten.

Schließlich möchten wir auch dem medizinischen Personal, allen MTA sowie Ärztinnen und Ärzten, für die Mitarbeit und stets motivierend gute Arbeit vor Ort mit den Studienteilnehmern danken.



INHALTSVERZEICHNIS

1.	Zusammenfassung	1
2.	Einführung und Ziel	3
2.1	Hintergrund	3
2.1.1	Machbarkeitsstudie	4
2.2	Ziele und Fragestellungen der Gesundheitsstudie im Untertagekalibergbau	4
3.	Studiendesign	7
3.1	Studienansatz	7
3.2	Kriterien zur Bewertung der Studientauglichkeit potenzieller Teilnehmer	7
3.3	Studienumfang	9
3.4	Exposition	11
3.5	Gesundheitliche Effekte	12
3.6	Mögliche Störfaktoren	14
3.7	Verzerrung durch Selektion	14
4.	Gewährleistung ethischer Prinzipien	16
5.	Projektorganisation	17
6.	Probenarchivierung	18
7.	Methoden	20
7.1	Studienteilnehmer	20
7.1.1	Information und Rekrutierung	20
7.1.2	Rücklauf und Einteilung von Studienteilnehmern	22
7.1.3	Zeitliche Planung der Untersuchungstermine	22
7.2	Medizinische Untersuchung	23
7.2.1	Räumlichkeiten	24
7.2.2	Medizinisches Personal	27
7.2.3	Ablauf der medizinischen Untersuchungen	28
7.2.4	Auftragslabor	29
7.2.5	Sub-Studie CIMT	30



7.3	Expositionsbewertung	31
7.3.1	Räumlichkeiten	33
7.3.2	Ablauf	33
7.3.3	Messmethodik	34
7.4	Datenerhebung und -management	36
7.4.1	Datenschutz	36
7.4.2	Datenbank	37
7.4.3	Datentypen	37
7.4.4	Aufarbeitung von Datensätzen	38
7.5	Qualitätssicherung und -kontrolle	40
7.5.1	Medizinische Untersuchungen - IPA	40
7.5.2	Expositionsmessungen - IGF	42
8.	Ergebnisse	43
8.1	Zahlen der Anmeldungen und Untersuchungen	43
8.2	Personenbezogene und soziodemographischen Informationen	46
8.3	Personenbezogene Exposition	50
8.4	Analyse der Biomarker bei exponierten und nicht-exponierten Beschäftigten	56
8.4.1	Kardiovaskuläre Parameter	58
8.4.2	Entzündung und Immunantwort	67
8.4.3	Atemwegsparameter (Lungenfunktion)	81
8.5	Analyse von Expositions-Biomarker-Zusammenhängen	86
8.5.1	Kardiovaskuläre Parameter	87
8.5.2	Entzündung und Immunantwort	92
8.5.3	Atemwegsparameter (Lungenfunktion)	101
9.	Schlussfolgerung	105
10.	Referenzen	107
11.	Abkürzungsverzeichnis	109
12.	weitere Daten	110
12.1	Messparameter	110



12.2	Weitere Tabellen und Abbildungen	114
12.2.1	Personenbezogene und soziodemographischen Informationen	114
12.2.2	Personenbezogene Exposition	117
12.2.3	Analyse der Biomarker bei exponierten und nicht-exponierten Beschäftigten	123
12.2.4	Analyse von Expositions-Biomarker-Zusammenhängen	128
12.2.5	Daten aus Fragebögen	134





1. ZUSAMMENFASSUNG

Die epidemiologische Studie zu gesundheitlichen Effekten bei unter Tage Beschäftigten mit Exposition gegenüber Dieselmotorabgasen und Sprenggasen (Gesundheitsstudie) wurde im Zeitraum von Ende 2016 bis Anfang 2020 durchgeführt, wobei die Datenerhebung zwischen August 2017 und Januar 2019 erfolgte. Diese Studie ist eine Querschnittstudie, bei der die Studienteilnehmer an einem Tag jeweils vor und nach ihrer Schicht untersucht wurden und ihre Exposition gegenüber NO, NO₂, CO, EC-DME, OC und A-Staub während ihrer Schicht an diesem Tag gemessen wurde. Die Gesundheitsstudie wurde in den beiden Werken Zielitz und Werra der K+S Kali GmbH durchgeführt. Insgesamt 1.559 Mitarbeiter der Grubenbetriebe und Fabriken meldeten sich zur Gesundheitsstudie an, 1.303 Studienteilnehmer nahmen teil und 1.246 konnten in die Auswertung einbezogen werden, davon waren 1.003 (801 in der Gewinnung, 202 in der Instandhaltung) Mitarbeiter unter Tage und 243 als Kontrollgruppe in der Fabrik. Neben der regulären Untersuchung haben 191 zufällig ausgewählte Studienteilnehmer auch an der einmalig durchgeführten Untersuchung der Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT) teilgenommen, 179 konnten in die Auswertung einbezogen werden.

Der vorliegende Abschlussbericht behandelt neben der technischen Durchführung und der Datenerhebung an den beiden Standorten Zielitz und Werra auch die Beschreibung und Interpretation der Ergebnisse aus den Deskriptionen und Analysen der erhobenen Daten.

Die im Rahmen der Studie erhobenen medizinischen Daten wurden in die drei Kategorien kardiovaskuläre Parameter, Entzündung und Immunantwort sowie Atemwegparameter unterteilt. Die erhobenen Daten wurden zunächst anhand von deskriptiven Statistiken analysiert und anschließend mit den Expositionswerten in Zusammenhang gesetzt.

Im Bereich der Gewinnung traten bei 33% der Messungen Überschreitungen des Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) für NO₂ und bei 56% Überschreitungen des AGW für EC-DME auf. Sowohl bei der Deskription der erhobenen Parameter als auch bei der Untersuchung potenzieller Zusammenhänge mit der Exposition resultierten keine konsistenten Tendenzen für den Vergleich vor und nach der Schicht sowie zwischen den Expositionsgruppen (Fabrik, Instandhaltung und Gewinnung). Die Ergebnisse der Biomarker lagen überwiegend innerhalb der Referenzbereiche. Insgesamt



konnten trotz der relativ hohen Expositionen, insbesondere in der Gewinnung, keine Assoziationen zwischen den medizinischen Ergebnissen und den inhalativen Gefahrstoffen ermittelt werden.

Aus den in diesem Abschlussbericht der Gesundheitsstudie im Untertage-salzbergbau präsentierten Ergebnissen können – auch bei expositions-basierter Betrachtung – bislang keine Gefährdungen der Beschäftigten unter Tage durch Dieselmotorabgase oder Sprenggase abgeleitet werden.



2. EINFÜHRUNG UND ZIEL

2.1 Hintergrund

Beschäftigte im Untertagekalibergbau sind mit Belastungen der Atemluft durch die Abgase der verwendeten Maschinen und Fahrzeuge sowie in geringerem Ausmaß durch Sprengschwaden konfrontiert.

In der Vergangenheit haben bereits verschiedene Studien gezeigt, dass Beschäftigte im Untertagekalibergbau eine erhöhte Inzidenz von Atemwegssymptomen und verringerter Lungenfunktion haben können. In den Studien von Lotz et al. (1998, 2006, 2008) wurden Bergleute zweier Kalibergwerke in Deutschland untersucht. Ausgehend von der Fragestellung nach Zusammenhängen zwischen der Salzstaubexposition und Atemtraktbefunden wurde die erste dieser Studie Mitte der 90-er Jahre begonnen.

Als in Europa die Diskussion um neue Luftschadstoffgrenzwerte für Stickstoffdioxid (NO₂) und Stickstoffmonoxid (NO) begann, wurden diese Studien um die Ermittlung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen für beide Gase erweitert. Die Autoren kamen zu folgenden Schlussfolgerungen: „Im Ergebnis der Untersuchungen ist in beiden Bergwerken ein expositionsabhängiger Effekt auf die Lungenfunktion im Längsschnitt nachweisbar.“ „Im Mittel ist der Effekt für die untersuchten Kohorten als gering anzusehen. In wenigen Fällen, insbesondere bei Rauchern, kann bei höherer Exposition das Risiko gegeben sein, dass Funktionsstörungen mit klinischer Relevanz entstehen. Das Tabakrauchen stellte sich als wichtige Einflussgröße in Hinblick auf das Entstehen einer chronischen Lungenkrankheit dar.“ (Lotz 2006). Aufgrund der hohen Korrelation zwischen den einzelnen Expositionen war es nicht möglich, Effekte einzelner Schadstoffe abzugrenzen.

Ungeachtet dessen wurden die Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) für Stickstoffoxide (NO_x) und Dieselmotoremissionen (EC-DME) deutlich verschärft. Dies bedeutet eine Reduktion der AGW von 25 ppm auf 2 ppm für NO, von 5 ppm auf 0,5 ppm für NO₂ und einen AGW von 50 µg/m³ für Dieselmotoremissionen (EC-DME), gemessen als elementarer Kohlenstoff. Diese Grenzwerte wurden in Deutschland seitens des Gesetzgebers im November 2016 in Kraft gesetzt. Der deutsche Bergbau konnte bis November 2021 eine fünfjährige Ausnahmegenehmigung erwirken. Für die Einhaltung dieser verschärften Grenzwerte ab 2021 hat die K+S AG ein umfangreiches Maßnahmenpaket entwickelt. Die Studie zu gesundheitlichen Effekten bei unter Tage Beschäftigten mit Exposition gegenüber Dieselmotorabgasen (EC-DME) und Sprenggasen (Stickstoffoxide) ist eine dieser Maßnahmen.

Ziel der Gesundheitsstudie war es, zu bestimmen, ob sich untertägig Beschäftigte im Kalibergbau von nicht-exponierten (über Tage) Beschäftigten bezüglich physiologischer Parameter als Hinweis auf mögliche gesundheitliche Auswirkungen unterscheiden. Betrachtet wurden dabei die Expositionen gegenüber Dieselabgasen und Sprenggasen (Restsprengschwaden). Die Untersuchungen fanden auf den Kaliwerken Zielitz und Werra statt.

Diese Studie wurde als Querschnittsstudie konzipiert, die auf Messungen während einer Schicht pro Mitarbeiter basiert. Es erfolgten eine medizinische Untersuchung der Mitarbeiter vor und nach der Schicht sowie personenbezogene Messungen der Exposition gegenüber Dieselmotorabgasen und Sprenggasen während der gleichen Schicht. Des Weiteren wurden die Angaben der Studienteilnehmer zur individuellen Arbeitshistorie erhoben.

Der vorliegende Abschlussbericht behandelt den aktuellen Stand der Gesundheitsstudie nach Abschluss der praktischen Durchführung und der bisherigen Datenanalyse. Neben der technischen Durchführung und der Datenerhebung an den beiden Standorten Zielitz und Werra werden auch die Ergebnisse aus den Deskriptionen und Analysen der erhobenen Daten behandelt.

2.1.1 Machbarkeitsstudie

Im Jahr 2015 wurde eine Machbarkeitsstudie durchgeführt, welche unter anderem eine umfassende Literaturrecherche, Powerberechnungen zur Festlegung der Studienpopulation sowie Standortbesuche umfasste. Das Studienprotokoll, das die Grundlage für die hier durchgeführte Querschnittsstudie bildet, basiert auf dieser Machbarkeitsstudie.

2.2 Ziele und Fragestellungen der Gesundheitsstudie im Untertagekalibergbau

In der Studie wurde untersucht, ob Expositionen gegenüber Stickstoffmonoxid (NO), Stickstoffdioxid (NO₂), Kohlenstoffmonoxid (CO) und Dieselmotoremissionen (gemessen als elementarer Kohlenstoff, EC-DME), denen Beschäftigte im Kalibergbau ausgesetzt sind, und die direkt sowie über Biomarker gemessen wurden, im Zusammenhang zu Indikatoren gesundheitlicher (akuter und chronischer) Effekte stehen.

Aus wissenschaftlicher Sicht wurden die folgenden Fragestellungen beleuchtet und sollten durch die Gesundheitsstudie beantwortet werden.

- Welche Unterschiede der Expositionen gegenüber CO, NO, NO₂ und EC-DME gibt es zwischen unter und über Tage Beschäftigten und innerhalb der Gruppen der unter Tage Beschäftigten?
- Gibt es messbare Unterschiede in den Expositionsbiomarkern zwischen unter Tage Beschäftigten im Kalibergbau und nicht-exponierten über Tage Beschäftigten? Welchen Einfluss haben mögliche Störfaktoren wie Alter, anthropometrische Daten und Rauchstatus?
- Spiegeln diese Unterschiede mögliche Unterschiede in messbaren Gesundheitseffekten im Bereich der Atmungsorgane, des kardiovaskulären Systems sowie bei Entzündungen und immunologischen Erkrankungen wider?

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie wurden Powerberechnungen durchgeführt, um die Größe der Studienpopulation zu bestimmen und so eine ausreichende Stärke der statistischen Zusammenhänge zwischen Exposition und Effekten oder Indikatoren von Interesse zu gewährleisten. Auf dieser Grundlage wurde eine Größe der Stichprobe von unter Tage Beschäftigten im Kalibergbau und nicht-exponierten Produktionsbeschäftigten auf insgesamt 1.250 festgelegt.

Die Gesundheitsstudie besteht bezüglich der Datenerhebung aus mehreren Teilen: Erstens wurden arbeitshistorische Daten der Studienteilnehmer abgefragt, zweitens erfolgte eine Erhebung medizinischer Daten und drittens die Messung von tagesaktuellen personenbezogenen Expositionen am Arbeitsplatz.

Die personenbezogenen Expositionsmessungen gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME erfolgten im Verlauf einer gesamten Schicht der Studienteilnehmer und geben damit quantitativ individuelle Konzentrationen und die Variabilität zwischen den Studienteilnehmern im Schichtverlauf wieder.

Die medizinischen Untersuchungen erfolgten einmal vor und einmal nach derselben Schicht der Studienteilnehmer und beinhalteten die Sammlung biologischer Proben (Blut und Urin) sowie die Messung diverser Lungenfunktionsparameter und NO in der Ausatemluft. Bei einem zufällig bestimmten Teil der Studienteilnehmer wurde außerdem unabhängig von den regulären Untersuchungen die Dicke der Intima-Media der *Arteria carotis* (Halsschlagader) per Ultraschall gemessen (CIMT).

Diese Konstellation der Studie ermöglicht die Betrachtung einer direkten Beziehung zwischen den Biomarkern und der gemessenen Exposition. Dies



ist die Voraussetzung, um potenzielle Zusammenhänge zwischen Exposition und Biomarkern zu ermitteln, die mögliche Effekte auf den Gesundheitszustand widerspiegeln können.



3. STUDIENDESIGN

3.1 Studienansatz

Aufgrund der hohen Zielzahlen der Studienpopulation mussten zur Erreichung dieser Werte mehrere Standorte von K+S berücksichtigt werden. Deshalb wurden alle Beschäftigten der Fabriken und unter-Tage-Betriebe der beiden Standorte Zielitz¹ und Werra² gebeten, an der Studie teilzunehmen.

Studienteilnehmer, die eine Einverständniserklärung abgegeben haben, wurden vor der Schicht auf ihren allgemeinen Gesundheitszustand untersucht und gaben Blut- und Urinproben ab. Des Weiteren wurden bei jedem Studienteilnehmer eine Ganzkörperplethysmographie und eine Messung des Stickstoffmonoxid-Gehalts in der ausgeatmeten Luft (FeNO) durchgeführt. Diese Prozedur wurde nach der Schicht wiederholt. Während der ausgewählten Schicht trugen die Studienteilnehmer Geräte zur Messung der personenbezogenen Exposition.

In der Datenanalyse wurden Biomarkerwerte verglichen (Werte vor und nach der Schicht sowie hinsichtlich des Expositions-niveaus), um Zusammenhänge zu identifizieren, die expositionsabhängige Gesundheitseffekte widerspiegeln oder vorhersagen könnten. Mögliche Langzeiteffekte wurden durch den Vergleich spezifischer Marker (Lungenfunktionsparameter, CIMT) mit Indikatoren der durchschnittlichen Expositionen analysiert.

3.2 Kriterien zur Bewertung der Studientauglichkeit potenzieller Teilnehmer

Einschlusskriterien

Studienteilnehmer konnten unter und über Tage Beschäftigte (Bergleute bzw. Fabrikmitarbeiter) sein, die seit mindestens einem Jahr in einem der beiden Kalibergwerke oder in den ausgewählten über-Tage-Produktionsstätten arbeiteten.

¹ Das Werk Zielitz in Sachsen-Anhalt beherbergt die Fabrik- und Grubenbetriebe an einem einzigen Standort.

² Das Werk Werra in Hessen ist auf mehrere Standorte aufgeteilt und umfasst die Fabrik Wintershall, die Fabrik Hattorf und die Grube Hattorf-Wintershall mit den Standorten Herfa und Hera.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden hingegen alle potenziellen Teilnehmer mit akuten oder chronisch entzündlichen Erkrankungen wie:

- Chronisch rheumatische Erkrankungen; Entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (z.B. Magengeschwür, Colitis Ulcerosa);
- Akuter Infekt oder prävalente Atopie (z.B. akute Heuschnupfensymptome) zum Zeitpunkt der Untersuchung oder innerhalb der letzten drei Wochen;

Für die unter Tage Beschäftigten galten zusätzlich zu den oben aufgeführten Ausschlusskriterien folgende:

- Der potenzielle Teilnehmer hat weniger als ein Jahr in einer der Gruben gearbeitet;
- Der potenzielle Teilnehmer war mehr als ein Jahr in einem Nicht-Kali-bergwerk beschäftigt (z.B. Kohlebergwerk, Uranbergwerk)

Für über Tage Beschäftigte galten zusätzlich die folgenden Ausschlusskriterien:

- Berufsbedingt exponiert gegenüber NO, NO₂, CO, EC-DME oder anderen Substanzen, die im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen und Risiken, Entzündungen und immunologische Reaktionen oder Atemwegserkrankungen stehen;
- Weniger als 1 Jahr in einem der Produktionsbetriebe beschäftigt;
- Gleichzeitig auch unter Tage beschäftigt oder früher mehr als ein Jahr unter Tage gearbeitet.

Die Teilnahme an der Studie wurde ausgeschlossen, sobald eines der oben genannten Kriterien erfüllt war.

Sonderfälle

Neben den Kriterien, die eine Vorauswahl der potenziellen Studienteilnehmer ermöglichten, gab es auch Kriterien, welche zu einem nachträglichen Ausschluss von Studienteilnehmern oder Datensätzen führten. Gründe dafür waren unter anderem, dass Studienteilnehmer ihre Teilnahme widerrufen haben, sie individuelle Faktoren von der Teilnahme abgehalten haben z.B. ein längerer Arbeitsausfall oder auf Grund von zeitlichen und organisatorischen Faktoren eine Einteilung zur Untersuchung nicht realisierbar war. Für diese Fälle lagen am Ende der Studie lediglich Daten aus den

Vorabfragebögen zum allgemeinen Gesundheitszustand und der Arbeits-historie vor, da diese bereits im Vorfeld erhoben wurden.

Darüber hinaus konnten einige Datensätze nicht mit in die Analyse aufge-nommen werden. Eine Erläuterung dazu wird in Kapitel 7.4 angeführt.

3.3 Studiumumfang

Im Bergwerk werden die verschiedensten Tätigkeiten sowohl unter als auch über Tage ausgeübt und variieren sehr stark.

Im Unter-Tage-Betrieb umfassen die Tätigkeiten der Mitarbeiter im Abbau-prozess beispielsweise Großlochbohren, Sprenglochbohren, Laden der Sprenglöcher mit Sprengstoff, Firstsicherung sowie das Laden, Transpor-tieren und Abladen von Haufwerk. Eine Darstellung des sogenannten Ge-winnungszyklus, welcher diese Tätigkeiten umfasst, ist in der folgenden Abbildung dargestellt.



Abbildung 1: Gewinnungszyklus Bohren und Sprengen (Quelle: K+S AG).

Die Instandhaltung unter Tage umfasst Wartung und Reparatur der dort eingesetzten Fahrzeuge und Maschinen sowie die Installation und Pflege der gesamten sonstigen Infrastruktur des Bergwerks.

In den Produktionsstätten über Tage (Fabrik) umfassen die Tätigkeiten Flo-tation, Heißverlösung, Mahlen und Sieben sowie Trocknung, Granulierung, Verladung der Materialien und Produkte sowie Wartung und Instandhal-tung (M- und E-Technik).

Für die Gesundheitsstudie war es wichtig, dass die Studienpopulation sowohl aus exponierten Beschäftigten der Grubenbetriebe unter Tage als auch aus nicht-exponierten Mitarbeitern aus den Produktionsbetrieben über Tage besteht. Die nicht-exponierte Gruppe diente dabei als Kontrollgruppe und wurde mit den exponierten Gruppen verglichen. Dies ermöglichte eine fundierte Bewertung der Daten. Jeder Mitarbeiter, der die Einschlusskriterien erfüllte oder keine Ausschlusskriterien aufwies, wurde eingeladen, an der Gesundheitsstudie teilzunehmen.

Durch die Powerberechnungen der Machbarkeitsstudie wurde eine spezifische Mindestgröße von 1.000 exponierten und 250 nicht-exponierten Mitarbeitern der jeweiligen Gruppierung bestimmt. Diese Mindestanzahl war erforderlich, um potenziell statistisch signifikante Unterschiede in Biomarkern zwischen den Expositionsgruppen erfassen zu können. Da dieser Umfang an erforderlichen Studienteilnehmern nicht mit der Belegschaft eines einzelnen Standortes von K+S abgedeckt werden konnte, setzte sich die Studienpopulation aus allen zu Beginn der Studie Beschäftigten der deutschen K+S Bergwerke Zielitz¹ und Werra² zusammen und bestand somit sowohl aus unter als auch über Tage Mitarbeitern der beiden Standorte.

Die Anzahl der Mitarbeiter, die von den verschiedenen Standorten laut Zielzahlen zur Sicherstellung repräsentativer Ergebnisse erforderlich war, ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Das final festgelegte Verhältnis der Zielzahlen pro Standort ist abhängig von den jeweils verfügbaren Mitarbeitern.

Tabelle 1: Auflistung der Zielzahlen für das Erreichen repräsentativer Studienergebnisse.

Studiengruppe	Standort	Studienteilnehmerzahl
Exponierte Mitarbeiter	Grube Zielitz	500
	Schachanlage Hera (Schacht Ransbach)	300
	Schachanlage Herfa (Schacht Herfa)	200
Kontrollgruppe	Fabrik Zielitz	84
	Fabrik Wintershall	83
	Fabrik Hattorf	83
Summe		1250

Aufgrund der unterschiedlichen Arbeitsbereiche in den über- und unter-Tage-Betrieben konnten die Studienteilnehmer schlussendlich in drei Expositionsgruppen unterteilt werden: Grube – Gewinnung, Grube – Instandhaltung und Fabrik.

Für die CIMT-Untersuchung war entsprechend der Powerberechnungen eine Anzahl von 90-150 Studienteilnehmern ausreichend. Die Studienteilnehmer für diese Sub-Studie stammten zu je einem Drittel aus den beschriebenen drei Expositionsgruppen.

3.4 Exposition

Unter Tage Beschäftigte sind während ihrer Arbeit verschiedenen Gefahrstoffen in unterschiedlichen Konzentrationen ausgesetzt.

In der Studie sind die beruflichen Expositionen der Probanden gegenüber NO, NO₂, CO und DME (elementarer Kohlenstoff / EC) von Interesse.

Für die verschiedenen bergbaulichen Prozesse, die damit verbundenen Tätigkeiten und die Logistik stehen mehr als 1000 diesel- und elektrisch betriebene Maschinen im Werk Werra und mehr als 540 im Werk Zielitz zur Verfügung. Lade- und Beraubemaschinen sowie die Befahrungsfahrzeuge sind zum größten Teil dieseltrieben. Sprenglochbohrwagen, Großlochbohrwagen, Sprengstoffladefahrzeuge, Ankerbohrwagen und Explorationsbohrgeräte werden während des Arbeitsprozesses elektrisch betrieben. Der Dieselmotor dient in diesen Fällen nur dem Umsetzen des Gerätes.

Neben dieseltriebenen Maschinen und Fahrzeugen sind Sprengungen eine weitere Quelle für NO und NO₂. Sprengungen werden zwischen den Schichten ausgeführt. Pro Tag gibt es circa 120 Sprengungen in der Grube Hattorf/Wintershall und 50 in der Grube Zielitz.

Aufgrund der Bedingungen unter Tage (Wetterführung) kommt es in der Regel auch zur Exposition, wenn die Beschäftigten nicht direkt mit dieseltriebenen Maschinen in Kontakt kommen.

Während der Studie wurde die Exposition jedes Studienteilnehmers gegenüber NO, NO₂, CO, DME und A-Staub durch personengetragene Messungen am Tag der medizinischen Untersuchungen bestimmt. Dadurch wird eine direkte Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Exposition und Änderungen in Biomarkern sowie anderen klinischen Größen ermöglicht.

Im Rahmen der Untersuchungen wurden Biomarker wie 1-OH-Pyren, welche in Korrelation mit der Exposition gegenüber Dieselpartikeln stehen, bestimmt. Dieser Marker kann sowohl im Serum als auch im Urin gemessen werden, wobei der Urinspiegel die Exposition über einen längeren Zeitraum abbildet, während der Serumspiegel nur die Kurzzeitexposition reflektiert. Für NO und NO₂, die bei Inhalation schnell absorbiert werden, gibt es keine zuverlässigen Expositionsmarker.

Als Expositionsbiomarker gegenüber CO wurde Carboxyhämoglobin (COHb) im Serum oder Heparinblut gemessen. Da CO eine hohe Affinität zu Hämoglobin hat, inhibiert die reversible CO-Bindung die Bindung von Sauerstoff an das Hämoglobin und wird daher oft als Biomarker für CO-Toxizität verwendet [International Programme on Chemical Safety (IPCS), 1999].

3.5 Gesundheitliche Effekte

Die gesundheitlichen Endpunkte in dieser Studie sind hauptsächlich Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen oder kardiovaskuläre Risiken, Entzündungen und immunologische Reaktionen sowie Erkrankungen der Lunge und der Atemwege.

Informationen zu gesundheitlichen Effekten wurden aus Vorabfragebögen, die von den Teilnehmern selbst auszufüllen waren, einer von einem Arzt durchgeführten Anamnese, den Ergebnissen der medizinischen Untersuchungen und den Laboranalysen der Biomarker gewonnen.

Der Vorabfragebogen beinhaltet Fragen zum akuten und früheren Gesundheitszustand der Atemorgane (Nase, Hals, Bronchien, Lunge) sowie zum Tabakkonsum und zu anderen Lebensstilfaktoren. Die Anamnese wurde nach einer standardisierten Arbeitsanweisung durchgeführt und dokumentiert. Relevante Biomarker wurden im Rahmen der Machbarkeitsstudie bestimmt. Die folgenden Biomarker wurden ausgewählt und in der Studie ausgewertet. Sie wurden vor Beginn und nach Ende der jeweiligen Schicht gemessen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Thrombogenität stellt sowohl auf zentraler Ebene (Herzinfarkt) als auch in der Peripherie (z.B. Schlaganfall) eine Hauptursache kardiovaskulärer Erkrankungen dar. In Studien zur Luftverschmutzung (unter anderem durch Dieselabgase) wurden die Anzahl der Blutplättchen sowie Neutrophile und Eosinophile im Blut als Biomarker für die Thrombogenität verwendet. Zwei

zusätzliche Bluttests in der Klinik, die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thromboplastinzeit (PT), können Auskunft darüber geben, ob die Exposition mit Veränderungen der Gerinnung im Zusammenhang steht. Es wurde untersucht, ob diese frühen Effektmarker präklinische gesundheitliche Auswirkungen von chronischer Exposition reflektieren.

2. Kardiovaskuläres Risiko

CIMT (engl.: Carotid Intima-Media Thickness) ist die Messung der Dicke der *Tunica intima* und *Tunica media*, der innersten zwei Schichten der Halsarterienwand, die mit Hilfe von Ultraschall vorgenommen wird. CIMT ist ein Prädiktor für kardiovaskuläres Risiko und spiegelt daher chronische Effekte von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wider. Dieser Parameter wird ergänzt durch die Messung von traditionellen kardiovaskulären Prädiktoren, wie z.B. das Alter, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Rauchen.

3. Entzündung und Immunantwort

Es wurde eine große Anzahl von Markern für Entzündung und Immunantwort in Studien über Luftverschmutzung und insbesondere zu Dieselabgasen verwendet. Die am häufigsten gemessenen Biomarker sind: C-reaktives Protein, Interleukin (IL)-6, TNF- α , Myeloperoxidase, IgE Level, Alpha-1-Antitrypsin, Clubzellprotein (CC16), IL-1 β und IL-8. Diese Marker wurden in dieser Studie im Serum gemessen.

Ein zusätzlicher Marker, der in diesem Zusammenhang zunehmend verwendet wird, ist Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft.

4. Atemwegserkrankungen (Lungenfunktion)

Veränderungen der Lungenfunktion können per Ganzkörperplethysmographie exakt gemessen werden. Traditionelle Lungenfunktionsparameter, die in dieser Studie gemessen wurden, beinhalten FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅, VC_{MAX}, VC_{IN}, R_{tot}, sR_{tot}, TLC, RV, RV/TLC und FRCpl.

Eine vollständige Liste der in dieser Studie verwendeten Biomarker findet sich unter „Weitere Daten“ (Tabelle 38).

Alle Effektmarker wurden zwei Mal pro Studienteilnehmer gemessen, einmal vor und einmal nach der Schicht, mit Ausnahme der CIMT-Untersuchung. Da CIMT nur mögliche Langzeiteffekte der Exposition abbilden kann, wurde dieser Parameter unabhängig von den anderen Biomarkern

und nur bei einem Teil der Studienteilnehmer einmalig erhoben. Zudem reicht die statistische Power auch bei wenigen untersuchten Teilnehmern aus.

3.6 Mögliche Störfaktoren

Störfaktoren treten dann auf, wenn andere Risikofaktoren die Ausprägung gesundheitlicher Effekte beeinflussen, so dass beobachtete Effekte nicht ausschließlich der interessierenden Exposition zugeordnet werden können. Um die Störfaktoren kontrollieren zu können, müssen andere Risikofaktoren gemessen und bei den statistischen Analysen der Beziehung zwischen Exposition und Effekt berücksichtigt werden.

In dieser Studie setzen sich die möglichen Störfaktoren aus sämtlichen bekannten berufs- und nicht-berufsbedingten Risikofaktoren für die gesundheitlichen Effekte von Interesse zusammen. Bei Erkrankungen der Lunge (Lungenfunktionsparameter) kann berufsbedingte Exposition gegenüber nicht löslichem Staub das Risiko erhöhen. Nicht berufsbedingte Risikofaktoren sind weitere Kandidaten für Störfaktoren – Alter, Body Mass Index (BMI), Rauchverhalten – allerdings nur in dem Maße, in dem sie in Zusammenhang mit der Exposition stehen.

Informationen zu möglichen Störfaktoren wurden über Vorabfragebögen, die von den Studienteilnehmern im Vorfeld selbst ausgefüllt wurden, sowie über die Anamnese durch den Arzt gesammelt. Um die Teilnehmerangaben zum Rauchverhalten zu überprüfen, wurde darüber hinaus der Nikotin-Metabolit Cotinin im Urin bestimmt.

3.7 Verzerrung durch Selektion

In der Epidemiologie beschreibt die Selektionsverzerrung eine Verzerrung (oder das Fehlen) eines Zusammenhangs, welche aus einer ungleichen Teilnahme von Personen aufgrund ihres Expositions- (oder Krankheits-) zustands resultiert und zu einer nicht-repräsentativen Stichprobe führt. Die ungleiche Teilnahme von exponierten Personen mit einem gesundheitlichen Problem kann beispielsweise einen statistischen Zusammenhang herstellen, verstärken oder verzerren. In Querschnittsstudien kann die Wahrscheinlichkeit einer Selektionsverzerrung abgeschätzt werden, indem bestimmte Eigenschaften der Teilnehmer mit denen, die eine Teilnahme ablehnen, verglichen werden. Soweit die Querschnittsstichprobe in dieser Studie eine historische Kohorte von Arbeitern repräsentieren soll, würde sich die Gefahr einer Selektionsverzerrung genau dann ergeben, wenn



ehemalige Arbeiter (z.B. die, die zurzeit nicht angestellt sind und deshalb nicht an der Querschnittsstudie teilnehmen können) eine größere oder geringere Wahrscheinlichkeit haben, die relevanten gesundheitlichen Effekte zu zeigen. Während dies nicht direkt überprüft werden kann, können Indikatoren des Gesundheitszustands ehemaliger Mitarbeiter untersucht werden, um zu bestimmen, ob das Ausscheiden auf Grund von gesundheitlichen Problemen erfolgt sein kann.

Eine Simulation, um das Ausmaß der Verzerrung, die aus dem Nicht-Einchluss ehemaliger Arbeiter resultieren kann (mit verschiedener Prävalenz der Gesundheitseffekte) zu quantifizieren, hat ergeben, dass bei einer mäßig bis geringen Fluktuation der Arbeiter in diesen Bergwerken die Möglichkeit einer starken Selektionsverzerrung weitgehend ausgeschlossen werden kann. Damit wird nach derzeitigem Stand das Einbeziehen ehemaliger Mitarbeiter als nicht erforderlich erachtet.

4. GEWÄHRLEISTUNG ETHISCHER PRINZIPIEN

Im Rahmen der Implementierungsphase der Gesundheitsstudie wurde ein Ethikantrag bei der Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum (RUB) eingereicht, um die wissenschaftliche Anerkennung der Studie zu gewährleisten und ethische Standards einzuhalten. Dieser Antrag enthielt die folgenden, während der Studie entwickelten Unterlagen: die Teilnehmerinformation, die Einverständniserklärung, den Anamnese- sowie Vorabfragebogen. Darüber hinaus wurde in Abstimmung mit dem Datenschutzbeauftragten der BG RCI und dem internen Datenschutzbeauftragten von K+S ein Datenschutzkonzept erstellt und mit dem Ethikantrag eingereicht. Dieses Datenschutzkonzept basiert auf dem Einsatz eines Treuhänders und der ausschließlichen Verwendung von pseudonymisierten Daten. Der Treuhänder, ebenso wie seine Stellvertreter, die Mitarbeiter von Ramboll Deutschland GmbH sind, haben über die Treuhänder-Tätigkeit hinaus keinerlei Kontakt zu der Gesundheitsstudie. Der Treuhänder verwaltet alle personenidentifizierenden Daten der Studienteilnehmer und pseudonymisiert die eingehenden Unterlagen mit einem standortbezogenen Pseudonym³.

Die Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum (RUB) prüfte den Ethikantrag für die Gesundheitsstudie (Registrier-Nr. 17-6024) und hatte laut dem positiven Votum vom 08. August 2017 hinsichtlich der Einhaltung ethischer Standards keine Bedenken gegen das Untersuchungsvorhaben.

Aufgrund der neuen EU-Datenschutzgrundverordnung (EU DSGVO), die am 25.05.2018 in Kraft trat, und der Beabsichtigung einer langfristigen Lagerung (30 Jahre) von Serum-Rückstellproben musste eine Ergänzung zu dem positiven Ethik-Votum beantragt werden. Diese Ergänzung zum Ethikantrag wurde am 05.07.2018 bei der RUB eingereicht. Diese enthielt ein aktualisiertes Datenschutzkonzept, eine Kurzinformation zur EU-DSGVO, sowie eine Information und die Einverständniserklärung zur Lagerung der Proben in der Biobank des Instituts für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) (IPA-Biobank).

Bezüglich des ergänzenden Antrags der Gesundheitsstudie hatte die Ethik-Kommission der RUB entsprechend dem Votum vom 12.04.2019 keine Bedenken.

³ Die Pseudonyme für Zielitz liegen in dem Bereich 01-1001 bis 01-1999 und für Werra in den Bereichen 02-2001 bis 02-2176 (Herfa), 02-3001 – 02-3378 (Hera), 02-4001 – 02-4081 (Hattorf) und 02-5001 – 02-5107 (Wintershall).



5. PROJEKTORGANISATION

Die BG RCI beauftragte im März 2017 die Ramboll Environ Germany GmbH, heute Ramboll Deutschland GmbH, mit der Durchführung der Gesundheitsstudie bei der K+S AG.

Das Projekt der Gesundheitsstudie wurde grundlegend von vier Projektpartnern bearbeitet, darunter die Ramboll Deutschland GmbH, das Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), das Institut für Gefahrstoff-Forschung der BG RCI (IGF) sowie die K+S AG.

Dabei übernahm Ramboll die Aufgaben der Projektplanung und -koordination, der Buchhaltung, der Datenerhebung, -verarbeitung, -speicherung und -sicherung sowie der statistischen Analysen und Auswertungen. Darüber hinaus war Ramboll für die Vorbereitung der jeweiligen Projektberichte zuständig. Das IPA stand bei der Erarbeitung des Studienprotokolls und des Ethikantrags beratend zur Seite, übernahm die medizinischen Beratungen und Qualitätskontrollen im Rahmen der Studie, unterstützte bei der Datenauswertung und übernahm die technische Einarbeitung des medizinischen Personals am Bodyplethysmographen. Das IGF war für die Arbeitsplatzmessungen während der Gesundheitsstudie verantwortlich. Bekanntmachungen und Werbung für die Gesundheitsstudie im Unternehmen sowie logistische Hilfestellung bei der Umsetzung wurden von K+S übernommen.

Die studiensteuernde Projektleitung stellte sich zusammen aus Vertretern der BG RCI, welche außerdem die Moderation übernahmen, von K+S und aus dem IPA. Sie war verantwortlich für die Gewährleistung der effizienten Verwendung der Projektmittel und übernahm die Kommunikation von Vorschlägen zum weiteren Studienverlauf und notwendigen Anpassungen an die jeweilige Geschäftsleitung. Die studiensteuernde Projektleitung stellte den Kontakt zu betroffenen staatlichen Stellen und Ausschüssen sowie Bundesbehörden und Unfallversicherungsträgern mit deren Gremien her. Darüber hinaus war sie verantwortlich für die Vorbereitung der Studienphasen und die Bewertung sowie Einordnung der Projektberichte.

Die Gesundheitsstudie wurde begleitet durch ein wissenschaftliches Expertenpaneel, das sowohl die Durchsicht als auch die Prüfung aller finalen Berichtsentwürfe und Manuskripte zur Veröffentlichung zur Aufgabe hatte. Dieser wissenschaftliche Begleitkreis, moderiert durch Herrn Dr. Dirk Pallapies vom IPA, bestand aus weiteren Experten verschiedener für das Projekt relevanter Fachrichtungen.

6. PROBENARCHIVIERUNG

Im Rahmen der ärztlichen Untersuchungen erfolgte unter anderem eine Blutentnahme. Die Blutproben wurden noch vor Ort aufgearbeitet und im Anschluss per Kurier an das Auftragslabor Bioscientia in Ingelheim geschickt. Neben den Blutproben, welche zeitnah auf die für die festgelegten Parameter analysiert wurden, sind pro Teilnehmer zwei 4-mL-Serumproben als Rückstellproben⁴ aufbewahrt worden.

Sofern diese Proben für die oben genannten Zwecke nicht gebraucht wurden, können sie im Anschluss an die Studie langfristig, d.h. über einen Zeitraum von 30 Jahren, verwahrt werden. Eine Einlagerung ist sinnvoll, um z.B. medizinische Fragen zu klären, die heute noch nicht abgesehen werden können oder für die es bislang noch keine Untersuchungsmethoden gibt. Eine solche Einlagerung erfolgt, wie auch die Nutzung aller medizinischen Daten im Studienverlauf, in pseudonymisierter Form.

Unverzichtbare Voraussetzung für die langfristige Lagerung dieser Serumproben ist das explizite Einverständnis der Studienteilnehmer dazu, welches im Nachgang der Untersuchungen eingeholt wurde.

Für eine umfassende Information der Studienteilnehmer über die Einlagerung der Proben in der Biobank des IPA in Bochum wurde eine „Information für Personen, die Biomaterialien spenden“ erstellt. Diese beschreibt unter anderem detailliert die Art der einzulagernden Proben, den Grund für die Einlagerung und den daraus resultierenden Verwendungszweck, aber auch die damit verbundenen Risiken und Rechte der Studienteilnehmer. Sofern die Studienteilnehmer mit einer Einlagerung einverstanden waren, hatten sie die Möglichkeit, dies über die Einverständniserklärung an Ramboll mitzuteilen.

Die postalische Zustellung der entsprechenden Unterlagen erfolgte an den beiden Standorten Zielitz und Werra ab Ende Juni 2019. Ihr Einverständnis konnten die Studienteilnehmer per Unterschrift erteilen und an Ramboll senden. Einsendungen, die bis zum 31.10.2019 bei Ramboll eingingen, wurden noch für die Probenlagerung berücksichtigt.

Alle Proben, die eingelagert werden sollten, wurden im März 2020 nach Bochum in das IPA transferiert; die anderen Proben wurden von Bioscientia, wo sie bisher gelagert wurden, entsorgt. Sobald die Biobank baulich

⁴ Rückstellproben dienen unter anderem als Sicherheitsreserve z.B. für den Fall, dass Proben beim Transport beschädigt werden oder Analysen wiederholt werden müssen.



fertig gestellt und einsatzbereit ist, werden die Proben für die langfristige Lagerung dorthin transferiert.

7. METHODEN

Im Folgenden werden die verschiedenen Prozesse und Methoden, welche im Vorfeld der praktischen Phase der Gesundheitsstudie an den Standorten geplant und angewendet wurden, beschrieben. Für die Planung und Abstimmung dieser Prozesse wurden monatliche Treffen mit den Arbeitsgruppen von K+S der Werke Zielitz und Werra abgehalten. Darüber hinaus bestand ein regelmäßiger Kontakt unter den Projektbeteiligten, insbesondere aber zwischen den Verantwortlichen von Ramboll und K+S, zur schnellen Abstimmung aktueller und dringender Anliegen.

7.1 Studienteilnehmer

Wie bereits in Kapitel 3.3 beschrieben, wurden für die Gesundheitsstudie Zielzahlen von 1.000 Mitarbeitern der Grubenbetriebe und 250 Mitarbeitern der Fabriken zugrunde gelegt. Um diese Anzahl an Studienteilnehmern erreichen zu können, mussten die Mitarbeiter von K+S zunächst über die Gesundheitsstudie informiert werden. Anschließend wurden die Studienunterlagen an alle potenziellen Teilnehmer verteilt, so dass diese sich durch das Ausfüllen des Vorabfragebogens und der Einverständniserklärung zu der Studie anmelden konnten. Im Folgenden werden die erfolgten Werbe- und Informationsmaßnahmen erläutert ebenso wie der Rücklauf und die final erreichten Teilnehmerzahlen.

7.1.1 Information und Rekrutierung

Im Vorfeld der Gesundheitsstudie erfolgte eine Reihe von Informationsveranstaltungen.

Darunter war ein wichtiger Bestandteil der von K+S organisierte Marktplatz, welcher am 16.05.2017 seinen Auftakt in Kassel hatte und in den folgenden zwei Jahren (20.06.2018 und 19.06.2019) wiederholt wurde. Diese Veranstaltung wurde zur Information über das Gesamtprojekt der Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) organisiert. Es waren jeweils Arbeitnehmervertreter, Behördenvertreter sowie die Werksleitungen und der Lenkungs-kreis eingeladen.

Die Information über die Gesundheitsstudie selbst begann im Anschluss an die erste Marktplatzveranstaltung. Hierfür wurde an beiden Produktionsstandorten der K+S AG ein hohes Maß an Information und Aufklärung über die Gesundheitsstudie betrieben. Die Information an den beiden Standor-



ten erfolgte nicht parallel, sondern nacheinander, um den zeitlichen Abstand zur praktischen Phase der Gesundheitsstudie gering zu halten. Zunächst wurden die Mitarbeiter in Zielitz informiert.

Ein wichtiger Teil dieser Maßnahmen bestand in der persönlichen Information der Mitarbeiter. Die Aufklärung erfolgte beispielsweise durch die Verteilung von Flyern an alle Mitarbeiter der Werke Zielitz und Werra. Die Vorgesetzten wurden zuvor gesondert aufgeklärt, um die flüssige und korrekte Weitergabe von Informationen zu gewährleisten. Im Anschluss an diese Informationsphase wurden die wichtigsten Aspekte der Gesundheitsstudie wie aktuelle Informationen oder Änderungen über die Informationsbildschirme (Ticker und Kali Live) in beiden Werken vermittelt.

Aufgrund einer zunächst geringen Rückmeldung der Mitarbeiter am Werk Werra wurden, über die bereits genannten Maßnahmen hinaus, weitere Schritte zur Information und Aufklärung der Mitarbeiter getätigt. So wurden auch Informationskärtchen verteilt, Poster aufgestellt, weitere Informationen zum Datenschutz über die Informationsbildschirme verbreitet und außerdem ein Werbevideo von der Kommunikationsabteilung gedreht und im Intranet von K+S veröffentlicht. In dem Video berichten drei Mitarbeiter über ihre Motivation zur Teilnahme an der Gesundheitsstudie.

Nachdem die Mitarbeiter in hohem Maß über die Gesundheitsstudie informiert worden waren, konnte die Rekrutierungsphase von Studienteilnehmern beginnen. Diese erfolgte durch die Verteilung von personalisierten Briefen an die Mitarbeiter von K+S. Am Werk Zielitz erfolgte dies über die Vorgesetzten und am Werk Werra per Briefversand durch eine externe Firma, welche auch die Versendung der Lohnabrechnungen an die Mitarbeiter von K+S tätigt. Die Briefe enthielten eine Checkliste, die Teilnehmerinformation, die Einverständniserklärung und den Vorabfragebogen sowie ein Anschreiben der jeweiligen Werksleitung.

Die betreffenden Mitarbeiter wurden in diesem Schreiben aufgefordert, alle Unterlagen zu lesen und bei Interesse an einer Studienteilnahme die Einverständniserklärung sowie den Vorabfragebogen auszufüllen. Diese wurden anschließend in einem verschlossenen Umschlag in die aufgestellten Sammelboxen geworfen. Die Leerung der Sammelboxen erfolgte regelmäßig durch die bei der Gesundheitsstudie beschäftigten medizinisch-technischen Assistenten (MTAs). Aufgrund des höheren logistischen Aufwands am Werk Werra haben die jeweiligen Standortverantwortlichen bei der Leerung der Boxen Unterstützung geleistet. Bis zur Übermittlung der Rückumschläge an die Treuhänder der Gesundheitsstudie in Essen wurden diese in

abschließbaren Sammelboxen in den jeweiligen Betriebsbüros am Werk Werra gelagert. Am Werk Zielitz wurden die Rückumschläge von den MTAs per Kurier direkt an Ramboll gesendet.

Insgesamt wurden 1.570 Unterlagen an Gruben- und Fabrikmitarbeiter am Werk Zielitz und 2.064 Unterlagen am Werk Werra verschickt. Während der Studie wurden wöchentlich aktuelle Statistiken über den Rücklauf und den Stand der Untersuchungen erstellt und an alle Beteiligten der Gesundheitsstudie im Rahmen des AGW-Projektes versendet.

7.1.2 Rücklauf und Einteilung von Studienteilnehmern

Nach Eingang der Unterlagen bei Ramboll erfolgte die Pseudonymisierung der Teilnehmer durch die Treuhänder sowie die Auswertung der Vorabfragebögen. Anhand der im Studienprotokoll festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die zur Untersuchung zugelassenen Teilnehmer aus den Gruben (unter-Tage-Beschäftigte; exponierte Gruppe) und Fabriken (über-Tage-Beschäftigte; Kontrollgruppe) sowie die nicht zugelassenen Mitarbeiter ermittelt.

In nachfolgender Tabelle 2 sind die Gründe, die zum Ausschluss aus der Gesundheitsstudie geführt haben, aufgeführt.

Tabelle 2: Auflistung der Gründe für den Nicht-Einschluss bzw. nachträglichen Ausschluss aus der Gesundheitsstudie.

Grund des Ausschlusses	
Grube	Fabrik
• < 1 Jahr in der Grube tätig	• < 1 Jahr in Fabrik tätig
• Über und unter Tage tätig	• > 1 Jahr unter Tage tätig gewesen
• Aktuell über Tage tätig	• Aktuell unter Tage tätig
• Jemals in einem Nicht-Kalibergwerk tätig	• Über und unter Tage tätig
• Sonstige Mitarbeiter z.B. P, K, Stab oder andere	• Sonstige Tätigkeitsfelder (z. B. Chemielaborant)
• Auszubildender	• Überwiegend im Büro tätig
• Sonstige Gründe	• Konnte nicht mehr berücksichtigt werden

7.1.3 Zeitliche Planung der Untersuchungstermine

Die terminliche Einteilung der Studienteilnehmer erfolgte durch K+S, ebenso wie die schriftliche Mitteilung über Teilnahme oder Nicht-Teilnahme. Die Verantwortlichen bei K+S teilten ihren Mitarbeitern aus dem

ihnen vorliegenden Pool der zugelassenen Studienteilnehmer Termine zu und klärten die Verfügbarkeit. Die finalisierte Wochenplanung wurde schließlich in der jeweiligen Woche vor den Untersuchungen und Expositionsmessungen der Studienteilnehmer an die Treuhänder weitergeleitet. Diese nahmen dann die Pseudonymisierung vor und gaben die Liste der Studientermine zur Verwendung durch das medizinische Personal und den Mitarbeitern des IGF weiter. Die Treuhänder gaben K+S wöchentlich Rückmeldung über neu ein- bzw. ausgeschlossene Teilnehmer sowie über die erfolgreiche Durchführung der Untersuchungen und Expositionsmessungen. Sofern Studienteilnehmer an ihrem Studientag nicht erschienen sind und verhindert waren, wurden diese nochmal eingeteilt.

7.2 Medizinische Untersuchung

Die medizinische Untersuchung im Rahmen der Gesundheitsstudie wurde zweimal durchgeführt, einmal vor und einmal nach der jeweiligen Schicht der Studienteilnehmer. Inhaltlich umfasste die medizinische Untersuchung mehrere Einzeluntersuchungen, darunter eine Lungenfunktionsuntersuchung mittels Bodyplethysmographie, eine ärztliche Untersuchung inklusive Blutabnahme, eine Urinabgabe sowie die Aufnahme allgemeiner medizinischer Parameter wie Blutdruck, Größe und Gewicht. Diese Untersuchungen wurden in drei Stationen (Kapitel 7.2.3) gegliedert und umfassten laut Studienprotokoll einen zeitlichen Rahmen von insgesamt 45 Minuten, also 15 Minuten pro Station. Darüber hinaus sollten (soweit genügend verfügbar) möglichst 6 Studienteilnehmer pro Schicht, also bis zu 48 Studienteilnehmer pro Woche untersucht werden.

Zu Beginn der Studie in KW 41 und 42 (2017) wurden am Werk Zielitz zunächst 16 Teilnehmer pro Woche eingeteilt, das bedeutet zwei Teilnehmer pro Schicht. Dadurch konnten die Untersuchungsabläufe und der umfangreiche Teil der Präanalytik gefestigt und optimiert werden. In den nachfolgenden Wochen wurde die Zahl der eingeladenen Teilnehmer sukzessiv auf sechs Teilnehmer pro Schicht erhöht, so dass die Anzahl der Teilnehmer nun 38 bis 48 pro Woche (abhängig von der Verfügbarkeit der Mitarbeiter aus Grube und Fabrik) betrug. Auf Grund der zeitintensiven Aufarbeitung der Blutproben war eine Erhöhung der Teilnehmerzahl auf mehr als sechs pro Untersuchungsschicht nicht möglich. Ausfälle durch ein Nicht-Erscheinen oder Krankheit der eingeteilten Teilnehmer konnten nicht vermieden werden, der Anteil lag jedoch im erwarteten Rahmen von ca. 10%.

Am Werk Werra erfolgte ebenfalls eine kurze Eingewöhnungszeit von zwei Wochen mit einer geringeren Anzahl an Studienteilnehmern. Im Anschluss daran wurde die Anzahl der Studienteilnehmer auf maximal sechs Teilnehmer pro Schicht erhöht. Ausfälle durch ein Nicht-Erscheinen oder Krankheit der eingeteilten Teilnehmer konnten auch hier größtenteils durch Wiedereinteilung der Teilnehmer ausgeglichen werden, so dass ca. 95% der zugelassenen Studienteilnehmer untersucht werden konnten.

7.2.1 Räumlichkeiten

7.2.1.1 Werk Zielitz

Am Standort Zielitz standen für die Gesundheitsstudie keine Räumlichkeiten zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde ein Containerkomplex bestehend aus fünf Einzelcontainern für die medizinischen Untersuchungsräume und für das IGF angemietet. Dieser wurde am 02.08.2017 angeliefert und am Südeingang der Kaue aufgestellt. In dem Containerkomplex standen drei Container für die Untersuchungen zur Verfügung, einer wurde dem IGF bereitgestellt und ein weiterer war ein Sanitärcontainer.

Die Versorgung der Container mit Wasser-, Abwasser-, Strom-, Internet- und Telefon-Anschlüssen wurde von K+S übernommen. Außerdem wurden die entsprechenden Leitungen winterfest gemacht. Die Reinigung der Container ist durch Ramboll organisiert und an einen externen Reinigungsdienst weitergegeben worden. Der Containerkomplex wurde mit allen notwendigen Büromöbeln, Untersuchungsgeräten (Bodyplethysmograph und FeNO-Gerät) und sonstigem Equipment ausgestattet (Abbildung 2). Verbrauchsmaterialien wurden bei Bedarf nachgeliefert.



Abbildung 2: Untersuchungscontainer inklusive der medizinischen Untersuchungsräume am Werk Zieltz.

7.2.1.2 Werk Werra

Am Werk Werra wurde die Gesundheitsstudie an insgesamt vier Standorten durchgeführt. Diese waren der Reihenfolge nach die Schachanlage Herfa und die Schachanlage Hera, welche der Grube Hattorf-Wintershall angehören, sowie die Fabrik Hattorf und die Fabrik Wintershall. Vorhandene Räumlichkeiten an den vier Standorten wurden im Vorfeld von den Projektbeteiligten besichtigt, um die jeweilige Beschaffenheit und eventuell erforderliche Anpassungen oder Umbaumaßnahmen zu evaluieren.

An der Schachanlage Herfa wurden die medizinischen Untersuchungen in einem bereits eingerichteten Untersuchungsraum und dem daran angrenzenden Versammlungsraum durchgeführt. In dem Versammlungsraum wurden auf Wunsch von Ramboll und des IPAs neue Wände aus Gipskarton eingezogen, so dass ein weiterer separater Raum als Arztzimmer entstand. Diese Baumaßnahme diente unter anderem dem Zweck, den Datenschutz der Teilnehmer zu gewährleisten. Untersuchungen am Standort Herfa wurden in dem Zeitraum vom 14.05.2018 bis 11.07.2018 sowie nochmal vom 15.01.2019 bis 23.01.2019 durchgeführt. Die Untersuchung der Carotis-Intima-Media-Dicke mittels Ultraschallmessung fand vom 04.12.2019 bis

14.12.2019 ebenfalls am Standort Herfa statt. Abbildung 3 zeigt einen Untersuchungsraum am Beispiel der CIMT-Untersuchung am Standort Herfa.



Abbildung 3: Beispiel eines Untersuchungsraums am Standort Herfa, Werk Werra.

Am Standort Hera konnten die Räumlichkeiten des arbeitsmedizinischen Dienstes für die medizinischen Untersuchungen der Gesundheitsstudie genutzt werden. Hier wurden die Untersuchungen zwischen dem 23.07.2018 und 17.10.2018 durchgeführt.

In der Fabrik Hattorf wurden die Untersuchungen in einem bestehenden Containerkomplex durchgeführt, welcher mit den Gerätschaften und Möbeln für die medizinischen Untersuchungen ausgestattet wurde (Abbildung 4). Die Untersuchungsphase lag in dem Zeitraum zwischen 23.10.2018 und 15.11.2018.



Abbildung 4: Untersuchungscontainer inklusive des Laborbereichs (links), dem Arztzimmer (mitte) und dem Bodyplethysmographen (rechts) am Standort Hattorf, Werk Werra.

Am Fabrikstandort Wintershall konnten ebenfalls die Räumlichkeiten des arbeitsmedizinischen Dienstes für die Untersuchungen vom 20.11.2018 bis 06.12.2018 genutzt werden. Fotografien des Laborbereiches sowie dem Bodyplethysmographen sind in Abbildung 5 zu sehen.



Abbildung 5: Räumlichkeiten am Fabrikstandort Wintershall: Laborbereich (links) und Bodyplethysmograph (rechts).

Die Räumlichkeiten an allen vier Standorten wurden mit dem erforderlichen Equipment für die Gesundheitsstudie ausgestattet. Die medizinischen Gerätschaften wie der Bodyplethysmograph, das FeNO-Gerät und die Zentrifugen wurden durch Ramboll beschafft. Über die medizinische Ausstattung hinaus wurden alle notwendigen Büromöbel und sonstiges Equipment durch K+S zur Verfügung gestellt. Verbrauchsmaterialien wurden bei Bedarf durch Ramboll nachbestellt und kurzfristig nachgeliefert.

7.2.2 Medizinisches Personal

Für die Gesundheitsstudie wurden im Jahr 2017 Stellen für Ärzte und medizinisch-technische Angestellte (MTA) über verschiedene Medien wie das Ärzteblatt, der MTA-Dialog, Schulen, Zeitungen und weitere ausgeschrieben.

Schließlich konnten für die Untersuchungsphase in Zielitz fünf MTA verpflichtet werden, die für den Verlauf der Studie bei Randstad Deutschland im Rahmen einer Arbeitnehmerüberlassung angestellt waren.

Im August 2017 erfolgte in Bochum am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA) eine ausgiebige Einarbeitung der MTA in die Bedienung des Bodyplethysmographen und des FeNO-Gerätes.

Alle fünf MTA waren auch im weiteren Verlauf der Studie am Standort Werra beteiligt, wobei eine MTA nur bis August 2018 für die Gesundheitsstudie tätig war. Zusätzlich wurde für die Untersuchungsphase im Werk Werra ein ehemaliger Sanitäter des arbeitsmedizinischen Dienstes Werra zur Verstärkung des Teams gewonnen.

Des Weiteren wurde zu Beginn der Studie ein Arzt verpflichtet, welcher bis Mai 2018 für die Gesundheitsstudie tätig war. Freie Kapazitäten sind in der ersten Studienhälfte bis Dezember 2017 durch vier Ärzte der BG RCI und eine Ärztin auf honorarärztlicher Basis abgedeckt worden. Für den Verlauf der Studie ab Januar 2018 konnte die letztbenannte Ärztin auch für die Untersuchungen am Standort Werra dauerhaft gewonnen werden. Im April 2018 kamen außerdem zwei Ärzte des IPA zum Einsatz und glichen damit weitere Ausfälle aus.

Für den weiteren Verlauf der medizinischen Untersuchungen am Standort Werra wurde das Ärzteteam außerdem durch den ehemaligen Werksarzt des Standortes verstärkt. Ausfallzeiten des ärztlichen Personals wurden durch freiberuflich tätiges ärztliches Personal (eine Ärztin und ein Arzt) abgedeckt. Diese haben auch die Untersuchung der Carotis-Intima-Media Dicke mittels Ultraschallmessung (CIMT-Untersuchung) durchgeführt.

7.2.3 Ablauf der medizinischen Untersuchungen

Der Ablauf der medizinischen Untersuchungen verlief an beiden Standorten der Gesundheitsstudie analog. Die Untersuchungen fanden an drei Stationen statt:

Station 1 – Teilnehmeraufnahme und Präanalytik:

Beim Eintreffen des Studienteilnehmers vor seiner Schicht erhielt dieser ein Bändchen für das Handgelenk mit seinem Pseudonym. Außerdem wurden die für die Bodyplethysmographie benötigten Daten dokumentiert (Datum, Alter, Gewicht, Körpergröße etc.), sowie Blutdruck und Puls gemessen. Hier wurden später auch die von den Studienteilnehmern erhaltenen Blut- und Urinproben aufgearbeitet und teilweise (Urin) analysiert. Anschließend wurde der Teilnehmer zum Arzt oder zur Lungenfunktionsanalyse weitergeschickt.

Station 2 – Lungenfunktion:

Die Untersuchung der Lungenfunktion umfasste die Messung des Stickstoffgehalts in der Atemluft (FeNO-Messung) sowie die Bodyplethysmographie. An dieser Station wurde bei den Studienteilnehmern immer erst die FeNO-Messung durchgeführt und anschließend der Lungenfunktionstest.

Station 3 – ärztliche Konsultation:

Die Ärztin oder der Arzt führte die Teilnehmeraufklärung durch, klärte offene Fragen des Teilnehmers und handigte ihm eine Kopie der Teilnehmerinformation und der Einverständniserklärung aus. Anschließend führte er die Blutabnahme durch.

Sofern sich die Studienteilnehmer allen Untersuchungen unterzogen hatten, wurden sie nach Prüfung der Messprotokolle auf Vollständigkeit von dem medizinischen Personal entlassen und daran erinnert, sich ihre Messgeräte von den Mitarbeitern des IGF abzuholen.

Nach seiner Schicht hat der Teilnehmer das Messgerät wieder an die Mitarbeiter des IGF abgegeben. Danach durchlief er die Untersuchungs-Stationen ein zweites Mal. Allerdings wurde bei Station 1 nur noch Puls und Blutdruck gemessen sowie der Urinsammelbecher ausgegeben. Die Ärztin oder der Arzt (Station 3) führte zusätzlich nach der Schicht eine Anamnese/ Untersuchung des Teilnehmers durch. Waren alle Messprotokolle vollständig, wurde der Teilnehmer vom medizinischen Personal entlassen.

Anzumerken ist, dass die Reihenfolge der Stationen, bis auf die Vergabe des Bändchens, welche zuerst erfolgten, variabel war.

Im Nachgang zu den medizinischen Untersuchungen mussten einige Proben vor Ort durch das medizinische Assistenzpersonal entsprechend der Vorgaben des Auftragslabors Bioscientia aufgearbeitet und analysiert werden. Diese Vorgaben zur Präanalytik und Dokumentationsweise der Proben wurden bereits im Vorfeld der Gesundheitsstudie am 31.08.2017 in Zielitz von Mitarbeitern der Firma Bioscientia erläutert.

Die Abholung der aufgearbeiteten Blut- und Urinproben wurde durch Bioscientia organisiert. Die Proben wurden täglich durch den Kurierdienst GO! abgeholt. Am letzten Untersuchungstag der Woche erfolgte eine zusätzliche Abholung der Proben, damit diese zeitnah im Bioscientia-Labor in Ingelheim analysiert werden konnten.

7.2.4 Auftragslabor

Die Analysen der biologischen Proben wurden von dem Auftragslabor Bioscientia in Ingelheim durchgeführt. Im Vorfeld der praktischen Phase wurden Ramboll und dem medizinischen Personal ein Laborhandbuch zur Verfügung gestellt, welches alle erforderlichen Informationen bezüglich Probensammlung und Versand bei jeder Visite im Rahmen der epidemiolo-

gischen Studie enthielt. Darüber hinaus stellte Bioscientia alle erforderlichen Probenbegleitformulare, Blutentnahme-Kits und das Versandmaterial zur Verfügung, um die entsprechenden Probensammlungen während der Studie zu ermöglichen. Aufgrund der hohen Anzahl an Probenröhrchen und der unterschiedlichen Vorgehensweise für die jeweiligen Proben haben die Mitarbeiter von Bioscientia dem medizinischen Personal der Studie zuvor eine Einweisung gegeben. Die Klärung logistischer Fragen in Bezug auf den Transport der Proben erfolgte stets direkt zwischen Bioscientia und Ramboll. Dies galt auch für Materialnachforderungen, Klärung von Unklarheiten sowie der Ergebnisübermittlung. Insgesamt erfolgte während der Studie eine enge Abstimmung der Abläufe zwischen Bioscientia, Ramboll und dem medizinischen Personal vor Ort.

7.2.5 Sub-Studie CIMT

Die Untersuchung der Carotis-Intima-Media Dicke mittels Ultraschallmessung fand am Standort Zielitz im Anschluss an die Untersuchungsphase im April/Mai 2018 statt und am Standort Werra parallel zu den regulären Untersuchungen im Dezember 2018 am Standort Herfa.

Für diesen Zeitraum wurde in Zielitz eine zusätzliche Ärztin und am Werk Werra ein zusätzlicher Arzt gewonnen, die die erforderliche Expertise aufwiesen und die Untersuchungen vor Ort durchführten.

Insgesamt haben sich 1.345 (ZI: 698; WE: 647) der 1.559 (ZI: 819; WE: 740) zurückgemeldeten Mitarbeiter zur Teilnahme an der CIMT-Untersuchung bereit erklärt. Gemäß Studienprotokoll war diese Untersuchung zunächst nicht für das Werk Werra vorgesehen. Die studiensteuernde Projektleitung hat jedoch festgelegt, dass sie auch am Werk Werra angeboten werden soll. Daher wurden neben den 108 Studienteilnehmern aus Zielitz außerdem 111 Studienteilnehmer vom Werk Werra eingeladen, an der Untersuchung teilzunehmen.

Die Mitarbeiter, die an der CIMT-Messung teilgenommen haben, wurden im Vorfeld per geschichteter Zufallsauswahl bestimmt. Die Teilnehmer wurden zu jeweils einem Drittel aus Grubenmitarbeitern der Bereiche Gewinnung und Instandhaltung sowie Fabrikmitarbeitern zusammengesetzt, um verschiedene Expositionsgruppen abzubilden.

Die ausgewählten Studienteilnehmer wurden telefonisch durch die Treuhänder informiert und auf diesem Wege mit ihnen Termine vereinbart. Es konnten schließlich insgesamt 95 Studienteilnehmer aus Zielitz und 96 Studienteilnehmer aus Werra untersucht werden.



7.3 Expositionsbewertung

Für die untersuchten Gefahrstoffe wurden vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) festgelegt. Arbeitsplatzgrenzwerte sind Grenzwerte für die zeitlich gewichtete Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz in Bezug auf einen gegebenen Referenzzeitraum. Ein Arbeitsplatzgrenzwert gibt an, bei welcher Konzentration eines Stoffes akute oder chronische Auswirkungen auf die Gesundheit im Allgemeinen nicht zu erwarten sind⁵. Arbeitsplatzgrenzwerte sind in der TRGS 900 zu finden.

Die Arbeitsplatzgrenzwerte einiger Gefahrstoffe werden durch Kurzzeitwerte und Momentanwerte ergänzt, die Konzentrationsschwankungen um den Schichtmittelwert nach oben hin sowie in ihrer Dauer und Häufigkeit beschränken. Die Kurzzeitwertkonzentration ergibt sich aus dem Produkt von Arbeitsplatzgrenzwert und einem stoffspezifischen Überschreitungsfaktor (ÜF). Kurzzeitwertphasen sind Zeiträume, in denen der Arbeitsplatzgrenzwert überschritten, der Kurzzeitwert jedoch unterschritten wird, und werden über 15 min ermittelt. Insgesamt sind vier Kurzzeitphasen innerhalb einer Schicht zulässig. Gibt es außerdem einen Momentanwert, so darf dieser zu keinem Zeitpunkt überschritten werden.⁶ Für Stickstoffmonoxid sind in der TRGS 900 beispielsweise ein Arbeitsplatzgrenzwert von 2 ppm und ein Kurzzeitwert von 4 ppm (ÜF = 2) festgelegt, aber kein Momentanwert.

⁵ §2 Abs. 8 GefStoffV

⁶ Siehe TRGS 900 Nummer 2.3 „Kurzzeitwerte und Überschreitungsfaktoren“



In der folgenden Tabelle sind die zum Zeitpunkt der Studie gültigen Grenzwerte dargestellt:

Tabelle 3: Gefahrstoffe mit vorliegenden Grenzwerten bzw. Beurteilungsmaßstäben.

Bezeichnung CAS-Nummer	Grenzwert Art	ÜF	Bemerkung TRGS 900
Dieselmotoremissionen (Dieselrußpartikel, als EC (elementarer Kohlenstoff)) ⁷	0,05 mg/m ³ (A) AGW	-	AGS, X, 26
	Tätigkeiten oder Verfahren, bei denen Beschäftigte in Bereichen arbeiten, in denen Dieselmotoremissionen freigesetzt werden, werden nach TRGS 906 „Verzeichnis krebserzeugender Tätigkeiten oder Verfahren nach § 3 Abs. 2 Nr. 3 GefStoffV“ als krebserzeugend bezeichnet. In den Bewertungsindex gemäß TRGS 402 werden die Dieselrußpartikel (bestimmt in der alveolengängigen Staubfraktion) in Analogie zum Allgemeinen Staubgrenzwert (siehe dazu TRGS 900 Nr. 2.4.1 Absatz 6) sowie NO und NO ₂ aus den Abgasen von Dieselmotoren nicht eingerechnet.		
Kohlenstoffmonoxid 630-08-0	30 ppm AGW	2(II)	DFG, Z
Stickstoffdioxid 10102-44-0	0,5 ppm AGW	2(I)	EU, 22
Stickstoffmonoxid 10102-43-9	2 ppm AGW	2(II)	EU, AGS, 22

Hinweis: Für die vorliegende Beurteilung nicht relevante Bemerkungen sind im Folgenden nicht aufgeführt oder gekürzt worden:

- X Krebserzeugender Stoff der Kat. 1A oder 1B oder krebserzeugende Tätigkeit oder Verfahren nach § 2 Absatz 3 Nr. 4 der Gefahrstoffverordnung – es ist zusätzlich § 10 GefStoffV zu beachten
- Z Ein Risiko der Fruchtschädigung kann auch bei Einhaltung des AGW und des BGW nicht ausgeschlossen werden (siehe Nr. 2.7)
- 22a Gilt nicht für den Bereich Bergbau bis 31. Oktober 2021.
- 22b Für den Bereich Bergbau gilt bis 31. Oktober 2021 ein Wert in Höhe von 30 mg/m³ bzw. 25 ppm.
- 26 Gilt nicht für den untertägigen Bergbau bis 31. Oktober 2022.

⁷ siehe TRGS 554 „Abgase von Dieselmotoren“

7.3.1 Räumlichkeiten

Die Unterbringung des Instituts für Gefahrstoff-Forschung (IGF) der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie erfolgte am Standort Zielitz in einem separaten Raum in dem für die Gesundheitsstudie aufgestellten Containerkomplex.

Am Standort Werra erfolgte die Unterbringung standortspezifisch. An den Schachtanlagen Hera und Herfa wurden die Messgeräte und sonstige Gerätschaften in den Selbstretterwerkstätten untergebracht. An der Fabrik Wintershall stand dem IGF ein separater Raum im Kauengebäude zur Verfügung, während in der Fabrik Hattorf ein Raum in einem weiteren Containerkomplex zur Verfügung stand.

Die Vor- und Nachbereitung der personenbezogenen Expositionsmessungen in den oben genannten Räumlichkeiten umfasste die Lagerung, Kalibrierung, Vorbereitung und Reinigung der Messgeräte, die Sicherung von Probenträgern und die Erfassung und Dokumentation der Messdaten.

7.3.2 Ablauf

Während der ersten Messungen im Werk Zielitz kam es vermehrt zu einem Ausfall der untertägig eingesetzten X-am Geräte, welcher auf die hohe Temperaturdifferenz zwischen den übertägigen Räumlichkeiten zur Lagerung und Kalibrierung der Geräte (Durchführung der Messungen während der Wintermonate) und den hohen Temperaturen im untertägigen Einsatzbereich (bis $\sim 50^{\circ}\text{C}$) zurückzuführen war. In Reaktion darauf wurden die Geräte, welche für den Einsatz unter Tage bestimmt waren, bis zum Messeinsatz unter Tage in Zielitz in einem Trockenschrank bei 30°C gelagert. Durch eine gesättigte Magnesiumchlorid-Lösung wurde zudem eine Luftfeuchtigkeit im Trockenschrank von $\sim 45\%$ rel.F. erreicht. Während der Messungen am Standort Werra wurde auf diese Art der Lagerung verzichtet, da an allen Standorten rund um die Uhr ausreichend beheizte Räumlichkeiten zur Verfügung standen. Ein solcher temperaturbedingter Ausfall der Messgeräte wurde im Folgenden nicht mehr beobachtet. Die Geräte für die Messungen über Tage wurden standardmäßig bei Raumtemperatur gelagert.

Die Ausstattung der Grubenmitarbeiter mit Messgeräten erfolgte über Tage in der Lampenstube in Zielitz oder in den jeweiligen Selbstretterwerkstätten des Werkes Werra. Die Ausrüstung der Fabrikmitarbeiter erfolgte in Zielitz im Erdgeschoss des Kauengebäudes am westlichen Durchgang und am Werk Werra jeweils in den Kauengebäuden. In den Fabriken Hattorf

und Wintershall wurden die Fabrikmitarbeiter jeweils im Eingangsbereich der Kauen ausgerüstet. Die Studienteilnehmer füllten für den Verlauf der Schicht ein Protokoll aus, welches den Durchführenden der Studie Auskunft über ihren Aufgabenbereich, den zeitlichen Ablauf der jeweils ausgeführten Tätigkeiten, ihre Einsatzorte während der Schicht, die genutzten Fahrzeuge und etwaige besondere Vorkommnisse gibt.

Aufgrund des mobilen Einsatzes der Mitarbeiter, speziell jener unter Tage (Seilfahrt, Fahrt ins Revier, etc.), wurden keine Messungen der Temperatur und Luftfeuchte durchgeführt; stationäre Messungen wären aufgrund der sich ortsabhängig ändernden Bedingungen unter Tage nicht repräsentativ.

7.3.3 Messmethodik

Für die Messungen von Stickoxiden wurden direktanzeigende Gasmessgeräte verwendet, die den Konzentrationsverlauf aufzeichnen. Die Messungen von A-Staub und EC-DME erfolgte mit einem partikelsammelnden Gerät bestehen aus Pumpe und Messkopf mit Filter.

Abweichend vom Studienprotokoll (dort wurde noch von den X-am 7000-Geräten ausgegangen) wurden X-am 5600-Geräte der Firma Dräger zur Expositionsmessung verwendet, da diese mit LC-Sensoren (low concentration) ausgestattet sind und laut Herstellerangaben eine niedrigere Nachweisgrenze für NO von $<0,3$ ppm und für NO₂ von $<0,04$ ppm besitzen. Insgesamt wurden zwölf X-am 5600-Messgeräte zuzüglich vier Ersatzgeräte eingesetzt. Diese 16 Geräte waren für die Verwendung in explosionsgefährdeten Bereichen geeignet.

Im Vorfeld der Studie wurden die Messgeräte der Fima Dräger (X-am 5600) für die Komponenten NO, NO₂ und CO für den Einsatz unter Tage getestet. Der Test wurde im Werk Zielitz unter Tage unter den vorgegebenen Einsatzbedingungen (Justierung der Geräte über Tage, Verbringung der Messgeräte am Studienteilnehmer nach unter Tage, Einsatz bei hohen Temperaturen, Luftdrücken und Staubbelastungen sowie geringer Luftfeuchte vor Ort, etc.) durchgeführt. Dazu wurden unter Tage Vergleichsmessungen mit einem Massenspektrometer durchgeführt. Nach einer Software-Nachbesserung und einer Wiederholung dieser Tests wurden schließlich die Anforderungen an die erweiterte Messunsicherheit nach DIN EN 482 erfüllt. Allerdings ist zu erwähnen, dass die Messung mit direktanzeigenden X-

am 5600 Geräten kein nach der TRGS 402 zugelassenes Verfahren darstellt⁸. Die mit ihnen erhobenen Daten können daher nur als orientierende Werte betrachtet werden.

Da die gesamte Schicht messtechnisch erfasst werden sollte, waren Akkulaufzeiten von ca. 8 Stunden der Probenahmepumpen und X-am 5600 nötig. Daher musste auf den Einsatz des 10L-Messsystem für die A- Staub und DME-Probenahme aufgrund der mangelnden Akkukapazität verzichtet werden. Es kam stattdessen das 2L-System zum Einsatz was durch das geringere Probenahmevervolumen allerdings mit einer erhöhten Nachweisgrenze einherging. Um die benötigte Akkulaufzeit der X-am 5600 zu erreichen, wurde auf den CO₂-Sensor bzw. die Erfassung der CO₂-Konzentration verzichtet.

Folgendes personengetragenes Probenahmesystem wurde für die Messung des A-Staubes und den darin erhaltenden Dieselmotoremissionen eingesetzt:

A-Staubsammler: PDS-A-Staubsammler (*Personal dust sampler*; akkubetriebene Kleinpumpe mit A-Staubkopf und SIMPEDS-Zyklon vom Typ FSP2), der Firma GSA Messgerätebau Typ SG 5100ex, Durchsatz 2 l/min

Es handelt sich um ein Standardmessverfahren des MGU (Messsystem Gefährdungsermittlung der Unfallversicherungsträger). Alle Messungen wurden unter Berücksichtigung der Vorgaben des MGU und dessen Qualitätsmanagementsystems durchgeführt.

Die Analyse auf Dieselmotoremissionen erfolgte im Labor des Instituts für Gefahrstoff-Forschung (Waldring 97, 44789 Bochum).

Vor der Analyse auf Dieselmotoremissionen wird gravimetrisch die A-Staubkonzentration bestimmt.

Gravimetrie (nach DFG Luftanalysen, Teil II, 4.6.4.1)

Die auf den Filtern abgeschiedenen Staubmassen werden durch Differenzwägungen vor und nach den Probenahmen gravimetrisch bestimmt. Es erfolgte KEINE weitere Analyse auf die Löslichkeit des Staubes.

Dieselmotoremissionen (gemäß DGUV 213-544, Verfahren 2)

Die mit dem A-Staubsammler beaufschlagten Quarzfaser-Filter werden zu-

⁸ TRGS 402 Anlage 3 Nr. 3.1 und 3.2

rückgewogen und zur Entfernung von Carbonaten mit verdünnter Salzsäure behandelt. Der organisch gebundene Kohlenstoff (OC) auf den vorbehandelten Filtern wird im Stickstoffstrom bei 500 °C desorbiert und zu Kohlenstoffdioxid oxidiert, welches coulometrisch bestimmt und als organisch gebundener Kohlenstoff berechnet wird. Auf dem Filter verbleibt der elementare Kohlenstoff (EC), der durch Oxidation im Sauerstoffstrom zu Kohlenstoffdioxid coulometrisch bestimmt wird.

7.4 Datenerhebung und -management

7.4.1 Datenschutz

Im Rahmen der Gesundheitsstudie wurde eine Vielzahl an Daten aus verschiedensten Quellen erhoben. Dazu gehören unter anderem persönliche Daten, Daten zur Arbeitshistorie und Vorerkrankungen aus Fragebögen, der Anamnese, des Ganzkörperplethysmographen und des FeNO-Messgeräts sowie Daten der Laboranalysen von Proben, die vor und nach der Schicht genommen wurden und Daten aus personenbezogenen Expositionsmessungen.

Die während der Studie erhobenen Daten wurden in einer Datenbank gespeichert. Nähere Informationen werden in Kapitel 7.4.2 beschrieben.

Während der Implementierung der Studie wurde ein ausführliches Datenschutzkonzept in Abstimmung mit den Projektpartnern erstellt und mit dem Datenschutzbeauftragten der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) abgestimmt.

Dieses Konzept beinhaltet die folgenden Punkte:

- Beschreibung der Datentypen, mit denen im Rahmen der Studie umgegangen wurde
- Beschreibung des Studienablaufs und dem damit verbundenen Datenfluss
- Beschreibung, wie die Daten anonymisiert bzw. pseudonymisiert wurden und der damit einhergehenden Treuhänderfunktion
- Erläuterung der Sicherheitsmaßnahmen zur Sicherung der personenidentifizierenden Daten

Die Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Studie und nochmals durch den Arzt über den Zweck der Studie, die Art der Verarbeitung ihrer Angaben/ Untersuchungsergebnisse und die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie informiert.

7.4.2 Datenbank

Für die Sammlung und Verwaltung der aufgenommenen medizinischen Daten sowie den Daten der Expositionsmessungen an den Standorten der Werke Zielitz und Werra wurden die während der Studie gewonnenen Daten in die speziell für das Projekt entwickelte Datenbank eingespeist. Die Datenbank wurde im Vorfeld der Gesundheitsstudie durch Mitarbeiter von Ramboll Management Consulting (RMC) in Aarhus, Dänemark aufgebaut. Diese stand für die Eingabe und Auswertung der Daten aus den Vorabfragebögen sowie den Messprotokollen der Untersuchungen und Expositionsmessungen zur Verfügung. Im Verlauf der Studie standen die Mitarbeiter von RMC für die Pflege der Datenbank und Problembhebungen zur Verfügung.

7.4.3 Datentypen

7.4.3.1 Untersuchungsprotokolle

Die während der Untersuchungen geführten Untersuchungsprotokolle, wie der Anamnese-Bogen oder das Messprotokoll zur Aufnahme des FeNO-Wertes, wurden in Papierform erstellt und am Ende jeder Woche archiviert. Die Dokumente wurden wöchentlich durch einen Kurier an Ramboll übermittelt. Dort wurde die erfolgreiche Durchführung der Untersuchungen geprüft, dokumentiert und die Messprotokolle wurden nach dem Vier-Augen-Prinzip in die Datenbank eingepflegt. Hierbei erfolgte die Eintragung der Daten durch eine Person, eine weitere Person überprüfte die Eingabe im Nachgang. Dasselbe Prinzip wurde auch für die Eintragung der Vorabfragebögen angewandt.

7.4.3.2 Gerätemessdaten und Expositionsmessungen

Die Messergebnisse der Bodyplethysmographie wurden nach erfolgter Untersuchung als einfache Text-Datei (*.txt) auf einem USB-Stick exportiert. Die gesammelten Daten wurden wöchentlich in pseudonymisierte Form per E-Mail an Ramboll versendet. Nach Umwandlung der Dateien in ein Excel-

Format wurden die Datensätze auf einen FTP-Server hochgeladen, der die Werte automatisch in die Datenbank importierte.

Die Laborwerte wurden nach erfolgter Bestimmung aller Parameter zum einen als Befund im pdf-Format und zum anderen im Excel-Format per E-Mail an Ramboll versendet.

Die Daten der Expositionsmessungen wurden nach Abschluss der Laboranalytik ebenfalls im xlsx-Format an Ramboll gesendet. Die übermittelten Daten der Expositionsmessung umfassten das arithmetische Mittel und die höchste 15-Min-Spitzenbelastung von NO, NO₂ und CO über die Gesamt-messzeit, sowie die A-Staub- und DME-Konzentrationen (als EC).

Die Protokolle zu diesen Messungen wurden durch das IGF digitalisiert (pdf-Format) und Ramboll im Nachgang übermittelt.

Aufgrund des Anwendungs- und Geltungsbereiches der Allgemeinen Staubgrenzwerte (siehe TRGS 900, Abs. 2.4):

(1) Der Allgemeine Staubgrenzwert (ASGW) soll die Beeinträchtigung der Funktion der Atmungsorgane infolge einer allgemeinen Staubwirkung verhindern. Er ist als AGW anzuwenden für schwerlösliche bzw. unlösliche Stäube, die nicht anderweitig reguliert sind (siehe auch Nummer 2.5). (...)

und der nicht durchgeführten Analyse des löslichen Anteils des Staubes, sind die angegebenen A-Staub-Werte durch ihren hohen Anteil an löslichem Salzstaub nicht grenzwertrelevant. Sie sind nur informativ zu verwenden.

Vor Übermittlung der Expositionsdaten an Ramboll wurden die Datensätze der X-am 5600 Geräte (NO, NO₂ und CO jeweils als 30-sec-Mittelwerte) aus den direktanzeigenden Messgeräten ausgelesen, die .txt-Dateien nach Excel importiert und unter der Probanden-ID im xlsx-Format gespeichert. Nach einer Plausibilitätsprüfung wurde das arithmetische Mittel über die gemessene Zeit (im Durchschnitt > 7,5h) sowie den Wert der höchsten 15-Min-Spitzenbelastung je gasförmigem Gefahrstoff ermittelt. Diese Werte wurden mit den Analysenergebnissen des Labors unter der Probanden-ID zusammengeführt und an Ramboll übermittelt.

7.4.4 Aufarbeitung von Datensätzen

Nachdem alle Rohdaten in die Datenbank eingespeist wurden und sowohl die Labor- als auch die Expositionsdaten vorlagen, mussten die Datensätze aufgearbeitet werden. Zunächst wurden die Daten aller Studienteilnehmer,

die im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen wurden, aus den Datensätzen entfernt. Die Gründe hierfür waren beispielsweise ein Widerruf oder, dass sie in der praktischen Phase aus logistischen und zeitlichen Gründen nicht mehr berücksichtigt werden konnten.

Im zweiten Schritt wurde die Vollständigkeit der Datensätze geprüft und festgestellt, ob Daten für einzelne Studienteilnehmer fehlten. Dies war beispielsweise der Fall, wenn nicht genug Probenmaterial bei der Blutabnahme vorlag oder die Lungenfunktionsuntersuchung nicht korrekt durchgeführt wurde und daher einzelne Parameter nicht bestimmt werden konnten. In diesen Fällen wurden die entsprechenden Einzeltests oder Parameter aus den Datensätzen entfernt. Diese partielle Entfernung einzelner Daten wurde außerdem bei den Expositionsdaten vorgenommen, und zwar in den Fällen, in denen die Messdauer weniger als zwei Stunden betrug.

In einigen Fällen wurde der komplette Datensatz der Studienteilnehmer nicht mit in die Analyse einbezogen. Dies war beispielsweise der Fall, wenn Studienteilnehmer nicht zur Abholung der Messgeräte für die personenbezogene Expositionsmessung kamen oder die Grubenmitarbeiter entgegen der Angaben im Vorabfragebogen doch sowohl unter als auch über Tage arbeiteten. In einigen Fällen gab es nur Daten aus der ersten Visite vor der Schicht, weil der Proband nicht zur zweiten Untersuchung kam oder aus medizinischer Sicht bereits vor seiner Schicht an den Hausarzt oder das Krankenhaus verwiesen wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl weiblicher Studienteilnehmer (ZI: 6, WE: 20), wurden die entsprechenden Datensätze nicht für die Gesamtanalyse berücksichtigt.

Im letzten Schritt wurden die Daten unterhalb der Nachweisgrenze, die daher nicht gemessen werden konnten, durch Schätzwerte ersetzt. Für die Expositionswerte erfolgte dies durch Werte, die die halbe Nachweisgrenze repräsentieren. Für die medizinischen Daten wurde zunächst zwischen zwei Fällen unterschieden. Für Werte unterhalb der Nachweisgrenze, die nicht innerhalb des Referenzbereichs lagen, wurden statistische Modellierungen wie multiple Imputation vorgenommen. Wenn ein Wert jedoch unterhalb der Nachweisgrenze lag, aber gleichzeitig innerhalb des Referenzbereichs, erfolgte keine Imputation der Daten.

7.5 Qualitätssicherung und -kontrolle

7.5.1 Medizinische Untersuchungen – IPA

Die Qualitätssicherung der gesamten Studie erfolgte durch das IPA, das in diesem Rahmen an der Optimierung des Untersuchungsablaufs und der Qualität der Datenerhebung beteiligt war. Alle für die Studie relevanten Informations- und Dokumentationsbögen wurden mit den Mitarbeitern des IPA abgestimmt und es fand während der praktischen Phase weiterhin ein kontinuierlicher Informationsaustausch zwischen den Mitarbeitern von Ramboll und dem IPA statt. Die Untersuchungsräume an beiden Produktionsstandorten wurden im Vorfeld von Mitarbeitern des IPA besichtigt, um eventuell erforderliche Anpassungsmaßnahmen abzustimmen.

Zu Beginn der praktischen Phase der Gesundheitsstudie in Zielitz ist ein Probelauf der medizinischen Untersuchungen unter der Aufsicht des IPA durchgeführt worden. Außerdem erfolgte ein weiterer Besuch mit Beobachtung der Untersuchungen in der Tag- und Nachtschicht des medizinischen Personals am 09. und 10.11.2017. Dabei wurde angeregt, die Anzahl der Zentrifugen auf insgesamt sechs Geräte aufzustocken, um die Verwechslungsgefahr von Blutproben auszuschließen und die zeitgerechte Aufbereitung der Proben zu gewährleisten. Weitere Beratungen zur Qualitätssicherung erfolgten im telefonischen Kontakt mit den Ärzten und technischen Mitarbeitern. Zum Ende der Studie am Standort Zielitz (KW 12, 2018) trat ein technischer Defekt am Bodyplethysmographen auf, der zum dauerhaften Ausfall des Gerätes führte. Trotz mehrfacher Konsultierung des technischen Dienstes der Herstellerfirma konnte keine kurzfristige Lösung gefunden werden. Da der Studienzeitraum am Standort Zielitz aus logistischen Gründen nicht weiter verlängert werden konnte, wurde in Absprache mit der Qualitätssicherung entschieden, die Untersuchungen ohne Bodyplethysmographie zu Ende zu führen.

Auch für die Gesundheitsstudie an den Standorten des Werkes Werra wurde vor Beginn der praktischen Phase an der Schachanlage Herfa ein kurzer Probelauf durchgeführt und die Mitarbeiter des IPA haben noch einmal die Abläufe mit dem medizinischen Personal besprochen und an die aktuellen Gegebenheiten angepasst. Im Rahmen der monatlichen Treffen am Werk Werra und bei aufkommenden Fragen waren Vertreter des IPA stets involviert.

Die lückenlose Dokumentation der Untersuchungen erfolgte über Informations- und Dokumentationsbögen (Standard Operating Procedures, SOP),

welche im Vorfeld der Studie erstellt wurden. Hierunter fallen beispielsweise Messprotokolle sowie die Verschriftlichung der Arbeitsschritte für MTA sowie Ärztinnen und Ärzte. Ein besonderer Aspekt ist das Auftreten von mitteilungsbedürftigen Befunden, welches im folgenden Abschnitt näher erläutert werden soll.

Vorgehen bei mitteilungsbedürftigen Befunden

Im Verlauf der Gesundheitsstudie traten sowohl am Werk Zielitz als auch am Werk Werra einige auffällige Befunde auf, die mitteilungsbedürftig waren. Wenn mitteilungsbedürftige Befunde im Zuge der Anamnese bzw. der Untersuchung festgestellt wurden, hat die Ärztin oder der Arzt den Teilnehmer direkt darüber informiert und an seinen/ihren Hausarzt oder den Betriebsarzt verwiesen. Die Information darüber wurde schriftlich auf einem Formblatt dokumentiert und vom Arzt sowie vom Teilnehmer unterschrieben.

Hat das Auftragslabor Bioscientia bei der Analyse der Blut- oder Urinproben Werte ermittelt, die außerhalb des Normbereichs und ggfs. in einem kritischen Bereich lagen, wurde unmittelbar nach Ermittlung dieses Wertes ein sog. Alarmbefund an den Treuhänder versendet. Dieser wies dem Befund Name, Adresse und Telefonnummer (sofern angegeben) des Studienteilnehmers über das Pseudonym zu und sendete den Studienärzten die Kontaktdaten zu. Der Studienarzt prüfte die Befunde und kontaktierte in diesem Fall die jeweiligen Studienteilnehmer, erklärte die Auffälligkeiten und sprach (falls für erforderlich gehalten) eine entsprechende Empfehlung aus; z.B. den Besuch des Hausarztes.

Zusätzlich wurde der Befundbogen dem Teilnehmer kurzfristig durch den Treuhänder der Studie per Post zugeschickt.

Alle Labor-Endbefunde wurden zusätzlich von den Studienärzten gesichtet. Hat der Arzt hierbei weitere auffällige Ergebnisse festgestellt, so hat er die Kontaktdaten des Teilnehmers bei dem Treuhänder angefordert und anschließend diesen bezüglich der Ergebnisse informiert.

Alle Teilnehmer bekamen ihren Labor-Endbefund über den Treuhänder postalisch zugestellt. Die Befundübermittlung an die Teilnehmer hat jedoch einzelne Personen beunruhigt. Daraufhin wurde dem Befund ein Informationsschreiben beigefügt, das den Teilnehmern explizit auf die Möglichkeit hinwies, den Studienarzt bei Unklarheiten bezüglich der Parameter sowie der Ergebnisse zu kontaktieren.

7.5.2 Expositionsmessungen – IGF

Im Vorfeld des Studienbeginns am Standort Zielitz wurden die Messgeräte, welche bei der Studie im Rahmen der Expositionsmessungen eingesetzt werden sollten, den Mitarbeitern der K+S zum Probetragen zur Verfügung gestellt. Dies sollte unter anderem die Akzeptanz und Bereitschaft der Mitarbeiter zur Studienteilnahme erhöhen.

Darüber hinaus begleiteten Mitarbeiter des IGF in stichprobenartigen Abständen die Studienteilnehmer an den Werken Zielitz und Werra während ihrer Schicht, um die Funktionstüchtigkeit der Geräte und die Qualität der Messprotokolle zu überprüfen.

Bei der Qualitätssicherung und -kontrolle wurde nach den Vorgaben des MGU gearbeitet. Hierbei wurden die Volumenströme der Probenahmepumpen vor der Messung eingestellt sowie nach der Messung überprüft. Die Überprüfung erfolgte mit einem TSI-Durchflussmesser vom Typ 4140.

Die eingesetzten Probenahmepumpen in der Studie wurden nach DIN EN ISO 13137:2014-03 (Arbeitsplatzatmosphäre – Pumpen für die personenbezogene Probenahme von chemischen und biologischen Arbeitsstoffen – Anforderungen und Prüfverfahren) geprüft und überwacht.

Die Xam-5600 Geräte wurden regelmäßig mit der automatischen Dräger Kalibrierstation vom Typ X-dock 6600 kalibriert. Zum Kalibrieren wurden Gase der Firma Air Products mit folgenden Spezifikationen verwendet (siehe Werksprüfzeugnis):

Tabelle 4: Spezifikationen der Kalibriergase (Daten stammen aus dem Werksprüfzeugnis des Herstellers Air Products N.V.).

Gas	Sollwert	Ist-Wert	Einheit	Messunsicherheit
Kohlenmonoxid	400,000	401,300	mol ppm	± 0,5 %rel
Kohlendioxid	4,500	4,522	mol%	± 0,5 %rel
Stickstoffmonoxid	21,000	19,700	mol ppm	± 2,0 %rel
Stickstoffdioxid	5,000	4,680	mol ppm	± 2,0 %rel
Stickstoff		95,430	mol%	± 0,5 %rel

Zur Nullpunktkalibrierung wurde Stickstoff mit einer Reinheit von 99,99% verwendet.

8. ERGEBNISSE

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der im Vorfeld der Studie erhobenen Daten, der medizinischen Untersuchungen sowie der personenbezogenen Expositionsmessungen vorgestellt, beschrieben und erörtert.

Die Analysen erfolgten nach den Vorgaben des vorher vom wissenschaftlichen Expertenpaneel erstellen Datenauswertungskonzepts in drei Phasen. Zunächst wurden die Basisinformationen vorgestellt. Diese umfassten zum einen die allgemeinen Anmelde- und Untersuchungszahlen, zum anderen allgemeine beschreibende Statistik zu personenbezogenen Daten und der personenbezogenen Exposition.

Im Folgenden wurden die medizinischen Daten vorgestellt und beschrieben. Es wurden deskriptive Statistiken durchgeführt und damit Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Minima, Maxima sowie 1. und 3. Quartile berechnet. Signifikanzanalysen wurden mittels Vorzeichen-Rang-Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit zwischen den Vor- und Nach-Schicht-Werten und mittels Wilcoxon-Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit zwischen den drei Expositionsgruppen durchgeführt. Für die statistische Signifikanz wurde $p < 0,05$ angesetzt.

Schließlich wurde die Abhängigkeit der Biomarker von den personenbezogenen Expositionen der verschiedenen Stoffe NO, NO₂, CO, EC-DME und A-Staub ermittelt. Für diesen Zweck wurden Quintile der Expositionswerte der Grubenmitarbeiter gebildet und potenzielle Abhängigkeiten detailliert erörtert. Die Ergebnisse der Biomarker wurden hierbei nach Alter, Gewicht, Körpergröße und dem jeweiligen Rauchstatus adjustiert.

8.1 Zahlen der Anmeldungen und Untersuchungen

Wie bereits in Kapitel 7.1.1 erwähnt, wurden insgesamt 3.634 Studienunterlagen an potenzielle Studienteilnehmer der Werke Zielitz (ZI) und Werra (WE) übermittelt. 43% davon waren Mitarbeiter im Werk Zielitz und 57% im Werk Werra.

Aus den genannten 3.634 Mitarbeitern, die die Studienunterlagen erhalten haben, resultierten insgesamt 1.559 Anmeldungen zur Gesundheitsstudie. Davon waren 1.207 Anmeldungen von Mitarbeitern der Grubenbetriebe (ZI: 682, WE: 525) und 304 von Mitarbeitern der Fabriken (ZI: 128, WE:

176). 48 Anmeldungen gehörten zur Gruppe der Sonstigen⁹ (Abbildung 6). Diesen Anmeldezahlen zur Folge kann geschlussfolgert werden, dass mit 96% der Mitarbeiter unter Tage nahezu die gesamte Belegschaft der Grubenbetriebe am Werk Zielitz abgedeckt wurde.¹⁰ Am Werk Werra lag die Rate der Anmeldungen bei 41% der Belegschaft unter Tage. Der Unterschied zwischen den Anmeldequoten an den beiden Werken basieren unter anderem auf den unterschiedlichen geographischen Strukturen, so ist das Werk Zielitz an einem Standort lokalisiert, während das Werk Werra geographisch auf mehrere Standorte aufgegliedert ist. Eine umfangreiche Information über die Gesundheitsstudie am Werk Werra wurde dadurch erschwert. Durch gezielte Bereitstellung von Informationen zur Studie konnte diesem entgegen gewirkt werden.

Die eingegangenen Anmeldungen wurden registriert und nach genauer Prüfung der Vorabfragebögen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Kapitel 3.2) wurden die Studienteilnehmer ermittelt. Schließlich konnten 1.390 Mitarbeiter der Werke Zielitz und Werra in die Gesundheitsstudie eingeschlossen werden. Die Sollzahlen von 1.000 Studienteilnehmern aus den Grubenbetrieben und 250 aus den Fabriken wurden dementsprechend mit 1.108 (ZI: 644, WE: 464) Grubenarbeitern und 282 (ZI: 111, WE: 171) Fabrikarbeitern überschritten. Die Basis, potenzielle statistisch signifikante Unterschiede der Biomarker zwischen den Expositionsgruppen erfassen zu können, ist somit gegeben.

⁹ Sonstige Mitarbeiter sind diejenigen, die nicht zu den Gruppierungen der Gruben- oder Fabrikarbeiter gehören, sondern u.a. zu den Abteilungen Planung, Stab und andere.

¹⁰ Diese Schätzung basiert auf den 2016 im Studienprotokoll der Gesundheitsstudie gemachten Angaben zur Belegschaft der K+S AG an den verschiedenen Standorten.

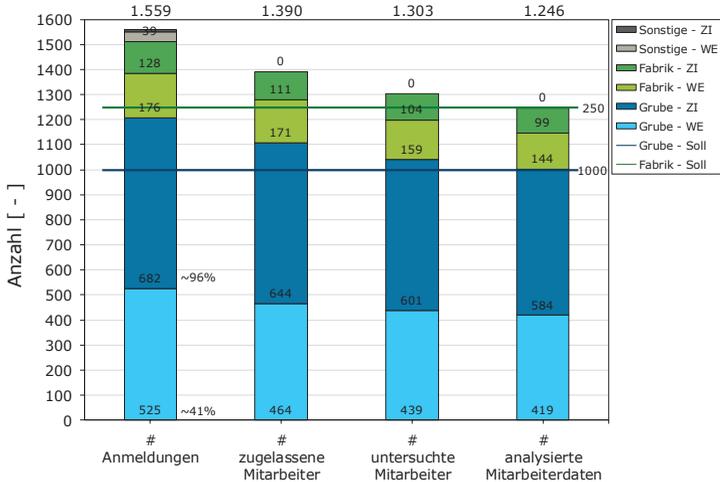


Abbildung 6: Anzahl der eingegangenen Anmeldungen, der zugelassenen und untersuchten Mitarbeiter sowie die Anzahl an Datensätzen, die in die Analyse eingegangen sind.

Nach Abschluss der praktischen Phase an den jeweiligen Standorten lag die Anzahl an untersuchten Studienteilnehmern bei 1.040 Mitarbeitern der Grubenbetriebe (ZI: 601, WE: 439) und 263 (ZI: 104, WE: 159) Mitarbeitern der Fabriken. Die Gründe für den nachträglichen Ausschluss von 87 zugelassenen Studienteilnehmern waren divers (siehe Tabelle 2, Kapitel 7.1.2). Es gab beispielsweise vereinzelt Widerrufe zur Teilnahme oder Teilnehmer konnten am Ende der praktischen Phase aus logistischen Gründen oder aufgrund von Abwesenheit (Urlaub, Krankheit etc.) nicht mehr zur Untersuchung eingeteilt werden.

Die Studienteilnehmer hatten bei ihrer Anmeldung außerdem die Möglichkeit, sich für eine Untersuchung der Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT) anzumelden. 1.345 Mitarbeiter haben bei der Anmeldung angegeben, dass sie an dieser Untersuchung interessiert sind. Für diese Untersuchung war entsprechend der Powerberechnung eine wesentlich geringere Anzahl an Studienteilnehmern im Vergleich zur gesamten Studienpopulation erforderlich. Aus diesem Grund wurden die Studienteilnehmer per geschichteter Zufallsauswahl zu je einem Drittel aus den Bereichen der Fabrik, der Instandhaltung unter Tage und der Gewinnung unter Tage ausgewählt. Die genaue Anzahl ist in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Anzahl an Studienteilnehmern, die im Rahmen der CIMT-Messung untersucht wurden, und Anzahl der Datensätze, die in die Auswertung einbezogen wurden.

Standort	# untersuchte Mitarbeiter				# analysierte Mitarbeiterdaten			
	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung	Gesamt	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung	Gesamt
Zielitz	36	30	29	95	34	30	29	93
Werra	37	32	27	96	30	28	28	86
Gesamt	73	62	56	191	64	58	57	179

Die erhobenen medizinischen Daten und Expositionsdaten wurden nach Abschluss der praktischen Phase in einer Datenbank gespeichert und auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Aufgrund verschiedener Faktoren, wie beispielsweise dem nachträglichen Ausschluss von Studienteilnehmern, fehlenden Untersuchungsergebnissen (Bodyplethysmographie) oder zu geringem Probenmaterial, mussten Daten einzelner Parameter oder ganze Datensätze vor der Analyse entfernt werden. Eine genauere Beschreibung hierzu ist in Kapitel 7.4.4 (Aufarbeitung von Datensätzen) zu finden. Nach Bereinigung der Datensätze standen noch 1.246 Datensätze, davon 1.003 (ZI: 584, WE: 419) von Mitarbeitern der Grubenbetriebe und 243 (ZI: 99, WE: 144) von Fabrikmitarbeitern zur Verfügung. Der finale Analyse-Datensatz enthält nur die Daten männlicher Studienteilnehmer.

8.2 Personenbezogene und soziodemographischen Informationen

Im Folgenden werden zunächst die personenbezogenen Informationen der Studienteilnehmer beschrieben. Die Gruppe der exponierten Studienteilnehmer umfasst 1.003 Mitarbeiter der Grubenbetriebe der Werke Zielitz und Werra, welche in die Subgruppen der Instandhaltung (N=202) und Gewinnung (N=801) unterteilt wurden. Die nicht-exponierte Kontrollgruppe enthält 243 Mitarbeiter der Fabriken beider Werke. Das durchschnittliche Alter der Probanden der drei Gruppen war mit 38 ± 10 , 40 ± 11 und 42 ± 11 Jahren vergleichbar, allerdings zeigten sich hier statistisch signifikante Unterschiede (Fabrik vs. Grube, sowie Gewinnung vs. Instandhaltung) (Tabelle 6 und Tabelle 7). Körpergröße (Bereich von $180,3 \pm 6,8$ bis $180,9 \pm 6,9$ cm) und Gewicht (Bereich von $90,9 \pm 14,0$ bis $93,0 \pm 16,1$ kg) zeigten ebenfalls keine Unterschiede.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für Alter und BMI der exponierten Gruppen unter Tage (Instandhaltung und Gewinnung) sowie der nicht-exponierten Gruppe (Fabrik).



Parameter	Alter [Jahre]			BMI [kg/m ²]		
	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung
Anzahl N	243	202	801	243	202	801
Mittelwert	41,5	40,3	38,4	28,6	27,8	28,0
Standardabweichung	10,8	10,9	10,3	4,4	3,8	4,2
Median	40,0	40,0	37,0	28,4	27,2	27,3
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,0008			0,0261		
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,0305			0,6478		

Tabelle 7: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für Körpergröße und Gewicht der exponierten Gruppen unter Tage (Instandhaltung und Gewinnung) sowie der nicht-exponierten Gruppe (Fabrik).

Parameter	Körpergröße [cm]			Gewicht [kg]		
	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung
Anzahl N	243	202	801	243	202	801
Mittelwert	180,3	180,9	180,8	93,0	90,9	91,6
Standardabweichung	6,8	6,9	6,4	16,1	14,0	15,3
Median	180,0	181,0	181,0	92,0	89,0	89,0
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,1718			0,1380		
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,7177			0,8148		

Des Weiteren wird neben der Unterscheidung zwischen Grube und Fabrik auch nach Standort differenziert.

Zunächst ist zu erkennen, dass die Altersverteilung zwischen Grube und Fabrik und den beiden Standorten vergleichbar ist und lediglich geringe Unterschiede erkennbar sind. Dies spiegelt sich auch in den graphisch dargestellten deskriptiven Werten wider. Das Alter des Hauptteils der Studienteilnehmer in beiden Gruppen liegt zwischen 30 und 48 Jahren (Grube) sowie 32 und 50 Jahren (Fabrik), während die Mitarbeiter aus dem Werk Werra tendenziell älter sind als die am Werk Zielitz. Dies ist besonders deutlich bei der nicht-exponierten Gruppe ausgeprägt. Für die Mitarbeiter am Werk Werra liegt der Median hierfür bei 44,5 Jahren und am Werk Zielitz bei 38 Jahren (Abbildung 7).

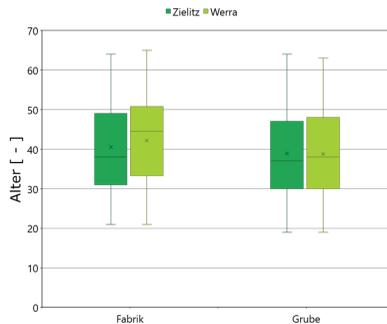


Abbildung 7: Alter der untersuchten Studienteilnehmer für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe der beiden Werke Zielitz und Werra.

Die Ergebnisse der Körpergröße und des Gewichts der Studienteilnehmer abhängig vom Standort sind außerdem vergleichbar zwischen den beiden Standorten. Die Körpergröße der Studienteilnehmer liegt zwischen 160 cm und 203 cm. Beim Vergleich der beiden Gruppen und den Standorten zeigt sich, dass die Mediane in allen Gruppen um 2,5 cm auseinander liegen. Die Mediane des Gewichts der Studienteilnehmer aus Grube und Fabrik der beiden Standorte liegen bei 89,0 kg bis 92,0 kg (Abbildung 8). Sowohl bei der Körpergröße als auch beim Gewicht treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Studienteilnehmern der exponierten und nicht-exponierten Gruppe auf.

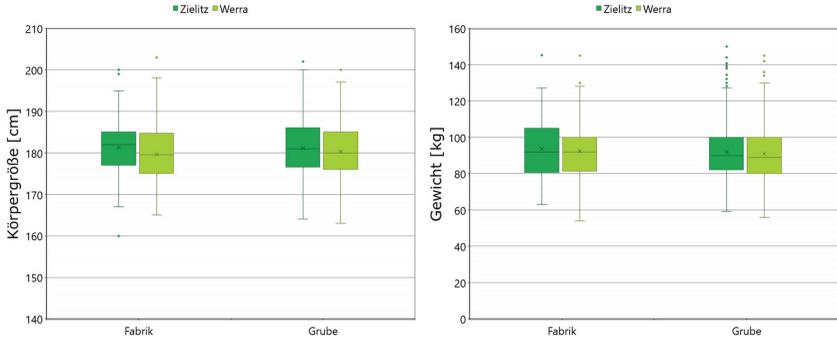


Abbildung 8: Körpergröße (links) und Gewicht (rechts) der untersuchten Studienteilnehmer für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe der beiden Werke Zielitz und Werra.

Für eine genaue Beurteilung der betrachteten Studienpopulation und ihrer Repräsentativität ist auch die Betrachtung der Nicht-Teilnehmer von Bedeutung. Durch eine Auswahl (oder freiwillige Teilnahme) der beobachteten Population könnte eine Verzerrung der Studienergebnisse auftreten (Pearce et al., 2007). Um eine Verzerrung durch Selektion oder einen „Healthy Worker Effect“ auszuschließen, wurde das Alter und die Beschäftigungsdauer derjenigen Mitarbeiter der Grubenbetriebe beider Standorte von K+S ermittelt, die zwar zur Studie eingeladen wurden, aber keine Anmeldung abgegeben haben.

Diese Gruppe umfasst insgesamt 1.456 Personen, die durchschnittlich $41,7 \pm 12,2$ Jahre (Median=43,7 Jahre) alt sind und seit $17,1 \pm 12,9$ Jahre (Median=14,6 Jahre) bei K+S in den Grubenbetrieben beschäftigt sind (Tabelle 8).

Im Vergleich der Teilnehmer mit den Nicht-Teilnehmern sind letztere durchschnittlich älter, wobei keine Unterschiede zwischen den beiden Standorten zu erkennen sind (Abbildung 9). Die Betrachtung der Beschäftigungsdauer zeigt, dass die Nicht-Teilnehmer marginal länger bei K+S beschäftigt sind als die Studienteilnehmer. Dies gilt insbesondere für das Werk Zielitz.

Tabelle 8: Zusammenfassung von Alter und Beschäftigungsdauer der Nicht-Teilnehmer aus den Grubenbetrieben der beiden Werke Zielitz und Werra.

Parameter	Alter [Jahre]	Beschäftigungsdauer [Jahre]
Anzahl N	1456	1456
Mittelwert	41,7	17,1
Standardabweichung	12,2	12,9
Median	43,7	14,6

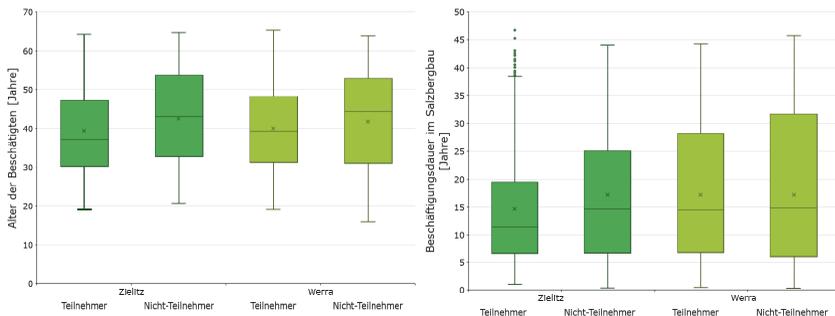


Abbildung 9: Alter (links) und Beschäftigungsdauer (rechts) der Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer der beiden Werke Zielitz und Werra.

Anhand der vorliegenden Daten geht hervor, dass die Verteilung von Alter, Körpergröße und -gewicht der Studienteilnehmer sowohl im Vergleich der Gruppen als auch der Werke vergleichbar sind. Somit liegt keine standort- oder gruppenabhängige Verschiebung vor und die nicht-exponierte Gruppe ist als Kontrollgruppe gut geeignet.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die Gruppe der Studienteilnehmer eine repräsentative Stichprobe der Population darstellt. Somit kann eine Verzerrung der Studienergebnisse ausgeschlossen werden.

8.3 Personenbezogene Exposition

Im Folgenden Kapitel werden die erhobenen personenbezogenen Expositionsdaten zu den Stoffen NO, NO₂, CO, EC-DME und A-Staub¹¹ dargestellt. Aus den Messergebnissen wurden für NO, NO₂ und CO jeweils Schichtmittelwerte gebildet. Für EC-DME und A-Staub wurde jeweils die gemessene

¹¹ Zur Einordnung der gemessenen A-Staubwerte, siehe Kapitel 7.4.3

Absolutkonzentration verwendet. Für alle Stoffe erfolgte zunächst eine Deskription der Messwerte. Darüber hinaus wurde jeweils die kumulative Verteilung über die Anzahl der Mitarbeiter, unterteilt in die Gruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube), gebildet und graphisch dargestellt.

Die Expositionsgruppe der Fabrik stellt die Kontrollgruppe dar, da sie über Tage tätig sind und einer geringen Exposition ausgesetzt sind. Die Expositionsgruppe Instandhaltung umfasst alle Studienteilnehmer, die im vorderen Teil der Grube in der Nähe des Schachts und damit im weniger exponierten Bereich tätig sind. Der Bereich mit der höchsten zu erwartenden Exposition der Grube ist die Gewinnung.

Alle Variablen der personenbezogenen Exposition folgten – bei der Betrachtung der Gesamtpopulation (Zielitz und Werra) – nicht einer statistischen Normalverteilung. Daher wurde in der statistischen Analyse der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummentest angewendet.

Für alle Stoffe nimmt die Exposition ausgehend von der Gruppe der Fabrik, über die Gruppe der Instandhaltung zur Gruppe der Gewinnung zu. Diese Unterschiede zeigen die Deskriptionsdaten der jeweiligen Stoffe (Tabelle 9). Die Expositionswerte der gesamten Grube waren im Vergleich zur Fabrik durchgängig und statistisch signifikant höher. Dies gilt auch für den Vergleich der Gewinnung gegenüber dem Instandhaltungsbereich der Grube.

Der Median der Expositionswerte für die Stoffe NO, NO₂ und CO beträgt in der Kontrollgruppe 0,0 ppm, während dieser in der Instandhaltung bei 0,42 ppm (NO), 0,11 ppm (NO₂) und 0,50 ppm (CO) liegt und in der Gewinnung bei 1,16 ppm (NO), 0,31 ppm (NO₂) und 2,78 ppm (CO). Die Mediane für EC-DME betragen in der Fabrikgruppe 0,01 mg/m³, in der Instandhaltung 0,03 mg/m³ und in der Gewinnung 0,06 mg/m³. Für A-Staub liegen die Mediane bei 0,16 mg/m³ (Fabrik), 0,43 mg/m³ (Instandhaltung) und 0,88 mg/m³ (Gewinnung).

Bis auf wenige Ausnahmen, wie beispielsweise die Maximalwerte für NO und EC-DME, liegen die Deskriptionsparameter der Stoffe für die drei Expositionsgruppen unterhalb des AGW. Weitere Ausnahmen gibt es für NO₂ (Instandhaltung: Maximum, Gewinnung: 3. Quartil und Maximum) und EC-DME (Gewinnung: Median, 3. Quartil).

Tabelle 9: Zusammenfassung der Deskriptionswerte der personenbezogenen Expositionsmessungen für NO, NO₂, CO, EC-DME und A-Staub für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Parameter	NO ¹² [ppm] AGW = 2,0 ppm	NO ₂ ¹² [ppm] AGW = 0,5 ppm	CO ¹² [ppm] AGW = 30 ppm	EC-DME [mg/m ³] AGW = 0,05 mg/m ³	A-Staub [mg/m ³]
Fabrik	Anzahl N	242	242	242	241	242
	Mittelwert	0,06	0,00	0,09	0,02	0,55
	Standardabweichung	0,49	0,01	0,35	0,02	1,28
	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
	1. Quartil	0,00	0,00	0,00	0,01	0,15
	Median	0,00	0,00	0,00	0,01	0,16
	3. Quartil	0,00	0,00	0,04	0,02	0,46
	Maximum	6,86	0,06	2,80	0,16	11,40
Grube - Instandhaltung	Anzahl N	202	202	202	200	200
	Mittelwert	0,49	0,17	0,88	0,03	0,68
	Standardabweichung	0,45	0,21	1,00	0,03	0,91
	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
	1. Quartil	0,14	0,02	0,18	0,01	0,17
	Median	0,42	0,11	0,50	0,03	0,43
	3. Quartil	0,69	0,27	1,24	0,04	0,87
	Maximum	2,46	1,10	4,73	0,17	8,63
Grube - Gewinnung	Anzahl N	792	792	793	794	795
	Mittelwert	1,32	0,45	3,39	0,07	1,20
	Standardabweichung	0,94	0,39	2,69	0,05	1,49
	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,01	0,14
	1. Quartil	0,67	0,16	1,27	0,03	0,47
	Median	1,16	0,31	2,78	0,06	0,88
	3. Quartil	1,79	0,66	4,72	0,09	1,38
	Maximum	7,27	2,37	14,49	0,34	18,77
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube		<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung		<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0

Darüber hinaus weisen die Expositionswerte am Werk Zielitz im Allgemeinen höhere Werte auf als am Werk Werra (Tabelle 45). Zum Beispiel liegen die Mediane der NO-Exposition der Kontrollgruppe in Zielitz und Werra je-

¹² Hierbei handelt es sich um die 8h-Mittelwerte der personenbezogenen Expositionswerte.

weils bei 0,00 ppm, während die Mediane der NO-Exposition für die Instandhaltung bei 0,65 ppm (Zielitz) und 0,16 ppm (Werra) sowie bei 1,27 ppm (Zielitz) und 0,95 ppm (Werra) liegen. Es wurde keine statistische Signifikanz ermittelt. Dies ist für alle gemessenen Stoffe gleich.

Für alle Substanzen, welche bei der personenbezogenen Expositionsmessung analysiert wurden, sind außerdem die 90. Perzentile (P90) für die drei Expositionsgruppen in Tabelle 10 aufgeführt. Hierbei ist zu erkennen, dass das 90. Perzentil für alle Substanzen (NO, NO₂, CO, EC-DME) in der Fabrik unter dem jeweiligen AGW liegt. In der Instandhaltungsgruppe liegt das 90. Perzentil für NO, NO₂ und CO und in der Gewinnung für CO unter dem AGW.

Tabelle 10: Auflistung des 90. Perzentils (P90) der Expositionen von NO, NO₂, CO, EC-DME und A-Staub für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Exposition	Einheit	AGW	Fabrik	Grube – Instandhaltung	Grube – Gewinnung
NO (8h-Mittelwert)	[ppm]	2,00	0,040	0,990	2,400
NO ₂ (8h-Mittelwert)	[ppm]	0,50	0,001	0,388	1,067
CO (8h-Mittelwert)	[ppm]	30,00	0,180	2,261	7,196
EC-DME	[mg/m ³]	0,05	0,034	0,065	0,133
A-Staub	[mg/m ³]	/	0,910	1,465	2,220

Die kumulative Verteilung der Expositionen über die Anzahl der Studienteilnehmer bestätigt die Beobachtung, dass jeweils die geringsten Expositionen an NO, NO₂, CO, EC-DME und A-Staub in den Fabriken der beiden Werke auftreten. Die höchste Exposition tritt in den Gewinnungsbereichen der Gruben unter Tage auf (Abbildung 10 bis Abbildung 12). Insbesondere bei den Stickoxiden, CO und EC-DME fällt jeweils die Differenz zwischen den Expositionswerten der Fabrik und der Gewinnung groß aus (Abbildung 10 bis 11).

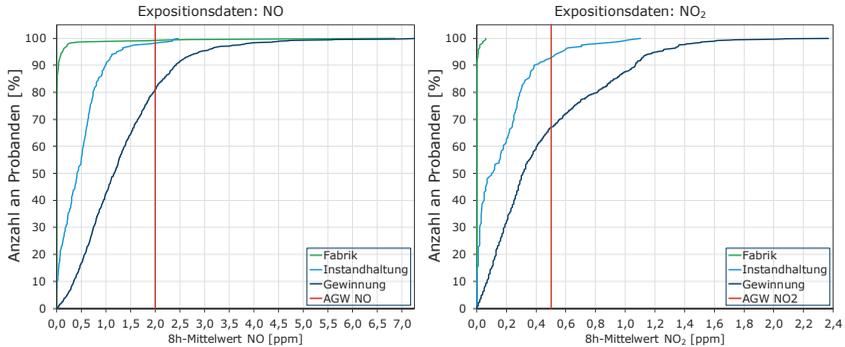


Abbildung 10: Kumulative Verteilung der 8h-Mittelwerte der NO- (links) und NO₂-Exposition (rechts) über die Anzahl der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

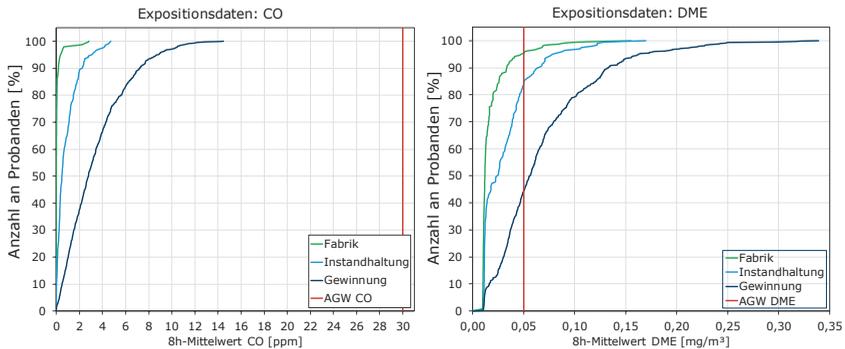


Abbildung 11: Kumulative Verteilung der 8h-Mittelwerte der CO- (links) und EC-DME-Exposition (rechts) über die Anzahl der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

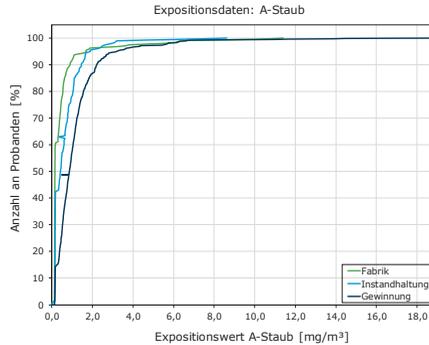


Abbildung 12: Kumulative Verteilung der Expositionswerte des A-Staubes über die Anzahl der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Beim Vergleich der gemessenen Expositionswerte mit den Arbeitsplatzgrenzwerten für NO, NO₂ und EC-DME fällt auf, dass der Großteil aller Studienteilnehmer in einem Bereich arbeitet, in dem die Exposition dieser Stoffe unterhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes liegt (Tabelle 11). Dies gilt bei den Stickoxiden in den Fabriken für 99,2% (NO) und 100% (NO₂) der Studienteilnehmer sowie in den Instandhaltungsbereichen unter Tage für 98,0% (NO) und 92,6% (NO₂). In den Gewinnungsbereichen arbeiten 81,0% (NO) und 66,9% (NO₂) aller Studienteilnehmer in Bereichen mit Expositionen unter dem AGW. Bezüglich CO arbeiten alle vermessenen Studienteilnehmer der drei Gruppen bei Expositionen unter dem AGW. Für EC-DME liegt der Anteil an Studienteilnehmern, die bei einer Exposition unter dem AGW arbeiten, bei 95,0% in den Fabriken, bei 82,9% in der Instandhaltung unter Tage und bei 44,2% in den Gewinnungsbereichen.

Tabelle 11: Prozentuale Anteile an Studienteilnehmern, deren Expositionswerte für NO, NO₂, CO und EC-DME unterhalb des jeweiligen Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) liegen.

Gruppe	NO AGW = 2,0 ppm	NO ₂ AGW = 0,5 ppm	CO AGW = 30 ppm	EC-DME AGW = 0,05 mg/m ³
Fabrik	99,2%	100,0%	100,0%	95,0%
Instandhaltung	98,0%	92,6%	100,0%	82,9%
Gewinnung	81,0%	66,9%	100,0%	44,2%

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass für den Großteil aller Studienteilnehmer, die während ihrer Schicht gegenüber Stickoxiden, Kohlenstoffmonoxid, Dieselmotoremissionen und A-Staub exponiert sind, diese Expositionen unterhalb des AGW liegen.

Im Folgenden werden die beschriebenen Ergebnisse der personenbezogenen Exposition mit den erhobenen medizinischen Ergebnissen in Zusammenhang gebracht.

8.4 Analyse der Biomarker bei exponierten und nicht-exponierten Beschäftigten

Im Rahmen der praktischen Phase der Gesundheitsstudie wurde anhand verschiedener medizinischer Untersuchungen eine Vielzahl an Parametern erhoben. Es wurden pro Proband und Visite insgesamt 76 Parameter aus Blut- und Urinproben, Lungenfunktionsuntersuchungen und der allgemeinen medizinischen Untersuchung bestimmt. Diese Parameter stammen aus drei Kategorien:

1. Kardiovaskuläre Parameter
2. Entzündung und Immunantwort
3. Atemwegsparameter

Aufgrund der hohen Gesamtanzahl an Parametern wurden Schlüsselparameter bestimmt (Tabelle 12), welche den Schwerpunkt der Analyse bilden. Darüber hinaus befindet sich eine Auflistung aller erhobenen Parameter in Tabelle 37 und Tabelle 38. Für die Biomarker ist jeweils ein Referenzbereich angegeben. Dieser Bereich entspricht definitionsgemäß den Laborwerten, die bei 95% der gesunden Allgemeinbevölkerung gefunden werden.

Tabelle 12: Liste aller untersuchten Schlüsselparameter.

Kategorie	Material	Biomarker	Einheit	Referenzbereich	
Kardiovaskuläre Parameter	Blut - Citrat-Plasma	Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	s	26,00	36,00
		Thromboplastinzeit (TPZ; Quick)	%	70,00	120,00
	Blut - EDTA	Thrombozyten	/nl	150,00	361,00
	allgemeine Daten	Diastolischer Blutdruck	mmHg	65	89
		Systolischer Blutdruck	mmHg	105	139
CIMT	Intima-media-Dicke (Mittelwert der anterioren, lateralen und posterioren Ebene)	cm	-	<0,9	
Entzündung und Immunantwort	Blut - Serum	Clubzellprotein (CC16)	ng/ml	-	-
		C-reaktives Protein (CRP)	mg/l	0,00	5,00
		Immunglobulin E (IgE)	IU/ml	0,00	100,00
		Interleukin-8 (IL-8)	pg/ml	0,00	62,00
		Interleukin-1 Beta (IL-1 β)	pg/ml	0,00	5,00
		Interleukin-6 (IL-6)	pg/ml	0,00	7,00
		Myeloperoxidase (MPO)	ng/ml	0,00	400,00
	Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α)	pg/ml	0,00	8,10	
	Blut - EDTA	Neutrophile	%	42,00	76,00
FeNO	NO (Ausatemluft)	ppb	-	<25	
Atemwegsparameter	Spirometrie	FEV 1	-	3,1	6,1
		FVC	-	4,0	7,5

In den folgenden Kapiteln werden die aufgeführten Parameter innerhalb der drei Kategorien analysiert. Hierbei werden zwar auch Daten der Vor- und Nach-Schicht-Werte dargestellt, der Schwerpunkt der Betrachtung liegt jedoch bei den Akutparametern auf der jeweiligen Differenz der Werte vor und nach der Schicht der exponierten und nicht-exponierten Beschäftigten. Hierbei werden vor allem akute Effekte beurteilt, d.h. ob die erhobenen Daten nach der Schicht der Studienteilnehmer, also nach der Exposition an ihrem Arbeitsplatz, erhöht oder erniedrigt sind. So soll ermittelt werden, ob die Exposition einen potenziellen Einfluss auf den gesundheitlichen Status der Mitarbeiter hat. Bei den chronischen Parametern (CIMT, Atemwegsparameter) wurden schwerpunktmäßig die Vor-Schicht-Daten betrachtet.

8.4.1 Kardiovaskuläre Parameter

In diesem Kapitel werden die erhobenen medizinischen Daten bezüglich ihrer Einflüsse auf kardiovaskuläre Erkrankungen analysiert. Für diesen Zweck werden die Parameter partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombozyten, Thromboplastinzeit (TPZ), Blutdruck und Dicke der Halsschlagader herangezogen (Tabelle 13 bis Tabelle 17).

Es sind sowohl die Ergebnisse der Vor- und Nach-Schicht-Werte als auch die Differenz der beiden Untersuchungen aufgeführt. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Differenz der jeweiligen Schichtwerte eines Studienteilnehmers ermittelt und anschließend die deskriptiven Parameter bestimmt wurden. Dies gilt für alle behandelten Parameter. Im Folgenden werden die Unterschiede der beiden Schichtwerte und der untersuchten Gruppen (Fabrik, Instandhaltung und Gewinnung) betrachtet. Statistische Signifikanzanalysen wurden mittels Vorzeichen-Rang-Test (Unterschiede der Vor- und Nach-Schichtwerte) und Wilcoxon-Test (Unterschiede zwischen den Expositionsgruppen) durchgeführt.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombozyten, Thromboplastinzeit (TPZ)

Für PTT liegen die Mittelwerte der Schichtdifferenzen bei der Betrachtung aller drei Expositionsgruppen mit $-0,75$ s, $0,14$ s und $-0,14$ s nahe Null. Der Median der Differenzwerte ist hierbei für alle Gruppen $0,00$ s (Tabelle 13). Dies deutet darauf hin, dass bei den Studienteilnehmern nach der Schicht keine akuten Effekte auftreten. Daher kann die statistische Signifikanz für PTT bzgl. der Schichtdifferenz in der Kontrollgruppe vernachlässigt werden. Die PTT unterscheidet sich zwischen den Expositionsgruppen nicht.

Diese Beobachtung ist außerdem an der graphischen Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 13 zu erkennen. Hier wird die Lage im Referenzbereich deutlich. Sowohl die Daten vor und nach der Schicht als auch in der Kontroll- und den exponierten Gruppen liegen zum Großteil innerhalb des Referenzbereiches von $26,0$ - $36,0$ s. Entsprechend der kategoriellen Analyse beträgt dieser Anteil für alle Expositionsgruppen mehr als $81,4\%$ (Tabelle 14).

Die Thrombozyten sind in allen drei Expositionsgruppen nach der Schicht höher als davor. Die mittleren Schichtdifferenzen liegen bei $6,96$ $1/nl$ (Fabrik), $7,26$ $1/nl$ (Instandhaltung) und $5,18$ $1/nl$ (Gewinnung) und die Mediane liegen bei $7,0$ $1/nl$ (Fabrik), $6,0$ $1/nl$ (Instandhaltung) und $4,0$ $1/nl$ (Gewinnung).

nung). Dass eine Erhöhung der Thrombozytenzahl nach körperlicher Aktivität bei der Arbeit hervorgerufen werden kann, ist beschrieben (Dawson et al., 1969). Darüber hinaus ist bekannt, dass der circadiane Rhythmus ebenfalls die Thrombozytenzahl beeinflusst. Studien zur Folge wurde eine erhöhte Anzahl u.a. zwischen 15:00 und 20:00 Uhr bestimmt (Scheer et al., 2011), was die Ergebnisse der Studienteilnehmer aus der Frühschicht betreffe.

Während bei den Mittelwerten keine Tendenz ersichtlich ist, nimmt die Thrombozytenzahl bei Betrachtung der Mediane von der Fabrik zur Gewinnungsgruppe marginal ab. Darüber hinaus wurde für die drei Gruppen eine statistische Signifikanz für höhere Nach-Schicht-Werte ermittelt (Tabelle 13).

Auch wenn die Ergebnisse der Schichtdifferenzen eine Erhöhung der Thrombozyten aufweisen, sollte die Größenordnung, in der diese Abweichung auftritt, berücksichtigt werden. Zum einen sind visuell kaum Unterschiede zwischen den Datensätzen zu erkennen und zum anderen liegt der Anteil an Daten, der innerhalb des Referenzbereiches von $150-361 \frac{1}{nl}$ liegt, bei 93,8-96,3% (Tabelle 14).

Da eine erhöhte Thrombozytenzahl auf mögliche Entzündungsreaktionen hindeuten kann, wird dieser Parameter bei der Betrachtung der Expositions-Biomarker-Zusammenhänge genauer betrachtet.



Tabelle 13: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für PTT und Thrombozyten im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte sowie der Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Parameter	PTT [s]			Thrombozyten [/nl]		
		Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor
Fabrik	Anzahl N	236	236	229	236	238	231
	Mittelwert	33,28	32,56	-0,75	236,15	242,02	6,96
	Standardabweichung	5,72	4,23	5,48	49,78	52,11	19,94
	Minimum	25,00	25,00	-43,00	75,00	45,00	-54,00
	1. Quartil	30,00	30,00	-2,00	205,50	211,00	-3,00
	Median	32,00	32,00	0,00	229,50	237,50	7,00
	3. Quartil	35,00	35,00	1,00	269,00	271,00	16,00
	Maximum	73,00	52,00	16,00	423,00	464,00	169,00
p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	0,0135			<0,0001			
Grube - Instandhaltung	Anzahl N	196	197	193	192	195	187
	Mittelwert	32,64	32,75	0,14	235,78	244,03	7,26
	Standardabweichung	4,68	4,14	3,90	54,56	51,98	22,67
	Minimum	24,00	23,00	-33,00	65,00	88,00	-51,00
	1. Quartil	29,50	30,00	-1,00	195,00	203,00	-4,00
	Median	32,00	32,00	0,00	234,50	241,00	6,00
	3. Quartil	35,00	35,00	1,00	269,00	277,00	16,00
	Maximum	67,00	51,00	24,00	377,00	390,00	170,00
p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	0,3460			<0,0001			
Grube - Gewinnung	Anzahl N	783	781	765	785	783	770
	Mittelwert	32,73	32,61	-0,14	236,71	241,77	5,18
	Standardabweichung	4,17	4,23	2,93	48,21	48,21	20,81
	Minimum	23,00	22,00	-10,00	80,00	55,00	-217,00
	1. Quartil	30,00	30,00	-2,00	205,00	211,00	-4,00
	Median	32,00	32,00	0,00	235,00	240,00	4,00
	3. Quartil	35,00	35,00	1,00	265,00	272,00	15,00
	Maximum	53,00	53,00	13,00	433,00	376,00	160,00
p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	0,0768			<0,0001			
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,5265	0,5000	0,071	0,8799	0,8028	0,2327	
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,6224	0,5252	0,0700	0,5993	0,9976	0,4838	

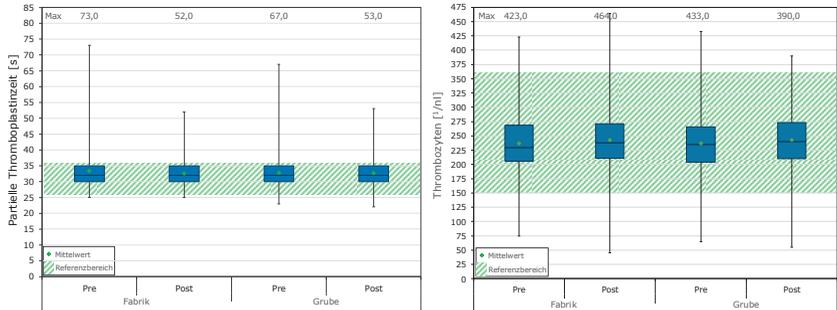


Abbildung 13: Partielle Thromboplastinzeit (links) und Thrombozyten (rechts) im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

Tabelle 14: Kategorielle Analyse der Biomarker: Zusammenfassung der prozentualen Menge an Studienteilnehmern, deren Ergebnisse für PTT und Thrombozyten innerhalb des Referenzbereiches liegen. Statistische Signifikanz wurde anhand von McNemar-Tests (Vor- vs. Nach-Schicht) und Exakter Test nach Fisher (Standortabhängig) ermittelt.

Gruppe	Parameter	PTT [%]		Thrombozyten [%]	
		Vor	Nach	Vor	Nach
Fabrik	innerhalb des Referenzbereiches	81,36	84,75	95,76	95,38
	p-Wert (McNemar-Test)		0,5724		0,4459
Grube - Instandhaltung	innerhalb des Referenzbereiches	84,18	83,25	93,75	96,92
	p-Wert (McNemar-Test)		0,7916		0,3748
Grube-Gewinnung	innerhalb des Referenzbereiches	82,50	82,71	96,05	96,30
	p-Wert (McNemar-Test)		0,9501		0,9536
p-Wert (Exakter Test nach Fisher) Fabrik vs. Grube		0,3466	0,6173	1,0000	0,4206
p-Wert (Exakter Test nach Fisher) Gewinnung vs. Instandhaltung		0,8530	0,5264	0,2142	0,2117

Die Thromboplastinzeit (TPZ oder Quick) wurde kategoriell ausgewertet, somit werden auch die Daten oberhalb der Nachweisgrenze von 120% in die Analyse mit einbezogen. Der Referenzbereich für diesen Parameter liegt zwischen 70 und 120%. Niedrige TPZ-Ergebnisse unter 70% bedeuten eine verlängerte TPZ und deuten auf eine schlechte Blutgerinnung hin. Dies wird häufig bei Personen beobachtet, die blutverdünnende Medikamente einnehmen. Hohe TPZ-Ergebnisse über 120% bedeuten eine verkürzte TPZ und deuten auf eine schnelle Blutgerinnung hin.

Über 90% der Studienteilnehmer aus den drei Expositionsgruppen sowohl vor als auch nach der Schicht liegen innerhalb des TPZ-Referenzbereiches (Tabelle 15). Es zeigte sich weder eine statistische Signifikanz der Schichtdifferenzen noch zwischen den Gruppen.

Tabelle 15: Kategoriale Analyse der Biomarker: Zusammenfassung der absoluten und prozentualen Menge an Studienteilnehmern, deren Ergebnisse für die Thromboplastinzeit (Quick) innerhalb und außerhalb des Referenzbereiches liegen. Statistische Signifikanz wurde anhand von McNemar-Tests (Vor- vs. Nach-Schicht) und Exakter Test nach Fisher (Standortabhängig) ermittelt.

Gruppe	Parameter	Thromboplastinzeit [%]			
		Vor		Nach	
		N	%	N	%
Fabrik	< Referenzbereich	8	3,39	9	3,80
	innerhalb des Referenzbereiches	216	91,53	221	93,25
	> Referenzbereich	12	5,08	7	2,95
	p-Wert (McNemar-Test)	0,5222			
Grube - Instandhaltung	< Referenzbereich	4	2,03	4	2,03
	innerhalb des Referenzbereiches	188	95,43	184	93,40
	> Referenzbereich	5	2,54	9	4,57
	p-Wert (McNemar-Test)	0,7212			
Grube - Gewinnung	< Referenzbereich	21	2,73	24	3,14
	innerhalb des Referenzbereiches	726	94,53	724	94,64
	> Referenzbereich	21	2,73	17	2,22
	p-Wert (McNemar-Test)	0,9169			
p-Wert (Exakter Test nach Fisher) Fabrik vs. Grube		0,1260		0,6834	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher) Gewinnung vs. Instandhaltung		0,9613		0,1520	

Systolischer und diastolischer Blutdruck

Die Mittelwerte liegen für den systolischen Blutdruck bei $125,8 \pm 12,8$ mmHg bis $129,1 \pm 11,6$ mmHg und für den diastolischen Blutdruck bei $80,6 \pm 7,3$ mmHg bis $82,0 \pm 7,8$ mmHg.

Sie deuten dementsprechend auf geringe Unterschiede zwischen den Gruppen und den Schichten hin. Bei der Betrachtung der Schichtdifferenzen ist zu erkennen, dass die Mittelwerte mit 0,8 bis 1,6 mmHg (systolischer Blutdruck) und -0,4 bis 0,7 mmHg (diastolischer Blutdruck) nahe Null sind. Die Mediane liegen für beide Parameter und alle Gruppen bei 0,00 mmHg. Es wurde keine statistische Signifikanz der Schichtdifferenzwerte festgestellt.

Insgesamt deuten die vorliegenden Daten zum Blutdruck auf keine medizinischen Auffälligkeiten hin.

Tabelle 16: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte sowie der Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Parameter	Systolischer Blutdruck [mmHg]			Diastolischer Blutdruck [mmHg]		
		Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor
Fabrik	Anzahl N	243	243	243	243	243	243
	Mittelwert	125,76	127,35	1,58	81,52	81,16	-0,37
	Standardabweichung	12,84	12,11	11,99	7,75	7,56	8,49
	Minimum	100,00	100,00	-50,00	60,00	60,00	-20,00
	1. Quartil	120,00	120,00	-5,00	80,00	80,00	-5,00
	Median	125,00	125,00	0,00	80,00	80,00	0,00
	3. Quartil	130,00	135,00	10,00	90,00	85,00	5,00
	Maximum	180,00	170,00	45,00	100,00	110,00	25,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	0,0193			0,6586		
Grube - Instandhaltung	Anzahl N	202	202	202	202	202	202
	Mittelwert	126,34	127,77	1,44	80,64	81,31	0,67
	Standardabweichung	11,98	13,02	12,16	7,30	7,81	8,27
	Minimum	100,00	95,00	-45,00	60,00	60,00	-20,00
	1. Quartil	120,00	120,00	-5,00	80,00	80,00	0,00
	Median	125,00	125,00	0,00	80,00	80,00	0,00
	3. Quartil	130,00	130,00	10,00	80,00	85,00	0,00
	Maximum	160,00	195,00	65,00	100,00	110,00	30,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	0,1117			0,2946		
Grube - Gewinnung	Anzahl N	801	799	799	801	799	799
	Mittelwert	128,28	129,07	0,80	81,95	81,63	-0,29
	Standardabweichung	12,81	11,61	13,08	7,82	7,69	8,64
	Minimum	100,00	100,00	-50,00	50,00	60,00	-30,00
	1. Quartil	120,00	120,00	-10,00	80,00	80,00	-5,00
	Median	130,00	130,00	0,00	80,00	80,00	0,00
	3. Quartil	135,00	140,00	10,00	90,00	85,00	5,00
	Maximum	190,00	180,00	50,00	110,00	110,00	30,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	0,0714			0,3727		
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,0094	0,0551	0,3437	0,9139	0,4229	0,5214	
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,0522	0,0541	0,3770	0,0229	0,3446	0,1954	

Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT)

Die Untersuchung der Dicke der *Tunica intima* und *Tunica media* wurde an einer kleineren Population der Studienteilnehmer durchgeführt. Da es sich hierbei um einen Parameter chronischer Effekte handelt, erfolgte die Untersuchung an einem Tag unabhängig von der Schicht (und der personenbezogenen Expositionsmessung) der Studienteilnehmer.

Für die Analyse der CIMT-Ergebnisse wurde zunächst der Mittelwert der drei gemessenen Ebenen (anterior, lateral, posterior) gebildet und anschließend die Deskription der Daten durchgeführt. Die Daten aus der deskriptiven Analyse (Tabelle 17) zeigen, dass es für den Mittelwert der drei vermessenen Ebenen der Halsschlagader kaum Unterschiede in den deskriptiven Daten zwischen den Gruppen der exponierten und nicht-exponierten Studienteilnehmer gibt.

Im Mittel liegen alle Werte bei $0,05 \pm 0,01$ cm, wobei die Unterschiede zwischen den drei Expositionsgruppen bei maximal 0,0030 cm liegen. Die Mediane betragen 0,0497 cm (Fabrik), 0,0503 cm (Instandhaltung) und 0,0490 cm (Gewinnung). Es bestehen keine statistische Signifikanzunterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 17: Zusammenfassung der Deskriptionswerte aus der CIMT-Untersuchung (Mittelwert der drei Ebenen) für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Parameter	CIMT (Mittelwerte) [cm]		
	Fabrik	Grube – Instandhaltung	Grube - Gewinnung
Anzahl N	64	58	57
Mittelwert	0,0491	0,0521	0,0497
Standardabweichung	0,0109	0,0119	0,0122
Minimum	0,0287	0,0317	0,0320
1. Quartil	0,0410	0,0437	0,0400
Median	0,0497	0,0503	0,0490
3. Quartil	0,0562	0,0597	0,0550
Maximum	0,0870	0,0843	0,0900
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,6022		
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,2761		

Die Dicke der Arterienwand nimmt mit dem Alter zu. Werte größer 0,09 cm deuten bei Personen in einem Alter von bis zu 60 Jahren im Allgemeinen auf eine übermäßige Arterienverkalkung hin. Der Vergleich mit dem Schwellenwert (Abbildung 14) zeigt, dass keiner der untersuchten Studienteilnehmer diesen Schwellenwert überschreitet. Den dargestellten Daten zufolge gibt es keinerlei Hinweise auf expositionsbedingte pathologische Veränderungen an der Halsschlagader.

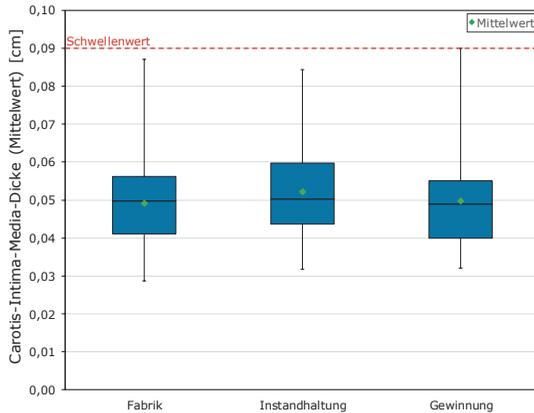


Abbildung 14: Dicke der *Tunica intima* und *Tunica media* jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Die Dicke der Carotis-Intima-Media ist ein chronischer Parameter und kann Hinweise auf langfristige Effekte der Exposition unter Tage liefern. Aus diesem Grund werden die erhobenen CIMT-Ergebnisse in Abhängigkeit der Beschäftigungsdauer betrachtet (Abbildung 15). Die Verteilung der erhobenen Daten für alle drei Expositionsgruppen über die Beschäftigungsdauer ist gleich verteilt. Darüber hinaus fällt auf, dass die Dicke der Intima-media mit steigender Beschäftigungsdauer ansteigt. Dies gilt insbesondere ab einer Zugehörigkeit von 25 Jahren, was jedoch plausibel ist, da die Intima-Media-Dicke mit dem Alter ansteigt.

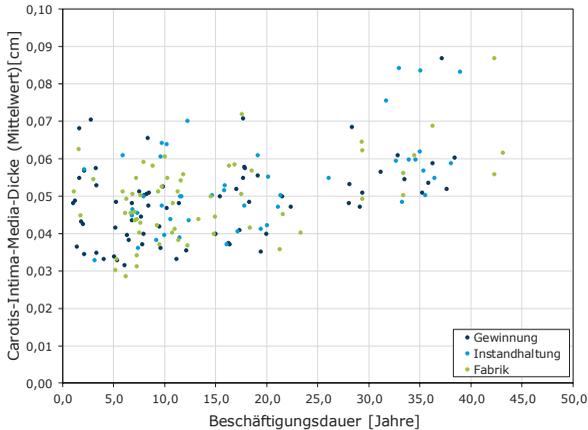


Abbildung 15: Mittlere Carotis-Intima-Media-Dicke in Abhängigkeit der Beschäftigungsdauer der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Rauchverhalten

Ein weiterer wichtiger Faktor, der das kardiovaskuläre Risiko erhöht, ist Tabakkonsum. Der Rauchstatus der Studienteilnehmer wurde im Vorabfragebogen abgefragt und anhand der Ergebnisse wie folgt eingruppiert.

- Raucher: Studienteilnehmer, die täglich rauchen.
- Nichtraucher: Studienteilnehmer, die nicht oder nur gelegentlich (< 5 Zigaretten pro Woche) rauchen.
- Ehemalige Raucher: Studienteilnehmer, die mit dem Rauchen aufgehört haben.

Die Auswertung hat ergeben, dass die Anteile an Rauchern und Nichtrauchern innerhalb der drei Gruppen vergleichbar sind (Tabelle 18). Der Rauchstatus wird bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen den medizinischen Ergebnissen und der personenbezogenen Exposition als Kovariable verwendet. Die Ergebnisse der Lungenfunktion und des NO in der Ausatemluft wurden zusätzlich nach Rauchstatus stratifiziert (Kapitel 8.5).

Tabelle 18: Zusammenfassung der Anzahl und des prozentualen Anteils an Rauchern, Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern für die exponierten Gruppen Instandhaltung und Gewinnung sowie der nicht-exponierten Gruppe Fabrik.

Rauchstatus	Fabrik		Grube – Instandhaltung		Grube - Gewinnung		Gesamt
	N	%	N	%	N	%	
Nichtraucher	110	45,3	101	50,3	342	43,0	553
Ehemalige Raucher	63	25,9	45	22,4	177	22,2	285
Raucher	70	28,8	55	27,4	277	34,8	402

8.4.2 Entzündung und Immunantwort

In diesem Kapitel stehen Entzündungs- und Immunparameter, welche ebenfalls in den Blutproben der Studienteilnehmer gemessen wurden, im Fokus. Für diesen Zweck werden die Resultate der folgenden Blutparameter herangezogen:

- C-reaktives Protein (CRP)
- Interleukin 6 (IL-6)
- Interleukin 8 (IL-8)
- Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α)
- Immunglobulin E (IgE)
- Neutrophile
- Myeloperoxidase (MPO)
- Clubzellprotein (CC16)

Betrachtung der Differenzwerte Nach-Vor-Schicht

Die Ergebnisse der durchgeführten Deskription sind in Tabelle 19 und Tabelle 21 aufgelistet. Im Folgenden werden sowohl die Unterschiede der beiden Schichtwerte (Nach-Vor) als auch der untersuchten Gruppen (Fabrik, Instandhaltung und Gewinnung) betrachtet.

Beim Vergleich der Mittelwerte der verschiedenen Blutparameter aus den Untersuchungen vor und nach der Schicht ist zu erkennen, dass für viele der Parameter (CRP, IL-6, IL-8, Neutrophile und IgE) keine oder geringe Unterschiede auftreten. Die Schichtdifferenzen liegen für diese Parameter nahe Null und weichen, mit Ausnahme der Gewinnungsgruppe für IL-6 und IL-8, maximal bis zu 2,9% von den Vor-Schicht-Werten nach unten ab. Die Differenzwerte sind dem Vorzeichen-Rang-Test zu Folge statistisch signifikant. Hierbei ist explizit darauf hinzuweisen, dass diese Effekte auch in der Fabrik auftreten. Im Hinblick auf die geringen Unterschiede zwischen den

Mittelwerten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um eine zufällige Signifikanz durch die hohe Anzahl an Datenpunkten handelt und keinen biologisch relevanten Effekt darstellt.

Für MPO hingegen sind die Schichtdifferenzen vergleichsweise hoch und liegen für den Mittelwert bei 29,3 ng/ml (Fabrik), 38,4 ng/ml (Instandhaltung) und 23,8 ng/ml (Gewinnung) (Tabelle 21). Die Mediane betragen 19,2 ng/ml (Fabrik), 32,9 ng/ml (Instandhaltung) und 16,4 ng/ml (Gewinnung). Dies entspricht einer Abweichung von 7-14% der Vor-Schichtwerte und weist auf eine Erhöhung des Blutwertes nach der Schicht hin. Der Unterschied der Vor- und Nach-Schicht-Resultate ist für Myeloperoxidase statistisch signifikant. Erhöhte Myeloperoxidase-Ergebnisse können auf Entzündungsreaktionen zurückzuführen sein (Schulz et al., 2018). Da Myeloperoxidase jedoch hauptsächlich in Neutrophilen exprimiert wird und für diese keine Auffälligkeiten ermittelt werden konnten, ist der Anstieg nach der Schicht nicht bedeutend.

Für CC16 weichen die Mittelwerte der Schichtdifferenzwerte mit -3,5 ng/ml bis 7,6 ng/ml von Null ab. Die Mediane hingegen liegen nahe Null und betragen 0,1 ng/ml (Fabrik), 1,5 ng/ml (Instandhaltung) und 0,0 ng/ml (Gewinnung). Der Unterschied der Vor- und Nach-Schicht-Resultate ist für CC16 statistisch nicht signifikant.

Für TNF- α sind die Vor-Schicht-Werte tendenziell höher als die Nach-Schicht-Werte. Während der Mittelwert der Differenzdaten bei -1,79 pg/ml bis -0,44 pg/ml liegt, beträgt der Median -0,30 pg/ml (Fabrik), -0,40 pg/ml (Instandhaltung) und -0,30 pg/ml (Gewinnung). Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant. Eine weitere Bewertung der biologischen Relevanz erfolgt in Kapitel 8.5.2.

Tabelle 19: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für CRP, IL-6, IL-8 und TNF- α im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte sowie der Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Parameter	CRP [mg/ml]			IL-6 [pg/ml]			IL-8 [pg/ml]			TNF- α [pg/ml]		
		Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor
Fabrik	Anzahl N	242	242	241	238	241	236	238	241	236	238	241	236
	Mittelwert	2,57	2,52	-0,05	2,09	2,03	-0,06	6,05	6,22	0,17	5,98	5,37	-0,65
	Standardabweichung	3,64	3,48	1,20	4,48	1,89	4,20	3,81	3,61	3,69	4,71	3,33	3,86
	Minimum	0,10	0,10	-7,20	0,75	0,75	58,80	2,50	2,50	23,00	2,00	2,00	-53,30
	1. Quartil	0,60	0,60	-0,20	0,75	0,75	0,00	2,50	2,50	-1,00	4,50	4,00	-1,35
	Median	1,30	1,30	0,00	0,75	1,60	0,00	6,00	6,00	0,00	5,50	5,40	-0,30
	3. Quartil	3,30	3,30	0,00	2,20	2,40	0,83	8,00	8,00	2,00	6,90	6,50	0,20
	Maximum	29,0 ₀	24,4 ₀	10,00	65,0 ₀	13,0 ₀	6,55	30,0 ₀	20,0 ₀	13,00	55,30	40,40	5,50
	p-Wert ¹³	0,0002			0,0329			0,2328			<0,0001		
Grube - Instandhaltung	Anzahl N	199	199	198	197	199	196	197	199	196	197	199	196
	Mittelwert	2,23	2,20	-0,03	1,80	1,80	0,02	6,23	6,14	-0,15	7,32	5,56	-1,79
	Standardabweichung	3,22	3,25	0,75	1,81	1,61	1,55	2,93	3,17	2,97	18,23	2,10	18,21
	Minimum	0,10	0,10	-4,60	0,75	0,75	-8,90	2,50	2,50	-9,50	2,00	2,00	254,50
	1. Quartil	0,60	0,60	-0,10	0,75	0,75	-0,35	2,50	2,50	-2,00	5,00	4,50	-1,35
	Median	1,20	1,10	0,00	0,75	0,75	0,00	6,00	6,00	0,00	6,10	5,60	-0,40
	3. Quartil	2,60	2,40	0,10	2,20	2,20	0,25	8,00	8,00	1,00	7,10	6,60	0,10
	Maximum	23,0 ₀	20,5 ₀	4,60	13,9 ₀	10,1 ₀	5,50	15,0 ₀	20,0 ₀	14,00	260,0 ₀	16,70	4,50
	p-Wert ¹⁴	0,0358			0,5444			0,3291			<0,0001		
Grube - Gewinnung	Anzahl N	794	794	789	792	792	785	791	792	784	792	792	785
	Mittelwert	2,22	2,22	-0,02	1,81	2,02	0,20	6,51	6,12	-0,39	6,63	6,20	-0,44
	Standardabweichung	3,65	3,54	1,07	2,11	2,30	1,80	3,51	3,26	2,98	17,92	15,31	2,93
	Minimum	0,10	0,10	11,20	0,75	0,75	16,60	2,50	2,50	17,00	2,00	2,00	-74,00
	1. Quartil	0,60	0,50	-0,10	0,75	0,75	-0,10	2,50	2,50	-2,00	4,90	4,70	-1,00
	Median	1,20	1,20	0,00	0,75	1,50	0,00	6,00	6,00	0,00	6,00	5,70	-0,30
	3. Quartil	2,40	2,40	0,10	2,20	2,50	0,90	8,00	8,00	1,00	7,10	6,80	0,30
	Maximum	41,5 ₀	42,1 ₀	15,60	33,5 ₀	37,5 ₀	19,70	27,0 ₀	27,0 ₀	11,00	507,0 ₀	433,0 ₀	7,50
	p-Wert ¹⁴	0,0008			<0,0001			0,0005			<0,0001		

¹³ p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test).

p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,077 4	0,064 3	0,0806	0,852 7	0,379 2	0,6453	0,011 5	0,941 9	0,0031	0,0045	0,0041	0,6299
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,679 4	0,744 0	0,7820	0,812 0	0,275 9	0,1205	0,622 7	0,946 7	0,7670	0,9782	0,5155	0,2326

Betrachtung der exponierten und nicht-exponierten Gruppen

Für eine einheitliche Gesamteinschätzung der Ergebnisse wurde auch für diese Biomarker der Kategorie *Entzündung und Immunantwort* eine visuelle Darstellung der Deskriptionsdaten gewählt. Diese werden im Folgenden auch für den Vergleich zwischen den Expositionsgruppen herangezogen.

Das CRP weist auch beim Vergleich der Expositionsgruppen kaum Unterschiede auf. Erst anhand der Daten der oberen Quartile sind Unterschiede zu erkennen (Abbildung 16). Die Ergebnisse der 3. Quartile für CRP sind bei den Studienteilnehmern unter Tage geringer (siehe Daten in Abbildung 16: Grube: 2,4-2,6 mg/ml; Fabrik: 3,3 mg/ml). Diese Tendenz spricht gegen eine Entzündungsreaktion bei erhöhter Exposition, da in diesem Fall erhöhte CRP-Werte zu erwarten wären (Sproston & Ashworth 2018). Darüber hinaus liegen über 90% der Daten der Studienteilnehmer der unter-Tage-Bereiche (Instandhaltung und Gewinnung) innerhalb des Referenzbereiches von 0,0-5,0 mg/l (Tabelle 20).

Für IL-6, IL-8, TNF- α und Neutrophile werden keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Expositionsgruppen beobachtet (Tabelle 19 und Tabelle 21). Der Anteil an Ergebnissen innerhalb des Referenzbereiches liegt für IL-6 (0,0-7,0 pg/ml) bei 96,6-97,9%, für IL-8 (0,0-62,0 pg/ml) bei 100%, für TNF- α (0,0-8,1 pg/ml) bei 87,8-91,7% und für die Neutrophilen (42,0-76,0%) bei 88,5-95,5%. Für TNF- α ist anzumerken, dass die Standardabweichung der Mittelwerte in den beiden exponierten Gruppen mit einem Faktor 2 und 3 besonders hoch ist (Tabelle 19).

Für Myeloperoxidase werden ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Expositionsgruppen beobachtet, allerdings nimmt für diesen Parameter der Anteil der Ergebnisse innerhalb des Referenzbereichs für die exponierten Gruppen ab. Für die Fabrik beträgt dieser Anteil 90,3% vor und 90,4% nach der Schicht, für die Instandhaltung 88,3% vor und 80,0% nach der Schicht und für die Gewinnung 86,5% vor sowie 83,8% nach der Schicht (Tabelle 22).

Die Resultate für IgE zeigen erhöhte Werte für die exponierten Gruppen der Grube, wenngleich diese Unterschiede nicht statistisch signifikant sind (Tabelle 21, Abbildung 19). Es liegen jeweils vor und nach der Schicht 72,3% und 72,7% (Fabrik), 70,9% und 70,4% (Instandhaltung) sowie 68,9% und 70,08% (Gewinnung) der Daten innerhalb des Referenzbereichs (Tabelle 22).

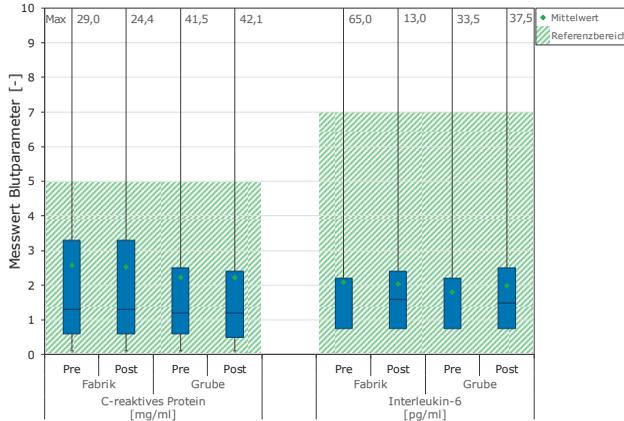


Abbildung 16: C-reaktives Protein (links) und Interleukin-6 (rechts) im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

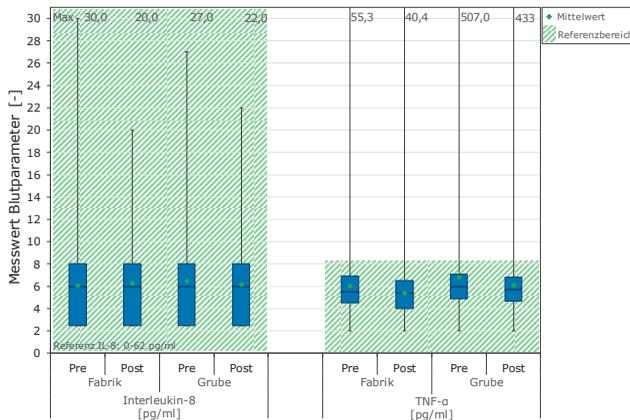


Abbildung 17: Interleukin 8 (links) und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (rechts) im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

Tabelle 20: Kategorielle Analyse der Biomarker: Zusammenfassung der prozentualen Menge an Studienteilnehmern, deren Ergebnisse für CRP, IL-6, IL-8 und TNF- α innerhalb des Referenzbereiches liegen. Statistische Signifikanz wurde anhand von McNemar-Tests (Vor- vs. Nach-Schicht) und Exakter Test nach Fisher (Standortabhängig) ermittelt.

Gruppe	Parameter	CRP [mg/ml]		IL-6 [pg/ml]		IL-8 [pg/ml]		TNF- α [pg/ml]	
		Vor	Nach	Vor	Nach	Vor	Nach	Vor	Nach
Fabrik	innerhalb des Referenzbereiches	88,43	88,43	96,64	97,93	100,0 0	100,0 0	88,66	91,70
	p-Wert (McNemar-Test)	1,0000		0,2568		N/A		0,0455	
Grube - Instandhaltung	innerhalb des Referenzbereiches	90,95	91,46	97,46	97,49	100,0 0	100,0 0	87,82	90,95
	p-Wert (McNemar-Test)	0,6547		1,0000		N/A		0,0707	
Grube - Gewinnung	innerhalb des Referenzbereiches	91,06	90,05	97,73	97,47	100,0 0	100,0 0	88,13	90,91
	p-Wert (McNemar-Test)	0,1573		0,8273		N/A		<0,0001	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher) Fabrik vs. Grube		0,2213	0,4035	0,358 9	0,818 6	N/A	N/A	0,911 0	0,801 4
p-Wert (Exakter Test nach Fisher) Gewinnung vs. Instandhaltung		1,0000	0,5944	0,793 2	1,000 0	N/A	N/A	0,902 5	1,000 0

Tabelle 21: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für IgE, Neutrophile, MPO und CC16 im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte sowie der Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Parameter	IgE [IU/ml]			Neutrophile [%]			MPO [ng/ml]			CC16 [ng/ml]		
		Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor
Fabrik	Anzahl N	242	242	241	234	237	228	237	239	234	241	241	239
	Mittelwert	134,7 2	130,99	-4,29	52,87	53,94	1,00	266,63	297,35	29,29	14,69	18,04	2,08
	Standardabweichung	319,7 3	314,08	19,23	9,42	8,03	9,47	170,81	261,94	184,76	19,30	29,87	20,04
	Minimum	0,50	0,50	-192,0	31,00	29,00	-24,00	71,00	104,90	-445,00	0,80	0,80	-112,70
	1. Quartil	15,00	15,00	-4,00	46,00	49,00	-6,00	182,90	206,00	-27,70	1,90	2,70	-6,10
	Median	42,50	41,50	-1,00	52,00	55,00	2,00	231,60	259,90	19,15	8,00	11,70	0,10
	3. Quartil	110,0 0	112,00	0,00	59,00	59,00	8,00	295,60	323,20	73,70	20,30	22,70	10,40
	Maximum	3430,00	3440,00	57,00	79,00	74,00	33,00	1912,00	3720,00	2534,00	151,70	347,00	124,50
	p-Wert ¹⁴	<0,0001			0,0443			<0,0001			0,0677		
Grube - Instandhaltung	Anzahl N	199	199	198	192	194	187	197	199	196	196	199	195
	Mittelwert	101,8 9	99,85	-2,98	52,08	54,09	1,98	266,97	307,38	38,40	45,12	55,00	7,61
	Standardabweichung	172,1 5	165,35	12,04	8,61	7,43	8,85	125,37	147,57	107,19	80,05	105,68	80,87
	Minimum	0,50	0,50	-110,0	33,00	37,00	-27,00	51,70	35,90	-292,20	0,80	0,80	-375,60
	1. Quartil	17,00	16,00	-3,00	46,00	49,00	-3,00	184,40	210,90	-21,35	3,35	6,00	-12,00
	Median	45,00	46,00	-1,00	51,50	54,00	4,00	243,30	278,80	32,85	15,95	18,60	1,50
	3. Quartil	122,0 0	118,00	0,00	57,50	59,00	8,00	325,10	356,90	88,75	51,50	50,50	13,90
	Maximum	1300,00	1300,00	34,00	76,00	76,00	20,00	1154,00	1140,00	533,70	500,00	500,00	480,70
	p-Wert ¹⁴	<0,0001			0,0004			<0,0001			0,2601		
Grube - Gewinnung	Anzahl N	794	794	789	780	778	762	792	791	785	793	793	787
	Mittelwert	163,3 8	158,32	-4,24	53,54	54,67	1,13	279,37	299,99	23,77	42,33	38,72	-3,53
	Standardabweichung	471,8 4	465,16	24,97	9,12	7,78	9,44	167,63	164,19	113,73	86,94	79,95	91,96
	Minimum	0,50	0,50	-500,0	27,00	32,00	-30,00	37,50	57,90	-615,30	0,80	0,80	-489,90
	1. Quartil	20,00	19,00	-4,00	48,00	49,00	-6,00	185,70	201,70	-30,80	3,60	3,20	-9,70
	Median	49,00	47,00	-1,00	53,00	55,00	2,00	246,90	260,40	16,40	12,70	12,60	0,00
	3. Quartil	130,0 0	125,00	0,00	60,00	60,00	8,00	329,65	349,60	75,50	39,20	34,50	8,50
	Maximum	7340,00	7220,00	170,00	82,00	78,00	27,00	2793,00	1520,00	778,10	530,00	500,00	499,20
	p-Wert ¹⁴	<0,0001			0,0002			<0,0001			0,3214		

p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,2174	0,2692	0,8188	0,5244	0,4887	0,7758	0,1284	0,3058	0,7776	<0,000 1	0,0011	0,1343
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. In- standhaltung	0,1589	0,2553	0,2309	0,0226	0,3393	0,1689	0,7243	0,0951	0,0562	0,1400	0,0010	0,0768

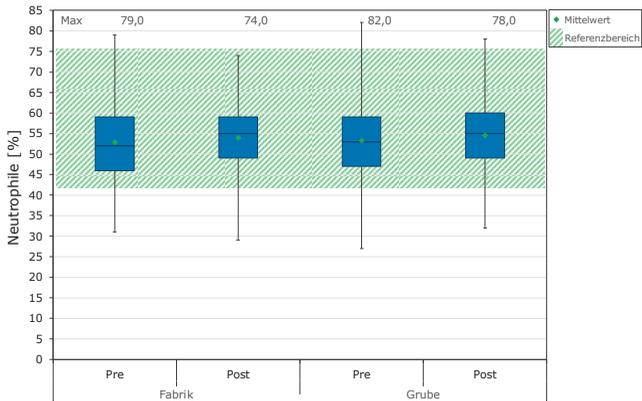


Abbildung 18: Neutrophile im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

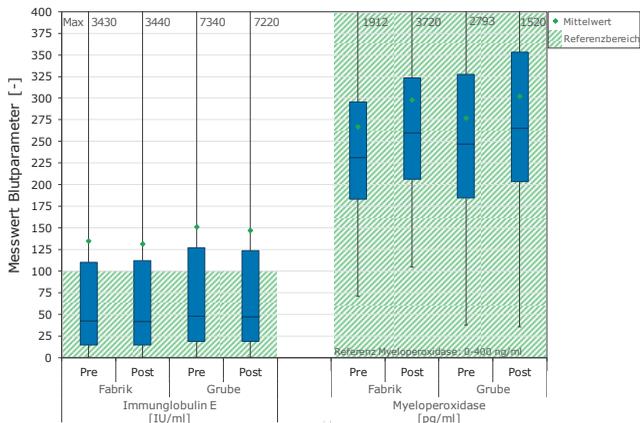


Abbildung 19: Immunglobulin E (links) und Myeloperoxidase (rechts) im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

Tabelle 22: Kategorielle Analyse der Biomarker: Zusammenfassung der prozentualen Menge an Studienteilnehmern, deren Ergebnisse für IgE, Neutrophile und MPO innerhalb des Referenzbereiches liegen. Statistische Signifikanz wurde anhand von McNemar-Tests (Vor- vs. Nach-Schicht) und Exakter Test nach Fisher (Standortabhängig) ermittelt.

Gruppe	Parameter	IgE [IU/ml]		Neutrophile [%]		MPO [ng/ml]	
		Vor	Nach	Vor	Nach	Vor	Nach
Fabrik	innerhalb des Referenzbereiches	72,31	72,73	88,79	91,14	90,30	90,38
	p-Wert (McNemar-Test)	0,3173		0,4795		1,0000	
Grube – Instandhaltung	innerhalb des Referenzbereiches	70,85	70,35	88,54	95,36	88,32	79,90
	p-Wert (McNemar-Test)	1,0000		0,0093		0,0035	
Grube-Gewinnung	innerhalb des Referenzbereiches	68,89	70,03	90,82	95,47	86,49	83,82
	p-Wert (McNemar-Test)	0,0196		0,0001		0,0263	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher) Fabrik vs. Grube		0.3903	0,4326	0,4648	0,0149	0,1567	0,0039
p-Wert (Exakter Test nach Fisher) Gewinnung vs. Instandhaltung		0.6074	1,0000	0,3401	1,0000	0,5566	0,2048

Die Mediane des CC16 sind sowohl vor als auch nach der Schicht für die exponierte Gruppe (12,6-18,6 ng/ml; Tabelle 21) deutlich höher als für die nicht-exponierte Gruppe (8,0-11,7 ng/ml) (vgl. auch Abbildung 20) deutlich. Mehrere Studien beschreiben, dass erniedrigte CC16-Werte auf das Rauchen zurück zu führen sind (Dell'Omo et al 2000, Backé et al. 2004). Wie bereits in Kapitel 8.4.1 beschrieben, ist der Raucheranteil in allen drei Expositionsgruppen vergleichbar hoch. Daher ist der Rauchstatus als Begründung erniedrigter CC16-Werte in diesem Fall nicht bedeutend. Darüber hinaus sind für das CC16, genau wie für das TNF- α , die Standardabweichungen in den beiden exponierten Gruppen mit einem Faktor von 2 besonders hoch.

Für CC16 wird angenommen, dass auch die Dauer der Beschäftigung einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben könnte. Bei der Betrachtung der CC16-Daten über die Beschäftigungsdauer der Studienteilnehmer ist zum einen zu erkennen, dass die Datenpunkte für alle drei Expositionsgruppen gleich verteilt sind (Abbildung 21). Zum anderen können bei dieser Betrachtung keine Einflüsse durch Langzeitexposition auf den CC16-Marker festgestellt werden.

Im Vergleich der Expositionsgruppen miteinander sind lediglich für IL-8 (Nach-Vor-Schicht), TNF- α und CC16 (Vor-, Nach-Schicht) die Ergebnisse statistisch signifikant. Bis auf CC16 nach der Schicht gilt dies nur für den Vergleich der Fabrik mit der Grube-gesamt.

Insgesamt zeigen Myeloperoxidase und CC16 sowohl bei den Schichtdifferenzen als auch im Vergleich der Expositionsgruppen Tendenzen, die auf eine mögliche Entzündungsreaktion schließen lassen könnten. Darüber hinaus zeigt IgE dies auch im Vergleich der exponierten Gruppen. Aufschluss über einen möglichen Zusammenhang dieser biologischen Tendenzen mit der Exposition unter Tage kann die Betrachtung der Biomarker mit den personenbezogenen Expositionsdaten liefern (Kapitel 8.5).

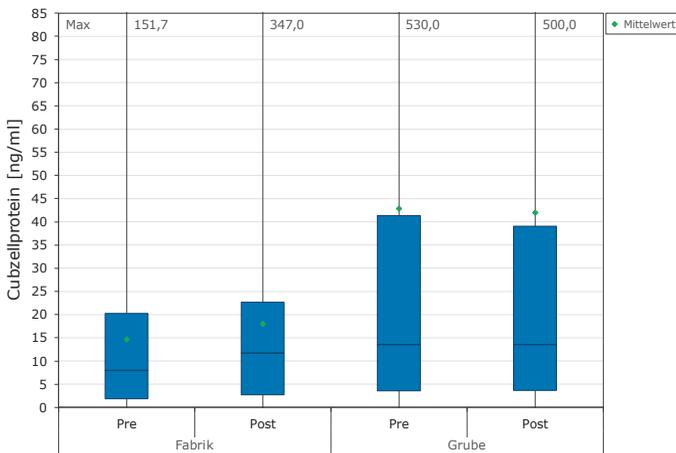


Abbildung 20: Clubzellproteins im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

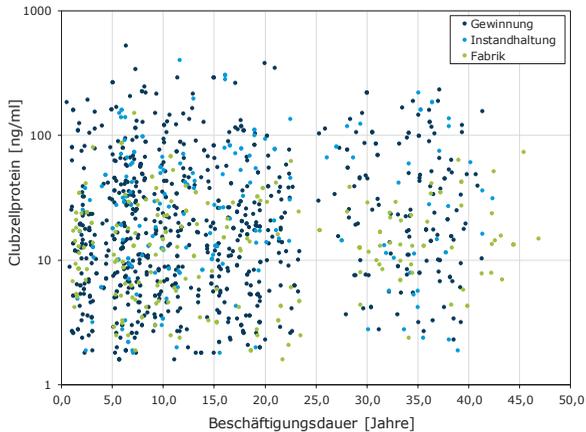


Abbildung 21: Clubzellprotein, vor der Schicht gemessen, in Abhängigkeit der Beschäftigungsdauer der Studienteilnehmer für die Gruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

NO in der Ausatemluft

Ein weiterer Entzündungsparameter ist der Stickstoff in der Ausatemluft, welcher mittels FeNO-Messung bestimmt werden kann. Mit diesem Parameter können bei Vorliegen erhöhter Werte Atemwegsentzündungen nachgewiesen werden (Dweik et al. 2011).

Die Mittelwerte der erhobenen FeNO-Daten vor der Schicht liegen für die nicht-exponierte Gruppe bei $15,8 \pm 12,2$ ppb, für die Instandhaltung bei $17,6 \pm 11,9$ ppb und die Gewinnung bei $15,7 \pm 12,4$ ppb (Tabelle 23). Die Mittelwerte der Schichtdifferenzen aller drei Gruppen liegen mit $-1,32$ bis $-1,0$ ppb nahe Null, ebenso wie die Mediane mit jeweils $-1,0$ ppb.

Diese Daten zeigen, dass keine oder nur geringe Unterschiede zwischen den FeNO-Werten vor und nach der Schicht sowie zwischen den drei Expositionsgruppen auftreten. Anhand der negativen Schichtdifferenzen ist darüber hinaus zu erkennen, dass die Menge an Stickstoff in der ausgeatmeten Luft nach der Exposition am Arbeitsplatz geringer ist. Dementsprechend kann eine Atemwegsentzündung der Studienteilnehmer ausgeschlossen werden.

Wenngleich die Schichtdifferenzen im Mittel nahe Null sind, so sind die Unterschiede der Vor- und Nach-Schicht-Werte für alle drei Expositionsgruppen dennoch statistisch signifikant und die Unterschiede in den Gruppen

für die FeNO-Werte vor und nach der Schicht der Instandhaltung statistisch signifikant höher als die der Gewinnung.

Der Großteil der FeNO-Werte liegt unterhalb des Referenzbereichs von 25 ppb (Abbildung 22), demnach ist eine Entzündung unwahrscheinlich (Dweik et al. 2011).

Tabelle 23: Zusammenfassung der Deskriptionswerte aus der FeNO-Messung im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte sowie der Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Parameter	FeNO [ppb]		
		Vor	Nach	Nach-Vor
Fabrik	Anzahl N	243	241	241
	Mittelwert	15,78	14,46	-1,32
	Standardabweichung	12,15	10,88	5,15
	Minimum	5,00	5,00	-24,00
	1. Quartil	8,00	7,00	-3,00
	Median	13,00	12,00	-1,00
	3. Quartil	19,00	17,00	1,00
	Maximum	83,00	75,00	25,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	<0,0001		
Grube - Instandhaltung	Anzahl N	201	200	199
	Mittelwert	17,63	16,81	-1,03
	Standardabweichung	11,87	12,63	4,54
	Minimum	5,00	5,00	-17,00
	1. Quartil	10,00	9,00	-3,00
	Median	14,00	13,50	-1,00
	3. Quartil	22,00	21,00	1,00
	Maximum	99,00	112,00	25,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	<0,0001		
Grube - Gewinnung	Anzahl N	798	795	792
	Mittelwert	15,67	14,72	-1,00
	Standardabweichung	12,39	12,00	5,31
	Minimum	5,00	5,00	-26,00
	1. Quartil	8,00	8,00	-3,00
	Median	12,50	12,00	-1,00
	3. Quartil	19,00	18,00	1,00
	Maximum	158,00	139,00	68,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	<0,0001		
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,4857	0,4035	0,7028	
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,0017	0,0028	0,9205	

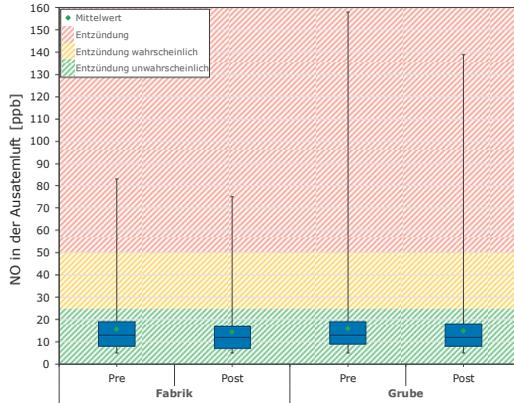


Abbildung 22: NO in der Ausatemluft (FeNO) im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

Wie bereits in Kapitel 8.4.1 aufgeführt sind in jeder der Expositionsgruppen Raucher und ehemalige Raucher vertreten. Da der Rauchstatus einen Einfluss auf die Lungenfunktion und somit auch auf das Ergebnis der FeNO-Messung haben könnte, wurden diese Ergebnisse auch nach Rauchstatus stratifiziert (Tabelle 24). Die Mediane der Differenz der Vor- und Nach-Schichtwerte sind für alle drei Expositionsgruppen sowohl für die Raucher, die Nichtraucher als auch die ehemaligen Raucher gleich und betragen - 1,0 ppb. Lediglich innerhalb der Instandhaltung beträgt der Median für die Raucher 0,0 ppb. Die Mittelwerte der FeNO-Schichtdifferenzen der jeweiligen Gruppen sind zwar größer als bei den Medianen, allerdings sind hierfür keinerlei Tendenzen zu erkennen. Auch für die stratifizierten Daten sind die Ergebnisse vor der Schicht statistisch signifikant größer als nach der Schicht, dies gilt für alle Gruppen und Rauchstatus außer die ehemaligen Raucher in der Instandhaltung.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Deskriptionswerte (Differenz der Schichtwerte; Nach-Vor) aus der FeNO-Messung jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube), stratifiziert nach Rauchstatus.

Gruppe	Parameter	FeNO [ppb]		
		Nach-Vor		
		<i>Nichtraucher</i>	<i>Ehemalige Raucher</i>	<i>Raucher</i>
Fabrik	Anzahl N	109	62	70
	Mittelwert	-1,28	-2,03	-0,76
	Standardabweichung	3,95	7,10	4,72
	Median	-1,00	-1,00	-1,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	0,0012	0,0166	0,0183
Grube – Instandhaltung	Anzahl N	99	45	54
	Mittelwert	-1,64	0,31	-1,04
	Standardabweichung	4,17	6,13	3,35
	Median	-1,00	-1,00	0,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	<0,0001	0,8678	0,0271
Grube – Gewinnung	Anzahl N	337	176	274
	Mittelwert	-0,80	-1,23	-1,10
	Standardabweichung	4,72	5,36	5,97
	Median	-1,00	-1,00	-1,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)	0,0008	<0,0001	0,0025
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,6556	0,7188	0,8349
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,0893	0,0984	0,6436

Für die Berücksichtigung möglicher Einflüsse durch Langzeitexposition auf die FeNO-Ergebnisse wurden auch hier die Ergebnisse gegenüber der Beschäftigungsdauer der Studienteilnehmer aufgetragen (Abbildung 23). Aus dieser Betrachtung geht jedoch keine Abhängigkeit erhöhter FeNO-Werte mit der Beschäftigungsdauer einher, die Verteilung für die drei Expositionsgruppen über die Beschäftigungsjahre ist gleichmäßig.

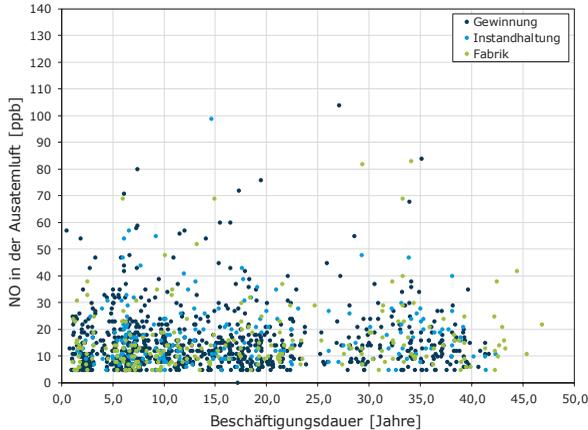


Abbildung 23: NO in der Ausatemluft, vor der Schicht gemessen, in Abhängigkeit der Beschäftigungsdauer der Studienteilnehmer für die Gruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Anhand der FeNO-Daten gibt es keine Hinweise auf mögliche Atemwegs-entzündungen der Studienteilnehmer.

8.4.3 Atemwegsparmeter (Lungenfunktion)

In dem vorliegenden Kapitel werden die Daten aus der Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie hinsichtlich Atemwegserkrankungen geprüft. Hierfür werden die als Schlüsselparmeter definierten Marker FEV1 (Einsekundenkapazität), FVC (forcierte Vitalkapazität) und FEV1/FVC (Tiffeneau-Index) herangezogen.

Die Ergebnisse der durchgeführten Deskription sind in Tabelle 25 aufgelistet. Im Folgenden liegt bei der Betrachtung der Deskription die Analyse der Vor-Schicht-Werte im Fokus, da die genannten Lungenfunktionsparameter chronische Effekte abbilden. Darüber hinaus werden Unterschiede der untersuchten Gruppen (Fabrik, Instandhaltung, Gewinnung) betrachtet.

Für die Deskription wurden die Messwerte im Verhältnis der Sollwerte (Mess-/Sollwert) herangezogen, um so eine direkte Einschätzung der Ergebnisse im Vergleich zu den Referenzwerten durchführen zu können. Die hier verwendeten Referenzwerte beruhen auf den GLI-Sollwerten, die 2012 von der Global Lung Initiative veröffentlicht wurden und auf qualitätskontrollierten Messungen in verschiedenen Ländern basieren (Quanjer et al. 2012).

Sowohl die Mittelwerte als auch die Mediane der Lungenfunktions-Parameter der drei Expositionsgruppen vor der Schicht sind vergleichbar. Für FVC% betragen die Mediane für die nicht-exponierte Gruppe 96,0% und für die beiden exponierten Gruppen der Instandhaltung und Gewinnung jeweils 98,0%. Für FEV1% liegen die Mediane bei 94,0% (Fabrik), 95,0% (Instandhaltung) und 94% (Gewinnung). Die Mittelwerte liegen bei $97,3 \pm 11,2\%$ bis $98,1 \pm 10,9\%$ für FVC% und $93,8 \pm 11,1\%$ bis $94,7 \pm 12,3\%$ für FEV1%. Für die genannten Ergebnisse wurde keine statistische Signifikanz beobachtet. Die Schichtdifferenzen aller Expositionsgruppen lagen bei Null oder nahe Null.

Auch wenn die Verwendung der normierten Parameter bereits eine Einschätzung über das Verhältnis der erhaltenen Untersuchungsergebnisse zu den Referenzwerten liefert, wurden die absoluten Daten von FEV1 und FVC graphisch aufgetragen und der verwendete GLI-Sollwert-Bereich eingetragen (Abbildung 24).

Wie bereits bei den Ergebnissen der FeNO-Untersuchung hat auch bei der Lungenfunktionsuntersuchung mittels Spirometrie der Rauchstatus der Studienteilnehmer einen Einfluss auf die Resultate, da Raucher eine verminderte Lungenfunktion aufweisen. Aus diesem Grund wurden die deskriptiven Analysen zusätzlich nach Rauchstatus stratifiziert (Tabelle 26).

Es ist zu erkennen, dass sowohl FEV1% als auch der Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) für Raucher geringere Werte ergeben als für Nichtraucher. Dies gilt für die nicht-exponierte und die exponierten Gruppen. Für die Raucher liegt FEV1% bei 91,0-94,0% und für die Nichtraucher bei 94,0-99,5%. Für die Resultate der ehemaligen Raucher ist keine Tendenz zu erkennen, da diese teilweise höher und niedriger als bei den Nichtrauchern liegen.

Die Stratifizierung nach Rauchstatus kann außerdem als Qualitätskontrolle dienen. Aufgrund der durchweg geringeren Ergebnisse für Raucher kann geschlussfolgert werden, dass die Durchführung der Spirometrie mit einer konstanten Qualität erfolgt ist.

Darüber hinaus deuten die Lungenfunktionsdaten für alle Rauchergruppen, auch die der täglichen Raucher, nicht auf aktuelle Atemwegsstörungen hin.

Tabelle 25: Zusammenfassung der Deskriptionswerte aus der Lungenfunktionsuntersuchung im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte sowie der Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Parameter	FVC (Mess-/Sollwert) [%]			FEV1 (Mess-/Sollwert) [%]			FEV1/FVC (Mess-/Sollwert) [%]		
		Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor	Vor	Nach	Nach-Vor
Fabrik	Anzahl N	236	236	236	236	236	236	236	236	236
	Mittelwert	97,31	96,77	-0,54	94,53	94,10	-0,43	95,16	95,30	0,14
	Standardabweichung	11,19	11,09	5,20	12,93	12,73	5,62	8,05	7,47	3,68
	Minimum	62,00	69,00	-31,00	41,00	47,00	-43,00	60,00	66,00	-20,00
	1. Quartil	89,06	89,00	-3,00	87,00	86,00	-3,00	92,00	92,00	-2,00
	Median	96,00	96,00	-1,00	94,00	93,50	-1,00	96,00	96,00	0,00
	3. Quartil	104,00	104,00	2,00	103,50	102,50	2,00	101,00	100,50	2,00
	Maximum	134,00	132,00	26,00	134,00	134,00	26,00	112,00	109,00	16,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)			0,0056			0,1339			0,5211
Grube - Instandhaltung	Anzahl N	184	184	184	184	184	184	184	184	184
	Mittelwert	98,13	98,14	0,01	94,68	95,07	0,39	95,00	95,36	0,36
	Standardabweichung	10,89	11,03	5,96	12,31	12,15	5,61	7,05	7,18	2,99
	Minimum	69,00	58,00	-43,00	56,00	50,00	-37,00	75,00	75,00	-10,00
	1. Quartil	91,00	91,00	-2,00	87,00	87,00	-2,00	91,00	90,00	-2,00
	Median	98,00	98,00	0,00	95,00	95,00	0,00	96,00	97,00	0,00
	3. Quartil	105,50	106,00	2,00	103,00	103,00	3,00	100,00	100,00	2,00
	Maximum	126,00	128,00	25,00	124,00	122,00	32,00	109,00	110,00	12,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)			0,7201			0,1360			0,2412
Grube - Gewinnung	Anzahl N	721	721	721	721	721	721	721	720	720
	Mittelwert	97,73	97,66	-0,07	93,77	93,92	0,15	94,41	94,53	0,13
	Standardabweichung	10,06	9,99	4,16	11,07	11,17	5,09	7,32	7,46	4,33
	Minimum	58,00	43,00	-36,00	47,00	37,00	-38,00	46,00	39,00	-43,00
	1. Quartil	91,00	91,00	-2,00	86,00	87,00	-2,00	90,00	90,00	-2,00
	Median	98,00	97,16	0,00	94,00	94,00	0,00	95,00	95,00	0,00
	3. Quartil	104,00	105,00	2,00	101,00	102,00	3,00	100,00	99,00	2,00
	Maximum	129,00	124,00	21,00	125,00	125,00	27,00	117,00	112,00	24,00
	p-Wert (Vorzeichen-Rang-Test)			0,2289			0,6201			0,3230
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,3776	0,0548	0,0191	0,4980	0,6475	0,0437	0,0822	0,1483	0,8138	
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,6826	0,4526	0,8274	0,2498	0,2015	0,3248	0,2481	0,0804	0,5436	

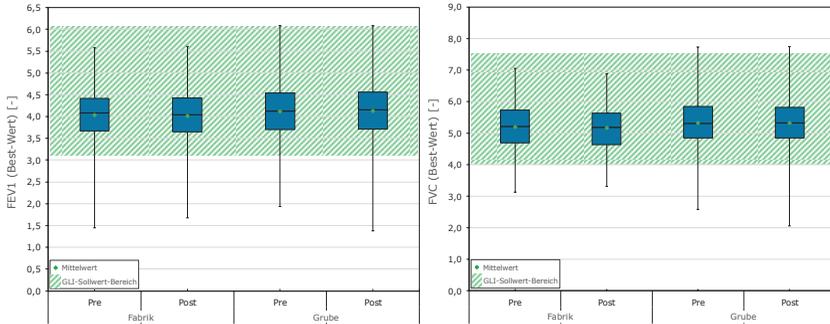


Abbildung 24: FEV1 (links) und FVC (rechts) im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

Tabelle 26: Zusammenfassung der Deskriptionswerte (Vor-Schicht-Werte) aus der Lungenfunktionsuntersuchung jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube), sowie stratifiziert nach Rauchstatus.

Gruppe	Parameter	FEV1 (Mess-/Sollwert) [%]			FEV1/FVC (Mess-/Sollwert) [%]		
		Vor-Schicht			Vor-Schicht		
		Nichtraucher	Ehemalige Raucher	Raucher	Nichtraucher	Ehemalige Raucher	Raucher
Fabrik	Anzahl N	106	62	68	106	62	68
	Mittelwert	94,89	97,99	90,82	95,56	96,56	93,26
	Standardabweichung	12,18	14,37	11,85	7,47	7,92	8,76
	Median	94,00	99,00	91,00	96,00	98,00	94,00
Grube – Instandhaltung	Anzahl N	96	41	46	96	41	46
	Mittelwert	97,18	90,79	93,08	96,16	94,75	92,80
	Standardabweichung	12,84	11,68	10,74	7,09	7,40	6,26
	Median	99,50	93,00	94,00	97,00	96,53	93,50
Grube – Gewinnung	Anzahl N	316	161	239	316	161	239
	Mittelwert	94,98	93,33	92,29	95,18	94,04	93,65
	Standardabweichung	11,28	11,03	10,62	7,51	6,58	7,47
	Median	96,00	93,00	92,00	96,00	94,00	95,00
	p-Wert (WT) Fabrik vs. Grube	0,6942	0,0053	0,4250	0,8837	0,0030	0,9026
	p-Wert (WT) Gewinnung vs. Instandhaltung	0,0515	0,2973	0,6519	0,1329	0,4493	0,3059

Für die Berücksichtigung möglicher Einflüsse von Langzeitexposition auf die Lungenfunktion der Studienteilnehmer wurden auch hier die Ergebnisse gegen ihre Beschäftigungsdauer aufgetragen (Abbildung 25). Sowohl bei der Betrachtung von FEV1% als auch von FEV1/FVC (Tiffeneau-Index) sind keine Unterschiede der Daten zwischen Fabrik, Instandhaltung und Gewinnung zu erkennen. Die Datenpunkte liegen zum größten Teil nahe 100%. Während 95% dieser Datenpunkte für FEV1% zwischen 70% und 115% liegen, liegen die Datenpunkte des Tiffeneau-Index dichter zusammen bei 80-108% (ebenfalls 95% der Daten). Lediglich vereinzelte Datenpunkte liegen außerhalb von diesem Bereich wie beispielsweise bei FEV1%=40-50% oder FEV1/FVC=45%.

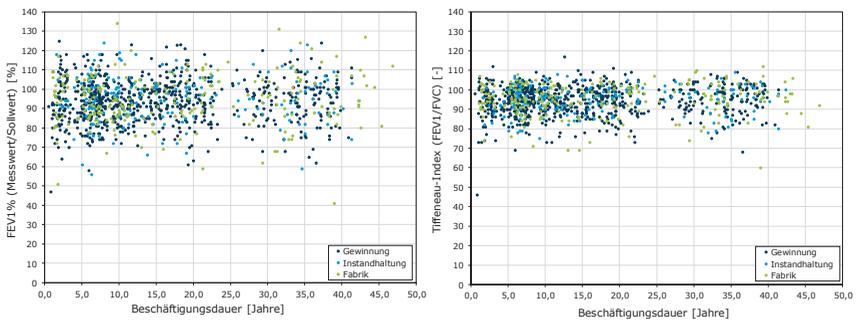


Abbildung 25: FEV1% (links) und FEV1/FVC (rechts), jeweils vor der Schicht gemessen, in Abhängigkeit der Beschäftigungsdauer der Studienteilnehmer für die Gruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Schließlich kann anhand der vorliegenden Daten der Atemwegsparameter gesagt werden, dass zum einen keine Unterschiede in der Lungenfunktion zwischen der Kontrollgruppe und den exponierten Gruppen unter Tage vorliegen und es auch keinen Hinweis auf chronische Effekte gibt. Zusätzliche Auswertungen finden sich unter „Weitere Daten“ (Abbildung 46, Tabelle 49).

8.5 Analyse von Expositions-Biomarker-Zusammenhängen

Das vorliegende Kapitel behandelt die Zusammenhänge zwischen den zuvor dargestellten Ergebnissen der erhobenen Biomarker und der personenbezogenen Exposition gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME und A-Staub. Hierfür wurden Quintile über die jeweilige Exposition der Gesamtpopulation beider Standorte unter Tage (Instandhaltung und Gewinnung) gebildet. Die Grenzen der Quintile sind in Tabelle 27 aufgeführt.

Tabelle 27: Quintile der Exposition gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME und A-Staub der exponierten Gruppe: Auflistung der Quintilsgrenzen.

Exposition	Einheit	Minimum	20. Perzentil	40. Perzentil	60. Perzentil	80. Perzentil	Maximum
CO (8h-Mittelwert)	[ppm]	0,000	0,576	1,499	2,810	4,725	14,490
NO (8h-Mittelwert)	[ppm]	0,000	0,411	0,741	1,190	1,810	7,270
NO ₂ (8h-Mittelwert)	[ppm]	0,000	0,086	0,210	0,340	0,673	2,370
EC-DME	[mg/m ³]	0,010	0,023	0,039	0,059	0,092	0,339
A-Staub	[mg/m ³]	0,015	0,188	0,600	0,970	1,465	18,770

Für die Erörterung dieser Zusammenhänge wurden Streudiagramme erstellt, in denen die Ergebnisse der Biomarker über die Exposition des jeweiligen Studienteilnehmers dargestellt werden.

Darüber hinaus erfolgte eine nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA dieser Zusammenhänge adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchverhalten. Informationen über die statistische Signifikanz der Mittelwertunterschiede geben die p-Werte der ANCOVA, welche für alle Biomarker für die Gruppe der gesamten Grube durchgeführt wurde. Hierfür wird $p < 0,05$ als Grenzwert für die statistische Signifikanz gesetzt. Für eine Auswahl der Biomarker erfolgte die ANCOVA auch getrennt für Instandhaltung und Gewinnung.

Schließlich wurden innerhalb der Expositionsquintile Mediane der Biomarker gebildet und diese anschließend gegen die Mediane der Expositionsdaten graphisch dargestellt.

Die graphischen Darstellungen der Streu- und Mediendiagramme beschränken sich auf eine Darstellung der Biomarker gegenüber der Exposition von NO₂ oder EC-DME.

Sowohl für die graphischen Darstellungen als auch für die verschiedenen ANCOVA wurden für die Akutparameter die Differenz der Nach- und Vor-Schichtwerte und für die chronischen Parameter die Vor-Schicht-Werte verwendet.

8.5.1 Kardiovaskuläre Parameter

In diesem Kapitel werden die Zusammenhänge der Parameter der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), Thrombozyten, Thromboplastinzeit (TPZ) sowie die Dicke der Halsschlagader (CIMT) mit der personenbezogenen Exposition dargestellt. Diese Analyse wurde bezüglich der graphischen Darstellung auf die Exposition gegenüber NO_2 und EC-DME beschränkt, da die Tendenzen für alle Gefahrstoff-Expositionen vergleichbar sind.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombozyten, Thromboplastinzeit (TPZ)

Die Streudiagramme zeigen den Zusammenhang der Daten für PTT mit der Exposition der Studienteilnehmer gegenüber EC-DME (Abbildung 26). Die Auftragung der PTT gegenüber NO_2 befindet sich in Abbildung 47.

Wie bereits in Kapitel 8.4.1 beschrieben, liegen die PTT-Differenzen nahe Null (vgl. Abbildung 26). Die Datenpunkte für diesen Parameter liegen bei einer EC-DME-Exposition oberhalb des AGW in dem gleichen Größenbereich wie unterhalb des AGW. Für PTT liegen die Mediane der Schichtdifferenzen bei 0,0 s. Es gibt einzelne Datenpunkte, die verstärkt vom Nullpunkt abweichen und somit auf eine Veränderung nach der Schicht der Studienteilnehmer deuten, diese betreffen jedoch die Studienteilnehmer der Fabrik und Instandhaltung. Für NO_2 liegen diese Daten unterhalb des AGW, für EC-DME hingegen liegt einer dieser Ausreißer mit 0,08 mg/m^3 knapp über dem AGW von 0,05 mg/m^3 .

Die p-Werte der ANCOVA deuten für die Assoziation mit EC-DME an, dass eine statistische Signifikanz in den Subgruppen bestehen könnte ($p=0,0523$; Tabelle 28). Die nähere ANCOVA-Betrachtung der beiden Subgruppen Instandhaltung und Gewinnung zeigt, dass nur für die Instandhaltung der höhere Wert des 3. Quintils verglichen mit dem des 5. Quintils statistisch signifikant ist (Tabelle 29).

Da für PTT mit EC-DME die p-Werte in der Gruppe der Instandhaltung $<0,05$ sind, wurde dementsprechend auch die Darstellung der Mediane für diese Gruppe gewählt (Abbildung 26). Bei der Betrachtung der Mediane von PTT gegen die Exposition von EC-DME ist eine Abweichung in genau dem Bereich zwischen dem 3. und 5. Quintil zu erkennen. Dennoch ist

diese Abweichung unter Berücksichtigung der Größenordnung von PTT als vernachlässigbar einzustufen. Darüber hinaus sind keine Tendenzen zu erkennen.

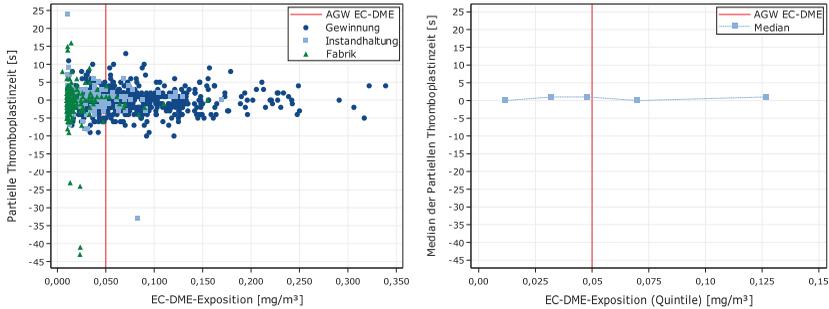


Abbildung 26: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für die Partielle Thromboplastinzeit gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

Tabelle 28: Nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA: p-Werte der Differenz aus den Schichtwerten (Nach-Vor) für PTT und Thrombozyten (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME und A-Staub für die exponierte Gruppe Grube - Gesamt (Instandhaltung und Gewinnung).

Exposition	Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor)	
	PTT	Thrombozyten
CO (8h-Mittelwert)	0,3514	0,4414
NO (8h-Mittelwert)	0,3801	0,6564
NO ₂ (8h-Mittelwert)	0,2310	0,0963
EC-DME	0,0523	0,4641
A-Staub	0,4698	0,2288

Tabelle 29: Nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA der Differenz aus den Schichtwerten (Nach-Vor) für PTT und Thrombozyten (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber NO₂ und EC-DME für die Gruppen Grube – Gesamt, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Exposition	Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor)			
		PTT		Thrombozyten	
		N	p-Wert	N	p-Wert
Grube – Gesamt	NO ₂ (8h-Mittelwert)	945	0,2310	944	0,0963
	EC-DME	944	0,0523	944	0,4641
Grube – Instandhaltung	NO ₂ (8h-Mittelwert)	192	0,4888	187	0,3870
	EC-DME	190	0,3184	185	0,8226
Grube – Gewinnung	NO ₂ (8h-Mittelwert)	753	0,2752	757	0,2984
	EC-DME	754	0,0485 ^a	759	0,4467

^a $3 > 5$; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane innerhalb des 3. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 5. Quintils.

Die Anzahl der Thrombozyten ist im Folgenden als Streudiagramm gegenüber der NO₂-Exposition dargestellt (Abbildung 27). Die Darstellung gegenüber EC-DME befindet sich im Abbildung 48. Analog zu den Daten in Kapitel 8.4.1 sind in den Streudiagrammen Abweichungen der Schichtdifferenzen vom Nullpunkt zu erkennen ($\sim -50-75 \frac{1}{n_i}$). Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass die Streuung der Datenpunkte in dem Bereich der Expositionen oberhalb des jeweiligen AGW wesentlich geringer ist als für geringe Expositionen $<0,5 \text{ ppm (NO}_2\text{)}$ und $<0,05 \text{ mg/m}^3 \text{ (EC-DME)}$. Dementsprechend kann eine Erhöhung der Thrombozyten aufgrund expositionsbedingter Entzündungsreaktionen oder Erhöhung des kardiovaskulären Risikos ausgeschlossen werden. Dies wird darüber hinaus durch die nicht statistisch signifikante Assoziation (ANCOVA) und den konstanten Verlauf der Mediane in Abhängigkeit von der Exposition bestätigt.

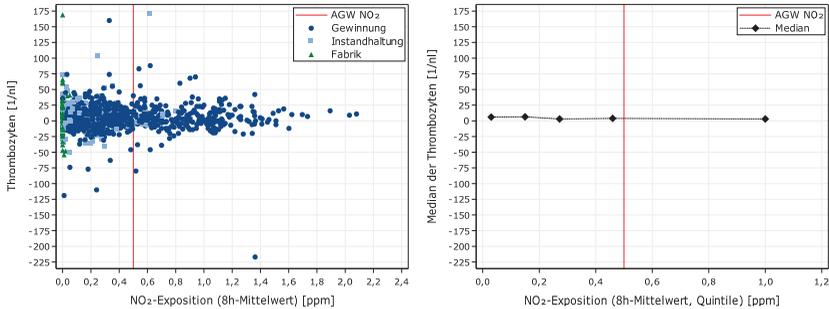


Abbildung 27: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für die Thrombozyten gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

Die Streudiagramme der TPZ gegenüber NO₂ (Abbildung 28) und EC-DME (Abbildung 49) weisen ein vergleichbares Bild auf. Größere Abweichungen sind für geringere Expositionsdaten zu erkennen, während die Streuung der TPZ-Ergebnisse für hohe Expositionen reduziert ist. Abweichungen vom Nullpunkt können dementsprechend nicht mit der erhobenen personenbezogenen Exposition in Zusammenhang gesetzt werden. Dies ist auch an den Median-Diagrammen zu erkennen, da hier die Mediane konstant um TPZ=0% verlaufen.

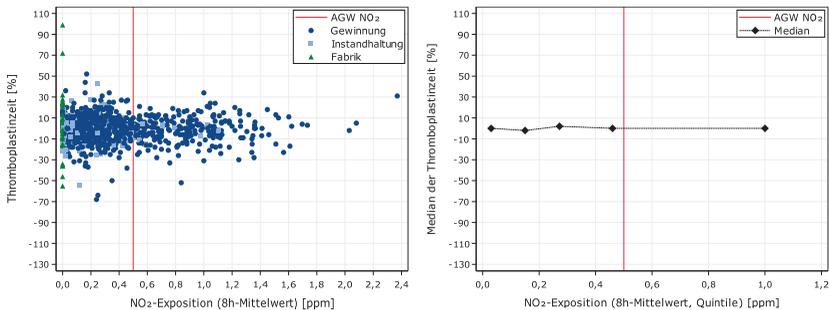


Abbildung 28: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für die Thromboplastinzeit gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

Systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT)

Für die Betrachtung der Zusammenhänge des Blutdrucks mit der Exposition wurde auf die Erstellung von Streu- und Mediendiagrammen verzichtet, da bereits die Deskriptionsdaten unauffällig waren. Die ANCOVA ergab

keinen statistisch signifikanten Zusammenhang des Blutdrucks mit den Expositionsdaten (Tabelle 30).

Tabelle 30: Nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA: p-Werte für CIMT und die Differenz aus den Schichtwerten (Nach-Vor) für den systolischen sowie diastolischen Blutdruck (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME und A-Staub für die exponierte Grube - Gesamt (Instandhaltung und Gewinnung).

Exposition	Einmalige Untersuchung	Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor)	
		CIMT (Mittelwert)	Systolischer Blutdruck
CO (8h-Mittelwert)	0,3978	0,0348	0,7501
NO (8h-Mittelwert)	0,1870	0,3619	0,6067
NO ₂ (8h-Mittelwert)	0,8143	0,6310	0,5818
EC-DME	0,7850	0,3006	0,9513
A-Staub	0,9263	0,5348	0,5952

Auch wenn für CIMT aufgrund der schichtunabhängigen Messung kein direkter Zusammenhang zu den erhobenen personenbezogenen Expositionsdaten besteht, wurde dennoch die ANCOVA (Tabelle 30) durchgeführt und wurden zur visuellen Veranschaulichung Streudiagramme erstellt (Abbildung 29 und Abbildung 50).

Anhand der Streudiagramme fällt zunächst auf, dass die CIMT-Werte in der Fabrik erwartungsgemäß am geringsten waren. Die CIMT-Werte aus der Instandhaltung und Gewinnung sind ähnlich verteilt.

Die nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA adjustiert nach Alter, Gewicht, Größe und Rauchstatus der Studienteilnehmer ergab, dass die CIMT-Werte nicht abhängig von den Expositionshöhen sind.

Die Betrachtung der Mediane in Abhängigkeit der Exposition zeigt für NO₂ im 2. Quintil einen Ausschlag zu höheren CIMT-Werten, allerdings kann dies unter Berücksichtigung der weiteren Datenlage, also dass keine statistische Signifikanz und keine eindeutigen Unterschiede der Ergebnisse aus den drei Expositionsgruppen bestehen, vernachlässigt werden und als Artefakt betrachtet werden.

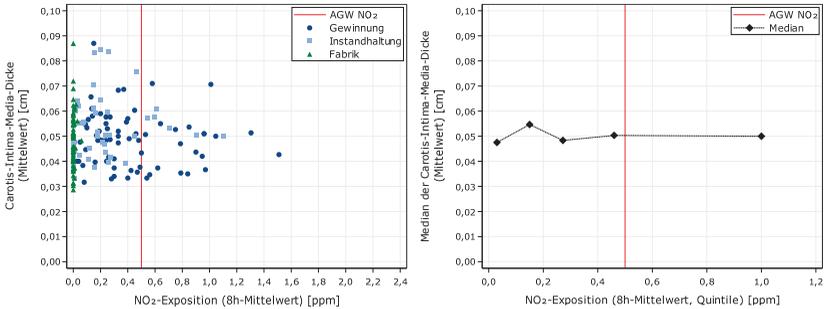


Abbildung 29: CIMA-Werte (Mittelwerte der drei Ebenen) gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

8.5.2 Entzündung und Immunantwort

In diesem Kapitel werden die Zusammenhänge verschiedener Blutparameter gegenüber der personenbezogenen Exposition erörtert. Diese Analyse wird bezüglich der graphischen Darstellung jeweils auf die Exposition gegenüber EC-DME beschränkt, da die Tendenzen für alle betrachteten Expositionen vergleichbar sind. Weitere Diagramme der Biomarker gegenüber NO₂ sind in den Abbildung 51 bis Abbildung 58 zu finden.

Die Streudiagramme weisen auf potentielle Zusammenhänge der medizinischen Ergebnisse der Biomarker CRP, IL-6, IL-8, TNF- α , Neutrophile, IgE, MPO und CC16 mit der Exposition der Studienteilnehmer gegenüber NO₂ hin (Abbildung 30 bis Abbildung 37). Hierbei ist anzumerken, dass die Differenzwerte der Schichtwerte (Nach-Vor) der Biomarker sowohl für die graphischen Auftragungen als auch die ANCOVA verwendet wurden.

Anhand der Streudiagramme ist zu erkennen, dass für alle dargestellten Blutparameter die Streuung um Null liegt und mit steigender Exposition geringer wird. Datenpunkte oberhalb und unterhalb der AGWs liegen in der gleichen Größenordnung. Dies gilt für alle betrachteten Stoffe.

In Kapitel 8.4.2 wurde die Deskription der Biomarker-Ergebnisse detailliert beschrieben. Die Lage der Schichtdifferenzen für IL-6, IL-8, TNF- α und Neutrophilen in Abhängigkeit der EC-DME Exposition wird in den Streudiagrammen gezeigt. Es treten lediglich vereinzelt Ausreißer (Minima und Maxima) auf, welche jedoch nicht mit einer hohen EC-DME-Exposition in Verbindung gesetzt werden können. Dies gilt außerdem für Myeloperoxidase.

Bei der Betrachtung von CRP gegenüber EC-DME (Abbildung 30) sind vermehrt Datenpunkte zu erkennen, die stärker von Null abweichen. Hierbei

ist zu erwähnen, dass sowohl positive als auch negative Schichtdifferenzwerte von CRP bei niedrigen EC-DME liegen und somit eine expositionsbedingte Entzündungsreaktion ausgeschlossen werden kann.

Auch die Verteilung des IgE deutet nicht auf expositionsbedingten Zusammenhang hin.

Für CC16 bestehen Unterschiede zwischen den Expositionsgruppen (vgl. Deskription in Kapitel 8.4.2). Dies ist anhand der Streudiagramme gegenüber EC-DME (Abbildung 37) und NO₂ (Abbildung 58) ebenfalls zu erkennen, da die Datenpunkte des CC16 für die exponierten Gruppen, insbesondere aber für die Gewinnung, stark von Null abweichen. Die hohe Standardabweichung der Schichtdifferenz für CC16 (Tabelle 21, Kapitel 8.4.2) deutet diese erhöhte Streuung der Daten an. Für geringe Expositionswerte weichen die Datenpunkte in beide Richtungen ab, für höhere Expositionswerte ist eine Abweichung verstärkt nach unten zu beobachten. Für EC-DME tritt die breite Streuung über den gesamten Bereich der Exposition auf.

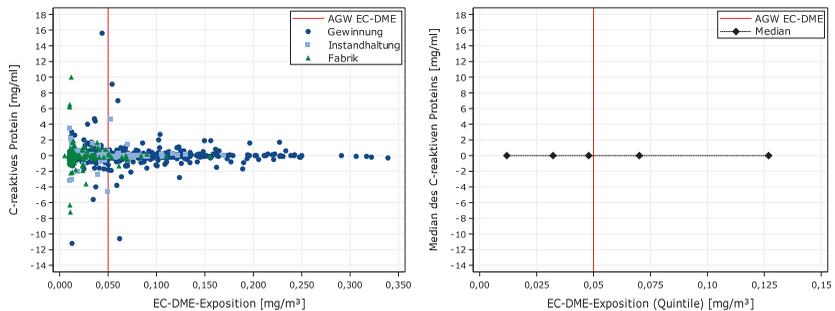


Abbildung 30: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für C-reaktives Protein gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

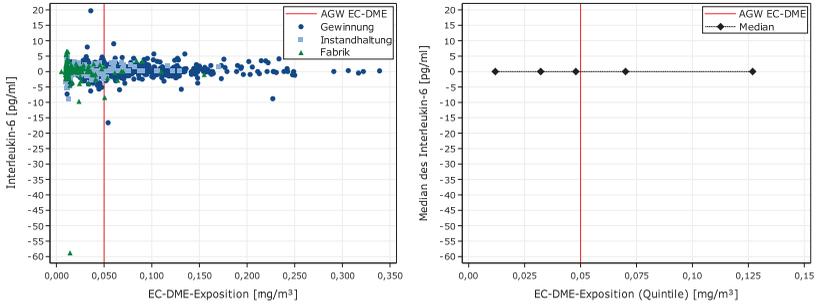


Abbildung 31: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Interleukin-6 gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

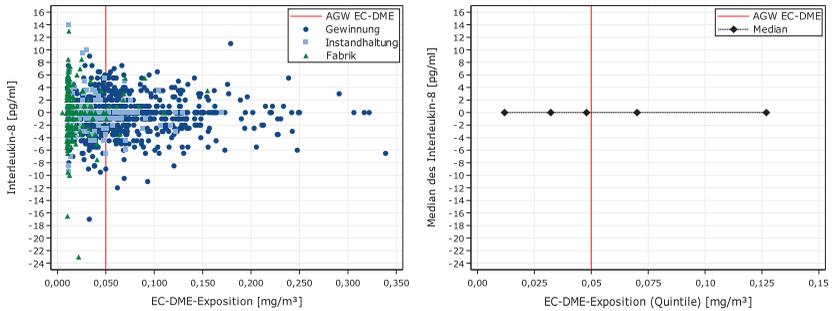


Abbildung 32: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Interleukin-8 gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

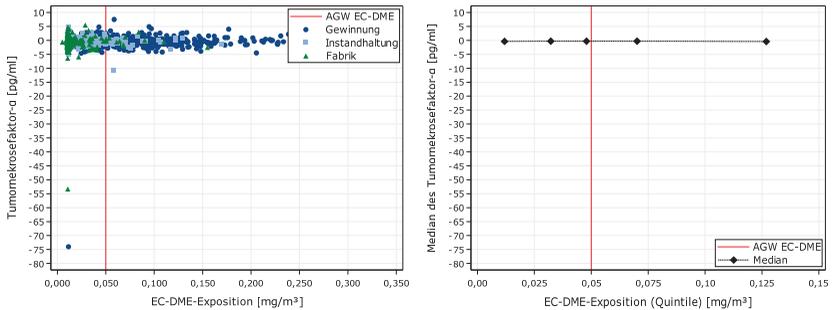


Abbildung 33: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für den Tumor-Nekrose-Faktor-α gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

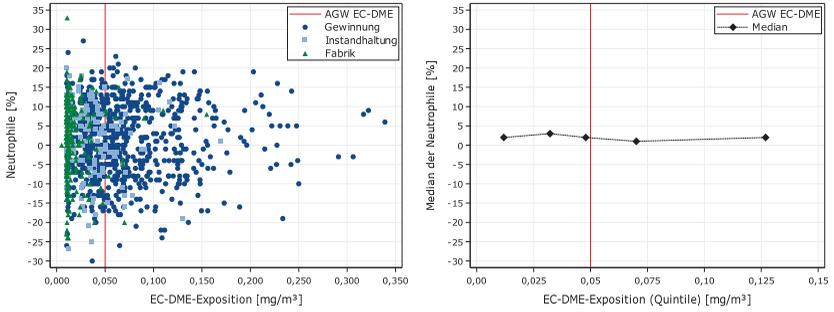


Abbildung 34: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für die Neutrophilen gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

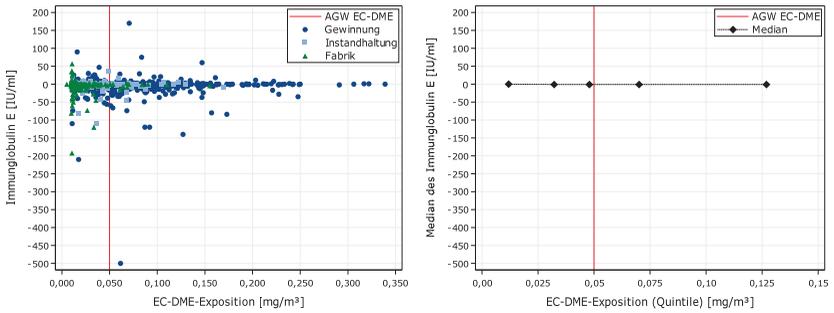


Abbildung 35: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Immunglobulin E gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

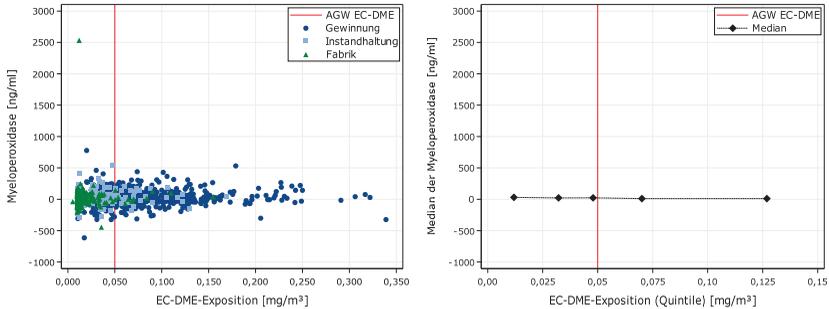


Abbildung 36: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Myeloperoxidase gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

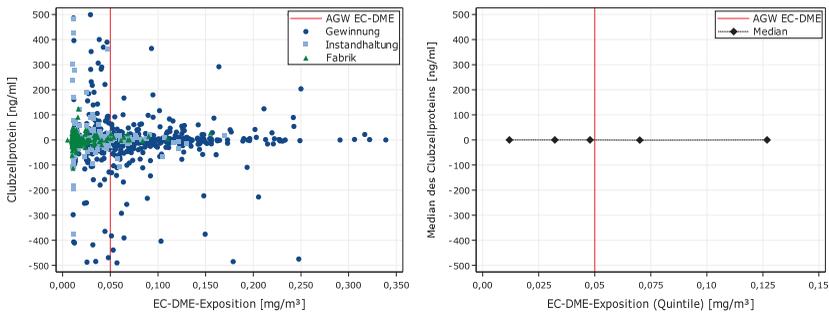


Abbildung 37: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für das Clubzellprotein gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

Die nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA zeigt für CRP und die Neutrophilen in Assoziation mit CO p-Werte $<0,05$ an. Die dadurch angezeigte statistische Signifikanz besteht bei näherer Betrachtung der einzelnen Quintile für höhere CRP-Werte im 3. Quintil verglichen mit den Werten im 4. Quintil und für eine höhere Neutrophilenzahl im 1. Quintil verglichen mit dem 3. Quintil (Tabelle 31).

CC16 in Assoziation mit A-Staub weist entsprechend der p-Werte aus der ANCOVA auf statistisch signifikant höhere Werte im 1. Quintil im Vergleich zum 3. und 4. Quintil hin.

Für IL-6 in Assoziation mit NO_2 weist die ANCOVA auf statistisch signifikant niedrigere Werte im 1. Quintil im Vergleich zum 3. und 4. Quintil. Bei der

Betrachtung des Median-Diagramms (Abbildung 31) hingegen ist keine Abhängigkeit erkennbar.

Die ANCOVA wurde im ersten Schritt über die gesamte exponierte Gruppe durchgeführt. Für eine detaillierte Betrachtung der beiden Subgruppen wurde für einen Teil der Blutmarker (TNF- α , IgE, Myeloperoxidase, Clubzellprotein) die Expositions-Assoziation auch nach Instandhaltung und Gewinnung getrennt betrachtet (Tabelle 32). Für keinen dieser Blutparameter besteht eine Assoziation mit NO₂ oder EC-DME.

Bei der Betrachtung der Mediane der Biomarker aus den Quintilen in Abhängigkeit der Exposition von EC-DME ist zu erkennen, dass für alle Datensätze konstante Verläufe und somit keine Tendenzen zu ermitteln sind. Lediglich bei den Neutrophilen ist für EC-DME (Abbildung 34) eine Reduktion vom 2. zum 5. Quintil sowie für NO₂ (Abbildung 55) vom 1. zum 3. Quintil zu erkennen. Diese Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 31: Nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA: p-Werte der Differenz aus den Schichtwerten (Nach-Vor) für CRP, IL-6, IL-8, TNF- α , IgE, Neutrophile, MPO und CC16 (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME und A-Staub für die exponierte Gruppe Grube – Gesamt (Instandhaltung und Gewinnung).

Exposition	Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor)							
	CRP	IL-6	IL-8	TNF- α	IgE	Neutrophile	MPO	CC16
CO (8h-Mittelwert)	0,0338 ^c	0,0679	0,5993	0,9511	0,0541	0,0008 ^a	0,1484	0,2026
NO (8h-Mittelwert)	0,9492	0,1645	0,7246	0,8772	0,2294	0,5549	0,5593	0,6039
NO ₂ (8h-Mittelwert)	0,4528	0,0028 ^{d, e}	0,1707	0,7828	0,3289	0,2303	0,1232	0,9292
EC-DME	0,7191	0,1110	0,2936	0,8908	0,1636	0,6590	0,7820	0,2759
A-Staub	0,2818	0,0303	0,2845	0,5140	0,0633	0,3548	0,4893	0,0192 ^{a, b}

^a 1 > 3; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Blutparameters innerhalb des 1. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 3. Quintils.

^b 1 > 4; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Blutparameters innerhalb des 1. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 4. Quintils.

^c 3 > 4; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Blutparameters innerhalb des 3. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 4. Quintils.

^d 1 < 3; Es besteht eine statistische Signifikanz für die niedrigeren Mediane des Blutparameters innerhalb des 1. Quintils zu den höheren Medianen innerhalb des 3. Quintils.

^e 1 < 4; Es besteht eine statistische Signifikanz für die niedrigeren Mediane des Blutparameters innerhalb des 1. Quintils zu den höheren Medianen innerhalb des 4. Quintils.

Tabelle 32: Nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA der Differenz aus den Schichtwerten (Nach-Vor) für TNF- α , IgE, MPO und CC16 (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber NO₂ und EC-DME für die Gruppen Grube – Gesamt, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Exposition	Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor)											
		TNF- α		IgE		MPO		CC16					
		N	p-Wert	N	p-Wert	N	p-Wert	N	p-Wert				
Grube – Gesamt	NO ₂ (8h-Mittelwert)	967	0,7828	973	0,3289	967	0,1232	968	0,9292				
	EC-DME	967	0,8908	973	0,1636	967	0,7820	968	0,2759				
Grube – Instandhaltung	NO ₂ (8h-Mittelwert)	195	0,3088	197	0,1360	195	0,6006	194	0,9470				
	EC-DME	193	0,6762	195	0,2717	193	0,9492	192	0,5301				
Grube – Gewinnung	NO ₂ (8h-Mittelwert)	772	0,3374	776	0,7047	772	0,5516	774	0,8436				
	EC-DME	774	0,5965	778	0,3751	774	0,9806	776	0,2809				

NO in der Ausatemluft (FeNO)

Für die visuelle Darstellung der FeNO-Daten assoziiert mit den Expositionsdaten wurde anders als bei den Blutparameter NO_2 stellvertretend für die weiteren Expositionen gewählt.

Die Ergebnisse der Deskription der FeNO-Daten spiegeln sich ebenfalls in dem Streudiagramm (Abbildung 38 und Abbildung 59) wider. Alle Datenpunkte liegen nahe Null, während die Streuung der Daten mit steigender Exposition und insbesondere oberhalb des AGW von 0,5 ppm geringer war. Erhöhte Schichtdifferenzen, welche erhöhte FeNO-Werte nach der Schicht bedeuten, könnten auf eine mögliche Atemwegsentzündung hindeuten und treten unterhalb von $\text{NO}_2=0,5$ ppm auf.

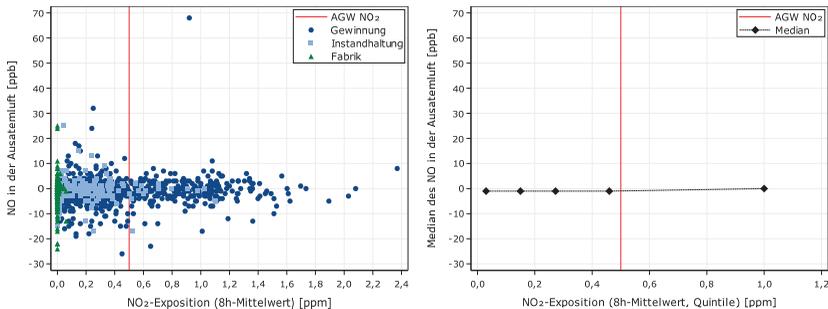


Abbildung 38: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für NO in der Ausatemluft gegenüber der NO_2 -Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

Die nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA hat ergeben, dass bei Betrachtung der gesamten exponierten Gruppe die FeNO-Differenzen keine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Exposition gegenüber CO , NO , NO_2 , EC-DME und A-Staub aufweisen (Tabelle 33). Auch bei der separaten Betrachtung von Instandhaltung und Gewinnung besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Tabelle 34).

Tabelle 33: Nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA: p-Werte der Differenz aus den Schichtwerten (Nach-Vor) für FeNO (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME und A-Staub für die exponierte Gruppe Grube – Gesamt (Instandhaltung und Gewinnung).

Exposition	Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor)
	FeNO
CO (8h-Mittelwert)	0,2816
NO (8h-Mittelwert)	0,4083
NO ₂ (8h-Mittelwert)	0,3764
EC-DME	0,2948
A-Staub	0,0549

Tabelle 34: Nicht-parametrische einfaktorielle ANCOVA der der Differenz aus den Schichtwerten (Nach-Vor) für FeNO (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber NO₂ und EC-DME für die Gruppen Grube – Gesamt, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Exposition	Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor)	
		FeNO	
		N	p-Wert
Grube – Gesamt	NO ₂ (8h-Mittelwert)	977	0,3764
	EC-DME	977	0,2948
Grube – Instandhaltung	NO ₂ (8h-Mittelwert)	198	0,1765
	EC-DME	196	0,1250
Grube – Gewinnung	NO ₂ (8h-Mittelwert)	779	0,6845
	EC-DME	781	0,3009

Anhand der präsentierten Daten kann geschlussfolgert werden, dass keine expositionsbedingte Abhängigkeit der erhobenen FeNO-Daten besteht.

8.5.3 Atemwegsparemeter (Lungenfunktion)

In diesem Kapitel wird die Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV₁/FVC (Tiffeneau-Index) gegenüber der personenbezogenen Exposition erörtert. Es ist zu beachten, dass für diese chronischen Parameter die erhobenen Expositionsdaten nur einen Indikator für die mögliche Höhe einer Langzeitexposition darstellen. Diese Analyse beschränkt sich bezüglich der graphischen Darstellung auf die Exposition gegenüber NO₂. Weitere Diagramme, die die EC-DME-Exposition berücksichtigen, sind unter „Weitere Daten“ (Abbildungen 60 und 61, Tabelle 49) zu finden. Da es sich bei den Atemwegsparemetern um chronische Marker handelt, wurden für diese Analysen die Vor-Schicht-Werte verwendet.

Die Streudiagramme zeigen den Zusammenhang der Daten für FVC und FEV1/FVC mit der Exposition der Studienteilnehmer gegenüber NO₂ (Abbildung 39 und Abbildung 40). Wie bereits in Kapitel 8.4.3 beschrieben, liegen 95% der Daten für FEV1% zwischen 70% und 115%, was sich auch in dieser Darstellung widerspiegelt. Darüber hinaus ist zu erkennen, dass die Datenpunkte, welche oberhalb des AGW von 0,5 ppm liegen, in der gleichen Größenordnung liegen wie die unterhalb des AGW.

Für FEV1/FVC liegen 95% der Ergebnisse zwischen 80 und 108 (vgl. Abbildung 40). Auch wenn für den Tiffeneau-Index eine geringere Streuung der Werte vorliegt, besteht das gleiche Streuverhalten in Abhängigkeit der Exposition. Für beide Parameter gibt es bei geringen NO₂-Expositionen vereinzelt Ausreißer bei niedrigeren FEV1%- und FEV1/FVC-Ergebnissen.

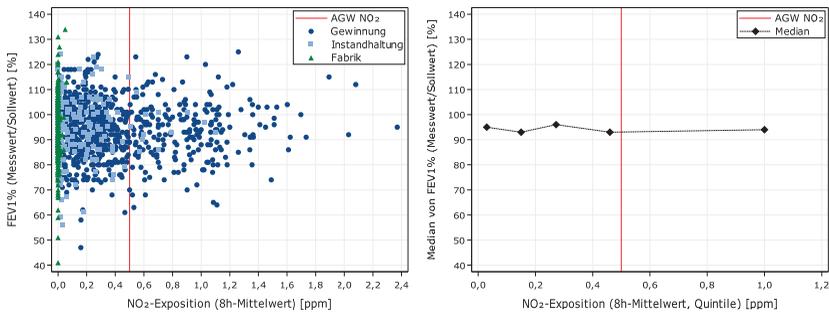


Abbildung 39: Vor-Schicht-Werte für FEV1% gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

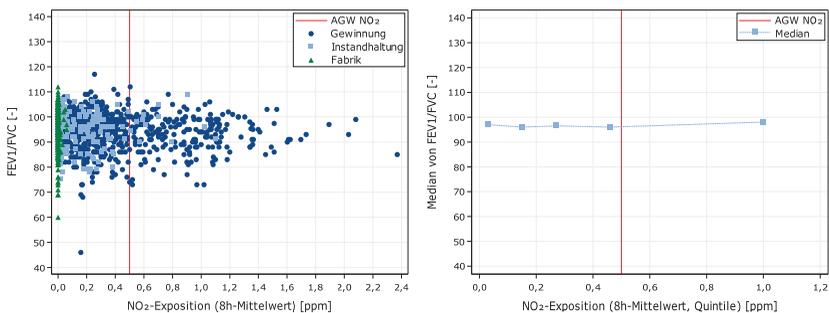


Abbildung 40: Vor-Schicht-Werte für FEV1/FVC gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

Die Zusammenhänge der erhobenen medizinischen Daten mit den Expositionsdaten wurden schließlich mittels nicht-parametrischer einfaktorierter ANCOVA auf ihre statistische Signifikanz geprüft (Tabelle 35). Die Ergebnisse für FVC und FEV1 sind für die Exposition gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME und A-Staub nicht statistisch signifikant. Wird hingegen der Tiffeneau-Index betrachtet, so werden p-Werte <0,05 für die Assoziation mit NO₂, EC-DME und A-Staub ermittelt. Während in Abhängigkeit von NO₂ FEV1/FVC im 1. und 3. Quintil statistisch signifikant größer ist als im 5. Quintil, ist FEV1/FVC in Bezug auf EC-DME im 1. Quintil statistisch signifikant größer als im 2. und 5. Quintil. In Bezug auf A-Staub ist FEV1/FVC im 1. Quintil statistisch signifikant größer als im 3. und 5. Quintil.

Auch für die Atemwegsparameter ist die ANCOVA unter Berücksichtigung von NO₂ und EC-DME nach den beiden Subgruppen Instandhaltung und Gewinnung stratifiziert analysiert worden. Hierbei konnte ermittelt werden, dass FEV1/FVC in Abhängigkeit von EC-DME im 1. Quintil statistisch signifikant höher ist als im 5. und für NO₂ im 3. Quintil statistisch signifikant höher ist als im 5. Quintil.

Tabelle 35: Nicht-parametrische einfaktorierete ANCOVA: p-Werte der Vor-Schicht-Werte für die Lungenfunktionsparameter FVC, FEV1 und FEV1/FVC (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber CO, NO, NO₂, EC-DME und A-Staub für die exponierte Grube – Gesamt (Instandhaltung und Gewinnung).

Exposition	Vor-Schicht		
	FVC	FEV1	FEV1/FVC
CO (8h-Mittelwert)	0,4193	0,8733	0,4239
NO (8h-Mittelwert)	0,4832	0,2170	0,3091
NO ₂ (8h-Mittelwert)	0,6372	0,2171	0,0041 ^{d, e}
EC-DME	0,7845	0,1263	0,0025 ^{a, d}
A-Staub	0,5830	0,2893	0,0004 ^{b, c}

^a 1>2; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Lungenfunktionsparameters innerhalb des 1. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 2. Quintils.

^b 1>3; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Lungenfunktionsparameters innerhalb des 1. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 3. Quintils.

^c 1>4; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Lungenfunktionsparameters innerhalb des 1. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 4. Quintils.

^d 1>5; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Lungenfunktionsparameters innerhalb des 1. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 5. Quintils.

^e 3>5; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Lungenfunktionsparameters innerhalb des 3. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 5. Quintils.

Tabelle 36: Nicht-parametrische einfaktorielles ANCOVA der Vor-Schicht-Werte für die Lungenfunktionsparameter FEV1 und FEV1/FVC (adjustiert nach Alter, Größe, Gewicht und Rauchstatus) assoziiert mit der Exposition gegenüber NO₂ und EC-DME für die Gruppen Grube - Gesamt, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Exposition	Vor-Schicht			
		FEV1		FEV1/FVC	
		N	p-Wert	N	p-Wert
Grube – Gesamt	NO ₂ (8h-Mittelwert)	893	0,2171	893	0,0041 ^{b, c}
	EC-DME	894	0,1263	894	0,0025 ^{a, b}
Grube – Instandhaltung	NO ₂ (8h-Mittelwert)	183	0,6558	183	0,6274
	EC-DME	181	0,5952	181	0,1853
Grube – Gewinnung	NO ₂ (8h-Mittelwert)	710	0,2076	710	0,0030 ^c
	EC-DME	713	0,0659	713	0,0195 ^b

^a 1>2; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Lungenfunktionsparameters innerhalb des 1. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 2. Quintils.

^b 1>5; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Lungenfunktionsparameters innerhalb des 1. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 5. Quintils.

^c 3>5; Es besteht eine statistische Signifikanz für die höheren Mediane des Lungenfunktionsparameters innerhalb des 3. Quintils zu den niedrigeren Medianen innerhalb des 5. Quintils.

Die ermittelten statistischen Zusammenhänge aus der ANCOVA gehen nicht einher mit den Medianen aus den Expositionsquintilen, da hier sowohl für FEV1% als auch für FEV1/FVC ein konstanter Verlauf der Mediane zu beobachten ist (Abbildung 39 und Abbildung 40). Da für FEV1/FVC die p-Werte in der Gruppe der Instandhaltung <0,05 sind, wurde dementsprechend auch die Darstellung der Mediane für diese Gruppe gewählt (Abbildung 40).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die aufgetretenen statistisch signifikanten Zusammenhänge der Atemwegparameter insbesondere mit NO₂ und EC-DME nicht biologisch relevant sind, da es sich um minimale Abweichungen handelt, die in den Medianverläufen nicht sichtbar sind.

9. SCHLUSSFOLGERUNG

Ziel der Gesundheitsstudie war es zu bestimmen, ob sich untertägig durch Dieselmotorabgase und Sprenggase exponierte Beschäftigte im Kalibergbau von nicht-exponierten Mitarbeitern über Tage bezüglich physiologischer Parameter als Hinweis auf mögliche gesundheitliche Einschränkungen unterscheiden. Untersucht wurden Mitarbeiter der Kaliwerke Zielitz und Werra.

Diese Studie wurde als Querschnittsstudie konzipiert, die auf Messungen bezüglich einer einzigen Schicht pro Mitarbeiter basiert. Es erfolgten eine medizinische Untersuchung der Mitarbeiter vor und nach der Schicht sowie personenbezogene Messungen der Exposition gegenüber Dieselmotorabgasen und Sprenggasen während der gleichen Schicht.

Im Rahmen der Gesundheitsstudie nahmen in der praktischen Phase insgesamt 1.040 Mitarbeiter der Grubenbetriebe und 263 Mitarbeiter der Fabriken beider Werke teil. Neben der regulären Untersuchung haben insgesamt 191 Studienteilnehmer an der CIMT-Untersuchung teilgenommen.

Die Analyse der personenbezogenen und soziodemographischen Informationen hat ergeben, dass die Teilgruppen der beiden exponierten (Instandhaltung und Gewinnung) und nicht-exponierten Gruppe (Fabrik) aus Zielitz und Werra in ihrer Alters-, Gewicht- und Größenverteilung gleich aufgebaut waren. Eine Betrachtung der Nicht-Studienteilnehmer legte nahe, dass es sich bei der Gruppe der Studienteilnehmer um eine repräsentative Stichprobe der Beschäftigten aus Grube und Fabrik handelt.

Die personenbezogenen Messungen von NO, NO₂, CO, EC-DME und A-Staub haben gezeigt, dass die Studienteilnehmer in der Fabrik den geringsten und die Studienteilnehmer in den Gewinnungsbereichen der Grube den höchsten Expositionen ausgesetzt sind. Unter Berücksichtigung der Wilcoxon-Tests sind die Expositionen für alle Stoffe in der Fabrik statistisch signifikant niedriger als in der Grube (gesamt) und in der Instandhaltung statistisch signifikant niedriger als in der Gewinnung. In der Gewinnung werden die aktuellen Arbeitsplatzgrenzwerte für NO₂ (33% der Messungen) und EC-DME (56%) überschritten.

Die Analyse der Biomarker hinsichtlich kardiovaskulärer Parameter, Entzündung und Immunantwort sowie Atemwegsparameter hat ergeben, dass für fast alle Parameter (9 von 10 Blutmarkern) sowohl vor als auch nach der Schicht mindestens 80% der Ergebnisse innerhalb der Referenzberei-

che liegen. Bei den Blutmarkern zeigen nur Myeloperoxidase und das Clubzellprotein sowohl bei den Schichtdifferenzen als auch im Vergleich der Expositionsgruppen Tendenzen möglicher Entzündungsreaktionen. Für IgE gilt dies beim Vergleich der exponierten Gruppen. Anhand der Atemwegsparameter konnten insgesamt unauffällige Lungenfunktionsergebnisse in den drei Expositionsgruppen bestimmt werden. Schließlich sind keine konsistenten Unterschiede oder Effekte über mehrere der betrachteten Biomarker der Blut-, Urin- und Lungenfunktionsuntersuchung festzustellen.

Bei der Betrachtung der Expositions-Biomarker-Zusammenhänge wurden die Untersuchungsergebnisse bezüglich einer konsistenten Abhängigkeit von den Expositionen gegenüber NO, NO₂, CO, EC-DME und A-Staub geprüft. Statistische Signifikanz der Zusammenhänge wurde mittels nicht-parametrischer einfaktorier ANCOVA adjustiert nach Alter, Gewicht, Größe und Rauchstatus ermittelt. Weil die Biomarker selbst keine Auffälligkeiten aufwiesen, war das Auftreten von auffälligen Ergebnissen in Abhängigkeit der Exposition unwahrscheinlich. Dies wurde durch die präsentierten Ergebnisse bestätigt. Vereinzelt treten statistisch signifikante Zusammenhänge auf, wie z.B. bei PTT mit EC-DME oder FEV₁/FVC mit NO₂. Darüber hinaus konnte keine expositionsbedingte Abhängigkeit der medizinischen Ergebnisse ermittelt werden.

Die vorliegende Gesundheitsstudie soll in erster Linie eine Aussage über Akuteffekte aufgrund der unter Tage im Salzbergbau herrschenden Expositionssituation ermöglichen. Hierauf basierend beruhen die vorliegenden Daten größtenteils auf Akutparametern. Lediglich die Ergebnisse der CIMT-Untersuchung sowie die Lungenfunktionsparameter ermöglichen eine Aussage über chronische Effekte. Anhand der Ergebnisse dieser Parameter konnte jedoch kein chronischer Effekt aufgrund der unter Tage herrschenden Expositionssituation festgestellt werden.

Schließlich ergeben sich aufgrund der erhobenen Daten und in diesem Abschlussbericht präsentierten Ergebnisse keine Hinweise auf eine gesundheitliche Gefährdung der Mitarbeiter im Untertagesalzbergbau.



10. REFERENZEN

- Backé, E.; Lotz, G.; Tittelbach, U.; Plitzko, S.; Gierke, E.; Schneider, W. D., 2004, Immunological biomarkers in salt miners exposed to salt dust, diesel exhaust and nitrogen oxides, *Int Arch Occup Environ Health*, 77, 5, 319-27
- Dawson, A. A.; Ogston, D., 1969, Exercise-Induced Thrombocytosis, *Acta Haematologica*, 42, 4, 241-246
- Dell'Omo, M.; Hermans, C.; Muzi, G.; Haufroid, V.; Bernard, A.; Carrieri, P.; Abbritti, G., Serum Clara cell protein (CC16) in healthy young smokers, 2000, *Biomarkers*, 5, 2, 158-64
- Dweik., R. A.; Boggs., P. B.; Erzurum., S. C.; Irvin., C. G.; Leigh., M. W.; Lundberg., J. O.; Olin., A.-C.; Plummer., A. L.; Taylor., D. R., An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications, 2011, *Am J Respir Crit Care Med*, 184, 602-615
- Lotz, G.; Backé, E.; Gierke, E.; Kersten, N.; Säverin, R.; Schneider, W. D.; Thürmer, H.; Tittelbach, U., 1998, Studie zur Wirkung von Salzstäuben auf das Atmungssystem (Abschlussbericht). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Forschungsbericht, Fb 791, Dortmund/Berlin.
- Lotz et al. 2006, Längsschnittstudie über Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Belastungen durch Salzstaub, Dieselmotoremissionen und Stickoxide in 2 Kalibergwerken. Eigenforschungsprojekt F 5130 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
- Lotz, G.; Plitzko, S.; Gierke, E.; Tittelbach, U., Kersten, N.; Schneider, W. D., 2008, Dose-response relationships between occupational exposure to potash, diesel exhaust and nitrogen oxides and lung function: cross-sectional and longitudinal study in two salt mines. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 81, 1003-1019.
- Pearce, N.; Checkoway, H.; Kriebel, D., 2007, Bias in occupational epidemiology studies. *Occup Environ. Med.*, 64, 8, 562-8
- Scheer, F. A.; Michelson, A. D.; Frelinger, A. L.; Evoniuk, H.; Kelly, E. E.; McCarthy, M.; Doamekpor, L. A.; Barnard, M. R.; Shea, S. A., 2011, The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors, *PLoS one*, 6, 9, e24549

Schulz, H.; Karrasch, S.; Bölke, G.; Cyrus, J.; Hornberg, C.; Pickford, R.; Schneider, A.; Witt, C.; Hoffmann, B., 2018, *Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit* verlegt von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Berlin., ISBN: 978-3-9817734-4-6 (verfügbar unter

https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/DGP_Luftschadstoffe_Positionspapier_20181127.pdf; Stand März 2020)

Sproston, N. R.; Ashworth, J. J., 2018, Role of C-Reactive Protein at sites of inflammation and infection, *Frontiers in immunology*, 754, 9, 2018

Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 900. Arbeitsplatzgrenzwerte. Ausgabe: Januar 2006, BArBI Heft 1/2006 S. 41-55; Zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2019 S. 117-119 [Nr. 7] (v. 29.03.2019)

Quanjer, P. H.; Stanojevic, S.; Cole, T. J.; Baur, X.; Hall, G. L.; Culver, B. H.; Enright, P. L.; Hankinson, J. L.; Ip, M. S. M.; Zheng, J.; Stocks, J., 2012, Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations, *Eur Respir J*; 40, 1324–1343

World Health Organization (WHO), 1999, *Environmental Health Criteria 213, Carbon Monoxide (Second Edition)*, Available for download from: http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_213/en/



11. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
AGW	Arbeitsplatzgrenzwerte
ANCOVA	Analysis of Covariance (Analyse der Kovarianz)
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
BG RCI	Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie
CC16	Clubzellprotein
CIMT	Carotid Intima-Media Thickness (Carotis-Intima-Media-Dicke)
CO	Kohlenstoffmonoxid
CRP	C-reaktives Protein
EC-DME	Dieselmotoremissionen als elementarer Kohlenstoff
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
IFA	Institut für Arbeitsschutz
IgE	Immunglobulin E
IGF	Institut für Gefahrstoff-Forschung der BG RCI
IGF	Institut für Gefahrstoff-Forschung
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-1 β	Interleukin-1 β
IPA	Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum
IPA	Instituts für Prävention und Arbeitsmedizin
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MPO	Myeloperoxidase
MTA	medizinisch-technische® Assistent(in)
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid
NO _x	Stickstoffoxide
OC	Organischer Kohlenstoff
PT	Thromboplastinzeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RMC	Ramboll Management Consulting
RUB	Ruhr-Universität Bochum
SOP	Standard Operating Procedures
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor α
TPZ	Thromboplastinzeit
TUM	Technische Universität München
WE	Werra
ZfAM	Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin
ZI	Zielitz

12. WEITERE DATEN

12.1 Messparameter

Tabelle 37: Liste aller im Rahmen der Gesundheitsstudie bestimmten allgemeinen Parameter, Lungenfunktionsparameter, FeNO und CIMT inklusive Angabe des entsprechenden Referenzbereiches.

Kategorie	Material	Biomarker	Einheit	Referenzbereich		Kommentar
allgemeine Daten	allgemeine Daten	Alter	Jahre	-	-	
		Geburtsdatum	-	-	-	
		Geschlecht	-	-	-	
		Gewicht	kg	-	-	
		Körpergröße	cm	-	-	
		Puls	/min	-	-	
Atemwegsparameter	Bodylethysmographie	FRCpl	-	-	-	
		FRCpl%	-	-	-	
		R tot	-	-	-	
		RV	-	-	-	
		RV%TLC	-	-	-	
		sR tot	-	-	-	
		TLC	-	-	-	
	Spirometrie	FEV 1	-	3,1	6,1	Key Parameter
		FEV1/FVC	-	-	-	
		FVC	-	4,0	7,5	Key Parameter
		MEF 25	-	-	-	
		MEF 50	-	-	-	
		MEF 75	-	-	-	
		PEF	-	-	-	
VC IN	-	-	-			
Entzündung und Immunantwort	FeNO	NO (Ausatemluft)	ppb	-	< 25	Key Parameter
Kardiovaskuläre Parameter	allgemeine Daten	Diastolischer Blutdruck	mmHg	65	89	Key Parameter
	allgemeine Daten	Systolischer Blutdruck	mmHg	105	139	Key Parameter
	CIMT	Intima media Dicke (anteriore Ebene)	cm	-	<0,9	Key Parameter
		Intima media Dicke (laterale Ebene)	cm	-	<0,9	Key Parameter
		Intima media Dicke (posteriore Ebene)	cm	-	<0,9	Key Parameter

Tabelle 38: Liste aller im Rahmen der Gesundheitsstudie in Blut oder Urin bestimmten Parameter inklusive Angabe des entsprechenden Referenzbereiches.

Kategorie	Material	Biomarker	Einheit	Referenzbereich		Kommentar	
Standardmarker	Blut - Serum	Creatinin	mg/dl	0,00	1,20		
		Eiweiß, gesamt	g/l	66,00	83,00		
		GOT	U/l	0,00	50,00		
		GPT	U/l	0,00	50,00		
		Kalium	mmol/l	3,60	5,50		
		LDH	U/l	0,00	225,00		
		Natrium	mmol/l	133,00	146,00		
	Urin direkt	Bilirubin	-	-	-		
		Eiweiß	mg/dL	-	-		
		Erythrozyten	Ery/ μ L	-	-		
		Glucose	mg/dL	-	-		
		Hämoglobin	Ery/ μ L	-	-		
		Ketone	mg/dL	-	-		
		Leukozyten	LEU/ μ L	-	-		
		Nitrit	neg./pos.	-	-		
		ph-Wert	-	-	-		
	Urobilinogen	mg/dL	-	-			
	kleines Blutbild	Blut - EDTA	Erythrozyten	/pl	4,10	5,70	
			Hämatokrit	l/l	0,38	0,49	
Hämoglobin			g/dl	13,10	16,80		
Leukozyten			/nl	3,70	10,10		
MCH			pg	27,00	34,00		
MCHC			g/dl	32,00	36,00		
MCV			fl	81,00	99,00		
Differentialblutbild	Blut - EDTA	Basophile	%	0,00	2,00		
		Lymphozyten	%	18,00	45,00		
		Monozyten	%	3,00	10,00		
Entzündung und Immunantwort	Blut - Serum	Alpha-1-Antitrypsin	g/l	0,90	2,00		
		Clubzellprotein (CC16)	ng/ml	-	-	Key Parameter	
		C-reaktives Protein (CRP)	mg/l	0,00	5,00	Key Parameter	
		Immunglobulin E (IgE)	IU/ml	0,00	100,00	Key Parameter	
		Interleukin-8 (IL-8)	pg/ml	0,00	62,00	Key Parameter	



Kategorie	Material	Biomarker	Einheit	Referenzbereich		Kommentar
		Interleukin-1 Beta (IL-1 β)	pg/ml	0,00	5,00	Key Parameter
		Interleukin-6 (IL-6)	pg/ml	0,00	7,00	Key Parameter
		Myeloperoxidase (MPO)	ng/ml	0,00	400,00	Key Parameter
		Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α)	pg/ml	0,00	8,10	Key Parameter
	Blut - EDTA	Neutrophile	%	42,00	76,00	Key Parameter
Expositionsmarker	spontan Urin	1-Hydroxy(OH)-Pyren	μ g/l	0,00	0,50	
Expositionsmarker (Rauchen)	Blut - EDTA / Heparinblut	Carboxyhämoglobin (COHb)	%	-	-	
	spontan Urin	Cotinin (LC-MS/MS)	μ g/l	< 5 <20	> 20	
Kardiovaskuläre Parameter	Blut - Citrat-Plasma	Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	s	26,00	36,00	Key Parameter
		Thromboplastinzeit (TPZ; Quick)	%	70,00	120,00	Key Parameter
	Blut - EDTA	Eosinophile	%	1,00	7,00	
		Thrombozyten	/nl	150,00	361,00	Key Parameter
	Blut - Citrat-Plasma	D-Dimer (CP)	mg/IF EU	0,00	0,55	
	Blut - Serum	Cholesterin, gesamt	mg/dl	0,00	200,00	
HDL-Cholesterin		mg/dl		\geq 40		
Sonstige	Blut - NaF-Plasma	Glucose (NaF-stabilisiert)	mg/dl	60,00	100,00	
	Blut - Serum	Inhalation screen (CAP-IgE SX1)	kU/l	0,00	0,35	



Tabelle 39: Liste aller im Rahmen der Gesundheitsstudie bestimmten Expositionsparameter inklusive Angabe des Arbeitsplatzgrenzwertes.

Kategorie	Parameter	Einheit	Arbeitsplatzgrenzwert
Exposition	8-h-Messwert NO	ppm	2,0 ppm
	15-Min-Spitze NO	ppm	
	8-h-Messwert NO ₂	ppm	0,5 ppm
	15-Min-Spitze NO ₂	ppm	
	8-h-Messwert CO	ppm	
	15-Min-Spitze CO	ppm	
	EC-DME	mg/m ₃	0,05 mg/m ³
	A-Staub Wert	mg/m ₃	
	Organischer Kohlenstoff	mg/m ₃	

12.2 Weitere Tabellen und Abbildungen

12.2.1 Personenbezogene und soziodemographischen Informationen

Tabelle 40: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für Alter, BMI, Gewicht und Körpergröße der exponierten Gruppen unter Tage (Instandhaltung und Gewinnung) sowie der nicht-exponierten Gruppe (Fabrik).

Parameter	Alter [Jahre]			BMI [kg/m ²]		
	Fabrik	Grube – Instandhaltung	Grube – Gewinnung	Fabrik	Grube – Instandhaltung	Grube – Gewinnung
Anzahl N	243	202	801	243	202	801
Mittelwert	41,5	40,3	38,4	28,6	27,8	28,0
Standardabweichung	10,8	10,9	10,3	4,4	3,8	4,2
Minimum	21,0	19,0	19,0	18,0	19,7	19,6
1. Quartil	32,0	32,0	30,0	25,3	25,1	25,0
Median	40,0	40,0	37,0	28,4	27,2	27,3
3. Quartil	50,0	49,0	47,0	31,1	29,7	30,4
Maximum	65,0	64,0	63,0	43,0	44,4	44,3
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,0008			0,0261		
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung		0,0305			0,6478	
Parameter	Körpergröße [cm]			Gewicht [kg]		
	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung
Anzahl N	243	202	801	243	202	801
Mittelwert	180,3	180,9	180,8	93,0	90,9	91,6
Standardabweichung	6,8	6,9	6,4	16,1	14,0	15,3
Minimum	160,0	163,0	164,0	54,0	63,0	56,0
1. Quartil	175,0	176,0	176,0	81,0	81,0	81,0
Median	180,0	181,0	181,0	92,0	89,0	89,0
3. Quartil	185,0	186,0	185,0	104,0	100,0	100,1
Maximum	203,0	200,0	202,0	146,0	140,6	150,0
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	0,1718			0,1380		
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung		0,7177			0,8148	

Tabelle 41: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für Alter und BMI der exponierten Gruppen unter Tage (Instandhaltung und Gewinnung) sowie der nicht-exponierten Gruppe (Fabrik) stratifiziert nach den Werken Zielitz und Werra.

Standort	Parameter	Alter [Jahre]			BMI [kg/m ²]		
		Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung
Zielitz	Anzahl N	99	100	484	99	100	484
	Mittelwert	40,5	42,2	38,2	28,4	27,9	28,0
	Standardabweichung	10,7	10,7	10,3	3,8	4,3	4,1
	Minimum	21,0	20,0	19,0	20,3	19,7	19,6
	1. Quartil	31,0	33,0	30,0	25,4	25,0	25,1
	Median	38,0	43,5	37,0	28,3	27,2	27,3
	3. Quartil	49,0	51,5	47,0	31,1	30,0	30,3
	Maximum	64,0	64,0	60,0	38,6	44,4	43,7
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube			0,1952			0,1596
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung			0,0007			0,6821
Werra	Anzahl N	144	102	317	144	102	317
	Mittelwert	42,2	38,5	38,8	28,6	27,6	28,0
	Standardabweichung	10,8	10,8	10,4	4,7	3,3	4,4
	Minimum	21,0	19,0	20,0	18,0	20,9	20,1
	1. Quartil	33,5	29,0	30,0	24,9	25,1	24,9
	Median	44,5	37,0	38,0	28,5	27,3	27,1
	3. Quartil	50,5	48,0	48,0	31,2	29,5	30,4
	Maximum	65,0	59,0	63,0	43,0	38,8	44,3
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube			0,0013			0,0740
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung			0,7112			0,8913

Tabelle 42: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für Gewicht und Körpergröße der exponierten Gruppen unter Tage (Instandhaltung und Gewinnung) sowie der nicht-exponierten Gruppe (Fabrik) stratifiziert nach den Werken Zielitz und Werra.

Standort	Parameter	Körpergröße [cm]			Gewicht [kg]		
		Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung
Zielitz	Anzahl N	99	100	484	99	100	484
	Mittelwert	181,3	180,9	181,2	93,7	91,4	92,1
	Standardabweichung	6,7	7,0	6,4	15,3	15,4	14,8
	Minimum	160,0	164,0	164,0	62,9	63,8	59,3
	1. Quartil	177,0	176,0	177,0	80,5	80,6	82,0
	Median	182,0	181,0	181,0	92,0	89,2	90,0
	3. Quartil	185,0	186,0	186,0	105,0	100,0	100,0
	Maximum	200,0	194,0	202,0	145,3	140,6	150,0
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube			0,9212			0,2730
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung			0,8796			0,6787
Werra	Anzahl N	144	102	317	144	102	317
	Mittelwert	179,6	180,8	180,2	92,5	90,4	90,9
	Standardabweichung	6,7	6,9	6,3	16,7	12,5	15,9
	Minimum	165,0	163,0	164,0	54,0	63,0	56,0
	1. Quartil	175,0	175,0	176,0	81,5	82,0	80,0
	Median	179,5	181,5	180,0	92,0	89,0	89,0
	3. Quartil	184,5	186,0	185,0	100,0	100,0	101,0
	Maximum	203,0	200,0	200,0	146,0	123,0	145,0
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube			0,1601			0,2339
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung			0,3582			0,7554

Tabelle 43: Zusammenfassung von Alter und Beschäftigungsdauer der Nicht-Teilnehmer aus den Grubenbetrieben der beiden Werke Zielitz und Werra.

Parameter	Alter [Jahre]			Beschäftigungsdauer [Jahre]		
	Zielitz	Werra	Gesamt	Zielitz	Werra	Gesamt
Anzahl N	415	1041	1456	415	1041	1456
Mittelwert	42,37	41,45	41,71	17,14	17,11	17,11
Standardabweichung	11,51	12,52	12,24	12,52	13,02	12,88
Minimum	20,63	15,83	15,83	0,36	0,25	0,25
1. Quartil	32,77	30,83	31,35	6,61	6,04	6,21
Median	42,75	44,04	43,69	14,53	14,71	14,62
3. Quartil	53,49	52,56	52,80	24,63	31,72	30,38
Maximum	64,39	63,62	64,39	44,13	45,82	45,82

12.2.2 Personenbezogene Exposition

Tabelle 44: Zusammenfassung der Deskriptionswerte der personenbezogenen Expositionsmessungen für Organischen Kohlenstoff (OC) für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Parameter	OC [ppm]		
	Fabrik	Grube - Instandhaltung	Grube - Gewinnung
Anzahl N	241	200	795
Mittelwert	0,02	0,02	0,04
Standardabweichung	0,02	0,01	0,04
Minimum	0,00	0,01	0,01
1. Quartil	0,01	0,01	0,02
Median	0,01	0,02	0,03
3. Quartil	0,02	0,03	0,05
Maximum	0,16	0,08	0,62
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube	<0,0		
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung	<0,0		

Tabelle 45: Zusammenfassung der Deskriptionswerte der personenbezogenen Expositionsmessungen für NO, NO₂, CO, EC-DME, OC und A-Staub für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube) der einzelnen Standorte und Gruppen.

Standort	Gruppe	Parameter	NO ¹⁴ [ppm]	NO ₂ ¹⁴ [ppm]	CO ¹⁴ [ppm]	EC-DME [mg/m ³]	OC [ppm]	A-Staub [mg/m ³]
Zielitz	Fabrik	Anzahl N	99	99	99	97	97	98
		Mittelwert	0,01	0,00	0,05	0,02	0,02	0,32
		Standardabweichung	0,06	0,01	0,28	0,02	0,01	0,33
		Minimum	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01
		1. Quartil	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,14
		Median	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,15
		3. Quartil	0,00	0,00	0,01	0,02	0,02	0,42
		Maximum	0,53	0,06	2,69	0,11	0,08	1,7
	Grube - Instandhaltung	Anzahl N	100	100	100	98	98	98
		Mittelwert	0,72	0,32	1,23	0,04	0,03	1,06
		Standardabweichung	0,41	0,2	1,08	0,03	0,01	0,99
		Minimum	0,07	0,03	0,2	0,01	0,01	0,01
		1. Quartil	0,5	0,2	0,39	0,03	0,02	0,59
		Median	0,65	0,27	0,83	0,04	0,03	0,83
		3. Quartil	0,82	0,37	1,66	0,05	0,04	1,28
		Maximum	2,46	1,1	4,63	0,17	0,08	8,63
	Grube - Gewinnung	Anzahl N	476	476	477	479	480	480
		Mittelwert	1,43	0,62	3,62	0,08	0,05	1,4
		Standardabweichung	0,9	0,41	2,78	0,05	0,04	1,5
		Minimum	0,11	0,04	0	0,01	0,01	0,14
		1. Quartil	0,74	0,28	1,37	0,04	0,03	0,75
		Median	1,27	0,52	2,98	0,07	0,04	1,11
		3. Quartil	1,91	0,92	5,33	0,1	0,05	1,56
		Maximum	7,09	2,37	14,49	0,32	0,62	18,77
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube			<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung			<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0

¹⁴ Hierbei handelt es sich um die 8h-Mittelwerte der personenbezogenen Expositionswerte.



Standort	Gruppe	Parameter	NO ¹⁴ [ppm]	NO ₂ ¹⁴ [ppm]	CO ¹⁴ [ppm]	EC-DME [mg/m ³]	OC [ppm]	A-Staub [mg/m ³]
Werra	Fabrik	Anzahl N	143	143	143	144	144	144
		Mittelwert	0,1	0	0,12	0,02	0,02	0,71
		Standardabweichung	0,63	0	0,39	0,02	0,02	1,62
		Minimum	0	0	0	0,01	0,01	0,14
		1. Quartil	0	0	0	0,01	0,01	0,16
		Median	0	0	0,01	0,01	0,01	0,17
		3. Quartil	0	0	0,06	0,01	0,03	0,52
		Maximum	6,86	0	2,8	0,16	0,16	11,4
	Grube - Instandhaltung	Anzahl N	102	102	102	102	102	102
		Mittelwert	0,27	0,03	0,53	0,02	0,02	0,32
		Standardabweichung	0,37	0,04	0,78	0,02	0,01	0,66
		Minimum	0	0	0	0,01	0,01	0,15
		1. Quartil	0,04	0	0,05	0,01	0,01	0,16
		Median	0,16	0,02	0,2	0,01	0,01	0,17
		3. Quartil	0,33	0,04	0,63	0,02	0,02	0,19
		Maximum	2,34	0,25	4,73	0,12	0,07	6,17
	Grube - Gewinnung	Anzahl N	316	316	316	315	315	315
		Mittelwert	1,16	0,2	3,03	0,06	0,03	0,9
		Standardabweichung	0,98	0,18	2,51	0,05	0,02	1,43
		Minimum	0	0	0	0,01	0,01	0,14
		1. Quartil	0,51	0,07	1,19	0,03	0,01	0,17
		Median	0,95	0,16	2,53	0,04	0,02	0,48
		3. Quartil	1,57	0,28	4,06	0,07	0,04	0,91
		Maximum	7,27	1,07	14	0,34	0,23	14,42
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube		<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0
	p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung		<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0

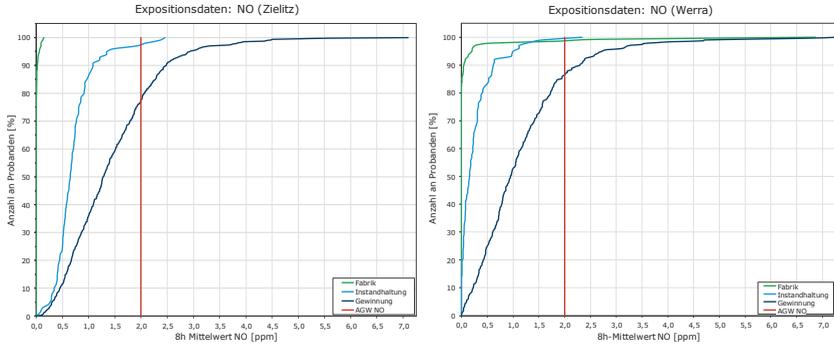


Abbildung 41: Kumulative Verteilung der 8h-Mittelwerte der NO-Exposition über die Anzahl der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube) an den Standorten Zielitz (links) und Werra (rechts).

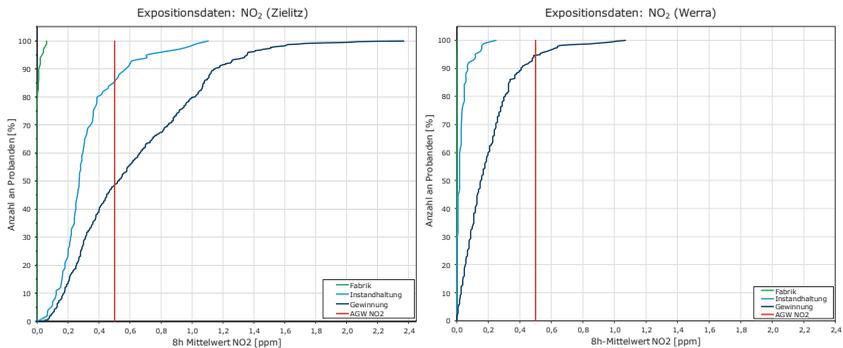


Abbildung 42: Kumulative Verteilung der 8h-Mittelwerte der NO₂-Exposition über die Anzahl der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube) an den Standorten Zielitz (links) und Werra (rechts).

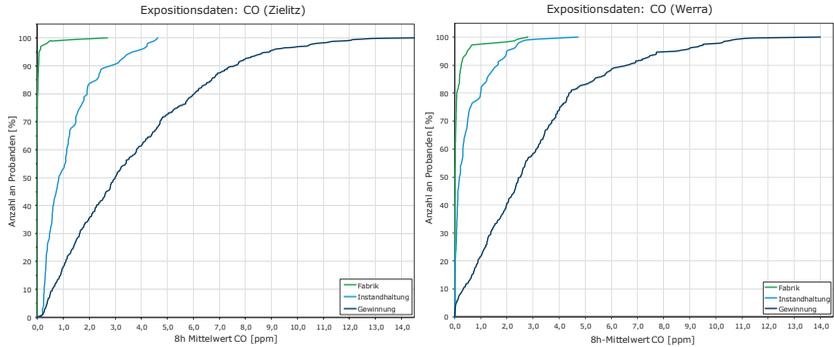


Abbildung 43: Kumulative Verteilung der 8h-Mittelwerte der CO-Exposition über die Anzahl der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube) an den Standorten Zielitz (links) und Werra (rechts).

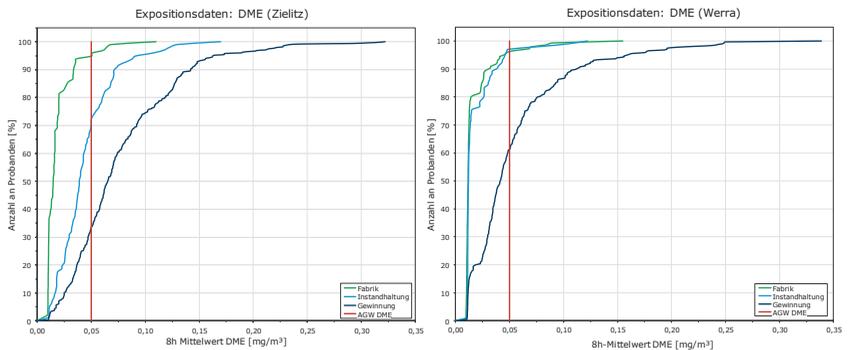


Abbildung 44: Kumulative Verteilung der 8h-Mittelwerte der EC-DME-Exposition über die Anzahl der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube) an den Standorten Zielitz (links) und Werra (rechts).

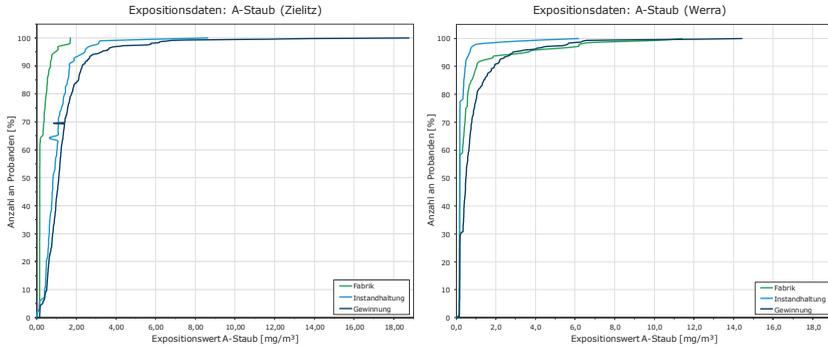


Abbildung 45: Kumulative Verteilung der 8h-Mittelwerte der A-Staub-Exposition über die Anzahl der Studienteilnehmer für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube) an den Standorten Zielitz (links) und Werra (rechts).

Tabelle 46: Prozentualen Anteile an Studienteilnehmer, deren Expositionswerte für NO, NO₂ und EC-DME unterhalb des jeweiligen Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) liegen.

Werk	Gruppe	NO	NO ₂	EC-DME
		AGW = 2,0 ppm	AGW = 0,5 ppm	AGW = 0,05 mg/m ³
Zielitz	Fabrik	100,0%	97,0%	93,8%
	Instandhaltung	97,0%	85,0%	68,0%
	Gewinnung	77,3%	48,3%	32,3%
Werra	Fabrik	98,6%	100,0%	95,8%
	Instandhaltung	99,0%	100,0%	97,1%
	Gewinnung	86,4%	94,6%	61,0%
Gesamt	Fabrik	99,2%	100,0%	95,0%
	Instandhaltung	98,0%	92,6%	82,9%
	Gewinnung	81,0%	66,9%	44,2%

12.2.3 Analyse der Biomarker bei exponierten und nicht-exponierten Beschäftigten

12.2.3.1 Daten unterhalb der Nachweisgrenze

Tabelle 47: Anzahl und Anteil der Biomarker-Messungen unterhalb der Nachweisgrenze für Fabrik und Grube (Gesamt).

Biomarker	Gesamtanzahl der Daten		Anzahl der Werte unter der Nachweisgrenze		% Werte unter der Nachweisgrenze	
	Fabrik	Grube	Fabrik	Grube	Fabrik	Grube
<i>Vor Schichtbeginn</i>						
CC16	241	989	57	165	23,7	16,7
CRP	242	993	14	68	5,8	6,8
IgE	242	993	1	10	0,4	1,0
IL-6	238	989	131	548	55,0	55,4
IL-8	238	988	82	262	34,5	26,5
TNF- α	238	989	44	102	18,5	10,3
<i>Nach Schichtende</i>						
CC16	241	992	49	166	20,3	16,7
CRP	242	993	14	74	5,8	7,5
IgE	242	993	1	11	0,4	1,1
IL-6	241	991	109	494	45,2	49,8
IL-8	241	991	84	301	34,9	30,4
TNF- α	241	991	57	127	23,7	12,8

12.2.3.2 Kardiovaskuläre Parameter

Tabelle 48: Zusammenfassung der Deskriptionswerte aus der CIMT-Untersuchung (anteriore, laterale und posteriore Ebene sowie der arithmetische Mittelwert der drei Ebenen) für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).

Gruppe	Parameter	CIMT (Anterior) [cm]	CIMT (Lateral) [cm]	CIMT (Posterior) [cm]	CIMT (Mittelwerte) [cm]
Fabrik	Anzahl N	64	64	64	64
	Mittelwert	0,0494	0,0492	0,0487	0,0491
	Standardabweichung	0,0119	0,0115	0,0113	0,0109
	Minimum	0,0280	0,0270	0,0270	0,0287
	1. Quartil	0,0405	0,0405	0,0400	0,0410
	Median	0,0475	0,0490	0,0485	0,0497
	3. Quartil	0,0590	0,0560	0,0560	0,0562
	Maximum	0,0890	0,0880	0,0840	0,0870
Grube - Instandhaltung	Anzahl N	58	58	58	58
	Mittelwert	0,0521	0,0524	0,0518	0,0521
	Standardabweichung	0,0128	0,0127	0,0119	0,0119
	Minimum	0,0300	0,0290	0,0300	0,0317
	1. Quartil	0,0430	0,0430	0,0430	0,0437
	Median	0,0505	0,0500	0,0500	0,0503
	3. Quartil	0,0590	0,0600	0,0580	0,0597
	Maximum	0,0880	0,0890	0,0850	0,0843
Grube - Gewinnung	Anzahl N	57	57	57	57
	Mittelwert	0,0485	0,0489	0,0497	0,0497
	Standardabweichung	0,0117	0,0121	0,0122	0,0122
	Minimum	0,0310	0,0310	0,0320	0,0320
	1. Quartil	0,0390	0,0410	0,0400	0,0400
	Median	0,0470	0,0470	0,0490	0,0490
	3. Quartil	0,0540	0,0540	0,0550	0,0550
	Maximum	0,0890	0,0820	0,0900	0,0900
p-Wert (Wilcoxon-Test) Fabrik vs. Grube		0,7048	0,6135	0,3723	0,6022
p-Wert (Wilcoxon-Test) Gewinnung vs. Instandhaltung		0,1140	0,1184	0,1689	0,2761

12.2.3.3 Atemwegsparameter (Lungenfunktion)

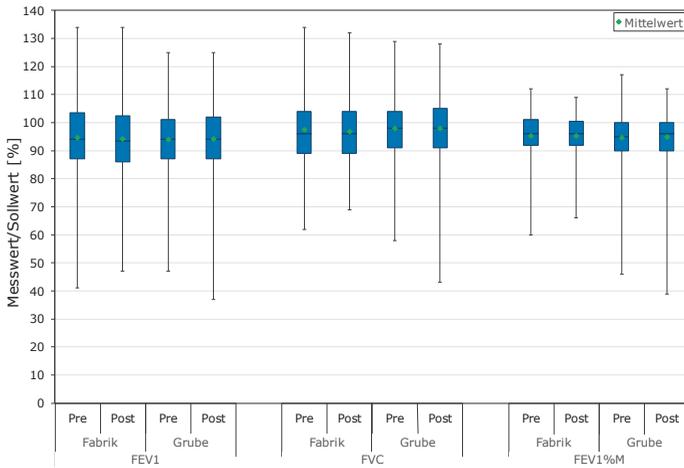


Abbildung 46: FEV1%, FVC% und FEV1/FVC%, jeweils normiert auf die GLI-Sollwerte, im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte jeweils für die exponierte (Grube) und nicht-exponierte (Fabrik) Gruppe.

Tabelle 49: Zusammenfassung der Deskriptionswerte für weitere Parameter aus der Lungenfunktionsuntersuchung im Vergleich der Vor- und Nach-Schicht-Werte sowie der Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) jeweils für die Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube).*

Parameter	Grube (G)															p-Werte für Standorteffekte														
	Fabrik (F)					Instandhaltung (IN)					Gewinnung (GE)																			
	N	Mittelwert	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max	VRT	N	Mittelwert	SD	Min	Q1	Med		Q3	Max	VRT	Wilcoxon (F - G)	Wilcoxon (GE - IN)									
MEF25 [$\%$]	Vor	236	1,60	0,60	0,37	1,15	1,57	1,95	4,22	184	1,58	0,62	0,43	1,17	1,54	1,94	4,78	723	1,60	0,59	0,34	1,20	1,54	1,89	4,18	0,8770	0,7057			
	Nach	236	1,55	0,51	0,46	1,17	1,54	1,85	3,26	184	1,58	0,59	0,32	1,22	1,59	1,91	3,66	723	1,60	0,60	0,32	1,20	1,51	1,94	4,08	0,4481	0,9710			
	Nach-Vor	236	-0,05	0,37	-2,66	-0,19	-0,04	0,15	1,12	0,1300	184	0,00	0,32	-2,02	-0,16	-0,01	0,17	1,18	0,9931	723	-0,00	0,34	-2,29	-0,16	-0,01	0,18	1,62	0,8796	0,1989	0,9892
MEF25 [Mess-/Sollwert]	Vor	236	105,69	39,68	33,00	76,50	101,50	126,00	281,00	184	100,69	33,62	42,00	73,50	97,50	125,00	222,00	721	97,24	32,93	32,00	73,00	92,00	115,00	235,00	0,0067	0,1482	0,0067	0,1482	
	Nach	236	102,58	33,56	32,00	76,50	100,00	124,00	265,00	184	101,02	35,20	24,00	76,00	99,00	122,00	255,00	721	97,03	34,66	29,00	72,00	92,00	112,00	301,00	0,0255	0,0868	0,0255	0,0868	
	Nach-Vor	236	-3,11	25,64	205,00	-1,20	-3,00	10,00	81,00	0,1081	184	0,33	22,33	-94,00	-11,00	-1,00	9,50	128,00	0,7856	721	-0,21	23,38	164,00	-10,00	-1,00	10,00	169,00	0,7879	0,1820	0,8454
MEF50 Best	Vor	236	4,52	1,26	0,77	3,68	4,57	5,44	7,69	184	4,53	1,33	1,39	3,61	4,54	5,44	8,12	723	4,50	1,27	0,29	3,67	4,42	5,27	8,85	0,6666	0,7011	0,6666	0,7011	
	Nach	236	4,52	1,24	0,94	3,62	4,51	5,37	7,59	184	4,58	1,29	1,37	3,71	4,57	5,37	8,29	723	4,58	1,30	0,86	3,72	4,49	5,44	9,98	0,6395	0,7587	0,6395	0,7587	
	Nach-Vor	236	0,00	0,68	-2,99	-0,30	0,08	0,38	2,02	0,3151	184	0,04	0,62	-3,16	-0,28	0,06	0,39	2,68	0,1528	723	0,07	0,74	-3,13	-0,28	0,04	0,39	5,08	0,0098	0,6956	0,9663
MEF50 [$\%$]	Vor	236	112,76	33,69	26,00	87,50	114,00	136,00	207,00	184	111,13	33,60	42,00	85,50	110,00	133,50	213,00	721	107,18	30,57	6,00	86,00	104,00	125,00	244,00	0,0310	0,1836	0,0310	0,1836	
	Nach	236	112,66	32,59	32,00	88,50	111,00	135,00	219,00	184	111,95	31,98	43,00	89,50	110,00	132,50	208,00	721	108,94	32,02	25,00	87,00	108,00	128,00	279,00	0,1288	0,1893	0,1288	0,1893	
	Nach-Vor	236	-0,10	16,91	-75,00	-8,00	2,00	9,00	54,00	0,3792	184	0,82	15,77	-70,00	-7,00	1,00	9,00	80,00	0,2232	721	1,76	18,35	106,00	-6,00	1,00	9,00	118,00	0,0092	0,7139	0,8834
MEF75 Best	Vor	236	7,51	1,76	1,42	6,30	7,86	8,57	11,98	184	7,52	1,81	3,21	6,30	7,53	8,82	12,92	723	7,65	1,77	1,76	6,45	7,69	8,84	13,42	0,5103	0,3193	0,5103	0,3193	
	Nach	236	7,57	1,74	1,70	6,43	7,70	8,69	11,47	184	7,71	1,74	2,79	6,63	7,93	8,82	12,25	723	7,70	1,73	1,12	6,55	7,79	8,70	13,45	0,5852	0,7756	0,5852	0,7756	
	Nach-Vor	236	0,05	1,25	-5,81	-0,47	0,09	0,64	3,92	0,2599	184	0,19	1,13	-4,03	-0,41	0,08	0,69	5,02	0,0473	723	0,05	1,16	-5,35	-0,54	0,02	0,59	5,65	0,3045	0,8230	0,2076
MEF75 [$\%$]	Vor	236	92,25	21,69	19,00	79,00	92,50	107,00	151,00	184	91,66	21,49	41,00	78,00	91,50	104,50	147,00	721	92,40	20,78	22,00	78,00	92,00	106,00	157,00	0,7714	0,6095	0,7714	0,6095	
	Nach	236	92,93	21,43	22,00	79,00	95,00	108,00	146,00	184	94,03	21,11	39,00	80,00	95,00	106,00	168,00	721	93,03	20,49	15,00	80,00	93,00	105,00	162,00	0,5481	0,4362	0,5481	0,4362	
	Nach-Vor	236	0,67	15,21	-74,00	-6,00	1,00	8,00	48,00	0,2951	184	2,38	13,90	-57,00	-5,00	1,00	9,00	54,00	0,0404	721	0,64	14,14	-70,00	-7,00	0,00	7,00	65,00	0,2701	0,8842	0,1940
PEF	Vor	236	9,21	1,74	2,73	8,12	9,24	10,29	14,71	184	9,15	1,72	4,65	8,04	9,10	10,27	14,04	723	9,34	1,82	2,51	8,25	9,46	10,50	14,70	0,4523	0,8092	0,4523	0,8092	
	Nach	236	9,27	1,74	2,98	8,20	9,33	10,39	14,70	184	9,50	1,75	2,79	8,18	9,65	10,58	14,53	723	9,50	1,77	1,65	8,47	9,55	10,65	14,93	0,0858	0,8599	0,0858	0,8599	
	Nach-Vor	236	0,06	1,20	-5,42	-0,57	0,09	0,63	6,00	0,3553	184	0,34	1,24	-5,13	-0,40	0,30	1,00	6,37	0,0002	723	0,16	1,22	-6,85	-0,48	0,11	0,68	6,42	0,0018	0,2368	0,0329
PEF	Vor	236	97,93	18,60	32,00	88,00	98,00	111,00	149,00	184	96,61	17,30	44,00	87,00	95,00	108,00	140,00	721	97,57	18,39	27,00	87,00	98,00	110,00	153,00	0,6444	0,2514	0,6444	0,2514	





Parameter	Fabrik (F)											Grube (G)											p-Werte für Standorteffekte						
	Mittelwert			SD			Q1			Med			Q3			Max			VRT			Wilcoxon (F-G)	Wilkocox (F-G)						
	N	Mittelwert	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max	VRT	N	Mittelwert	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max	VRT											
(%) Nach- / Sollwert	236	98,67	19,01	33,00	87,00	98,50	112,00	165,00											721	99,21	17,91	19,00	89,00	99,00	112,00	151,00	0,5919	0,6840	
(%) Nach- / Sollwert	236	0,74	12,71	59,00	-6,00	1,00	7,00	62,00	0,3157										721	1,64	12,88	-79,00	-5,00	1,00	7,00	65,00	0,0018	0,2933	0,0332
VC Vor	236	5,21	0,77	3,10	4,67	5,21	5,74	7,41											723	5,34	0,75	3,03	4,84	5,31	5,83	7,71	0,0380	0,2922	
Best	236	5,17	0,80	1,44	4,64	5,15	5,70	7,11											723	5,34	0,73	3,21	4,85	5,32	5,84	7,54	0,0049	0,6472	
Nach- / Vor	236	-0,04	0,33	-3,42	-0,18	-0,02	0,11	0,99	0,0654										723	-0,00	0,21	-0,90	-0,12	-0,02	0,11	1,27	0,5326	0,0689	0,1100
VC Vor	236	100,73	12,07	69,00	93,05	100,00	107,00	140,00											721	101,05	10,61	68,00	94,00	101,00	108,00	136,00	0,3322	0,7567	
(%) Nach- / Sollwert	236	100,03	12,64	30,00	91,50	99,00	108,00	139,00											721	101,02	10,20	69,00	94,00	101,00	108,00	133,00	0,0682	0,4015	
Nach- / Vor	236	-0,69	6,64	-70,00	-3,00	-1,00	2,00	19,00	0,1013										721	-0,03	3,94	-16,00	-2,00	0,00	2,00	21,00	0,5698	0,0938	0,1150

* Angaben mit Anzahl (N), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), 1. Quartil (Q1), Median (Med), 3. Quartil (Q3), Maximum (Max), p-Werte aus dem Vorzeichen-Rang-Test für Schichteffekte (VRT), p-Werte aus dem Wilcoxon-Rang-Summen-Test für Standorteffekte.

12.2.4 Analyse von Expositions-Biomarker-Zusammenhängen

12.2.4.1 Kardiovaskuläre Parameter

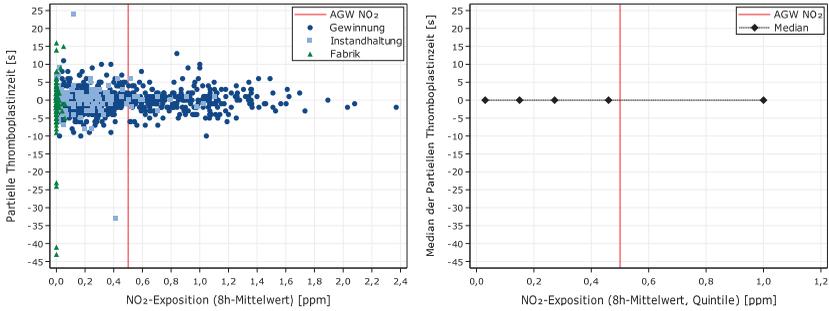


Abbildung 47: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für die Partielle Thromboplastinzzeit gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

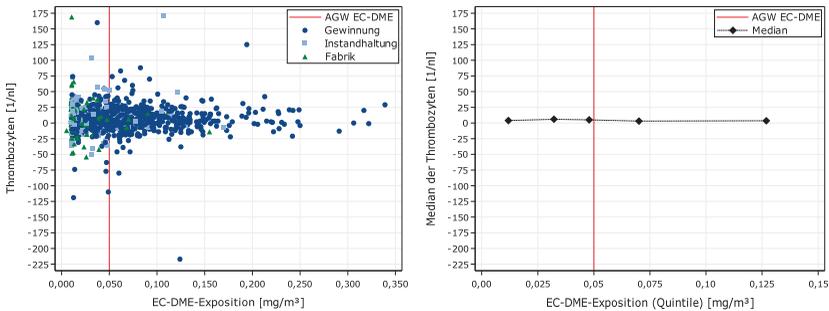


Abbildung 48: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für die Thrombozyten gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

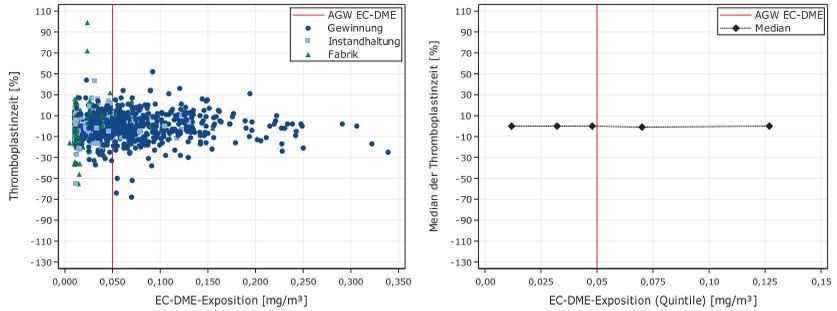


Abbildung 49: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für die Thromboplastinzeit gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

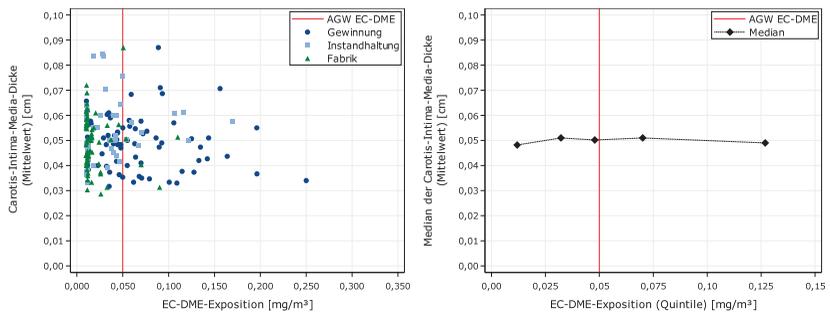


Abbildung 50: CIMT-Werte (Mittelwerte der drei Ebenen) gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

12.2.4.2 Entzündung und Immunantwort

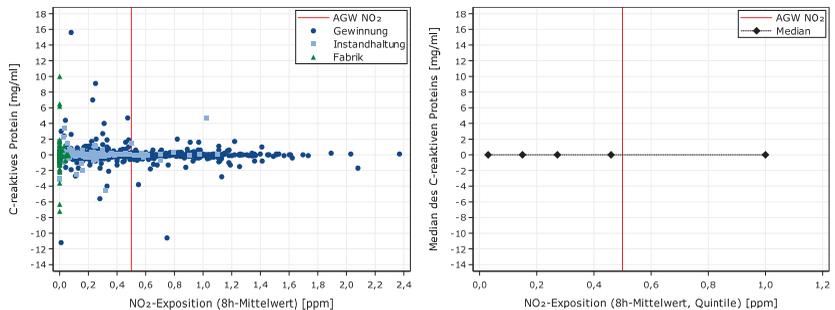


Abbildung 51: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für C-reaktives Protein gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

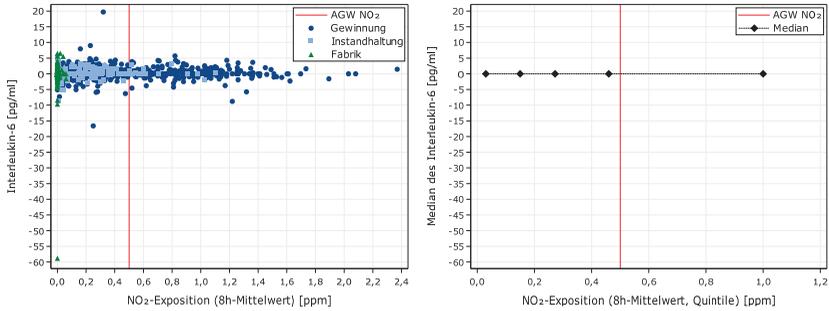


Abbildung 52: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Interleukin-6 gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

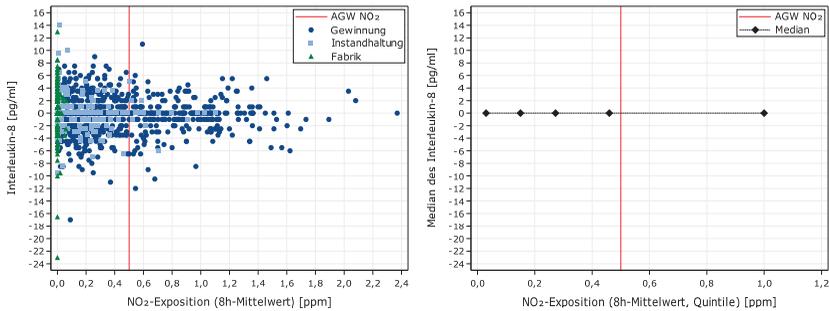


Abbildung 53: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Interleukin-8 gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

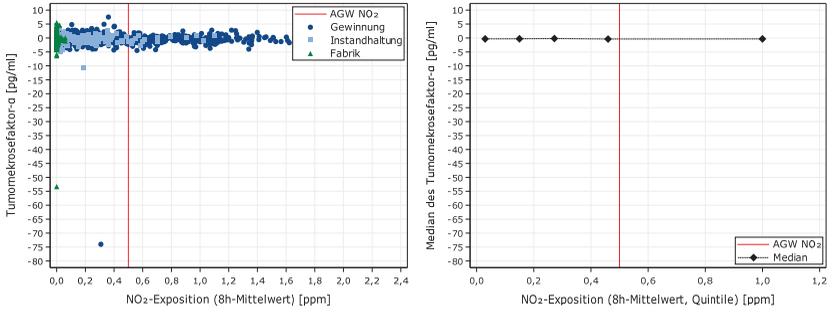


Abbildung 54: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für den Tumornekrosefaktor-alpha gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

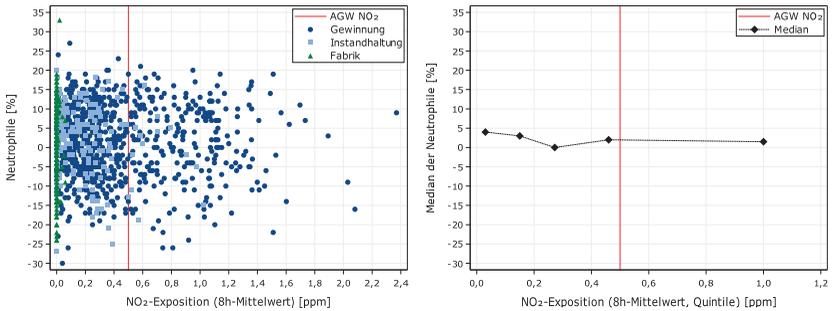


Abbildung 55: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für die Neutrophile gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

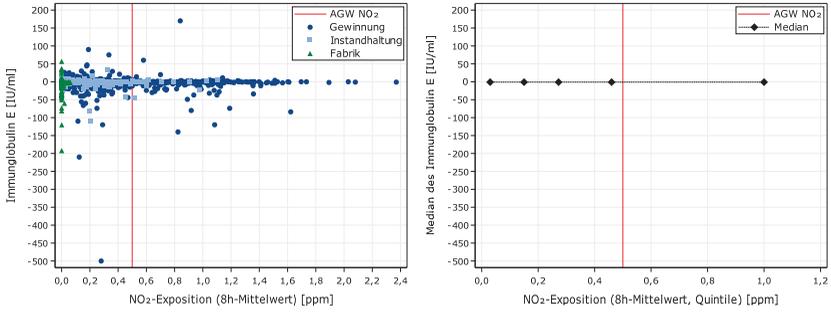


Abbildung 56: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Immunglobulin E gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

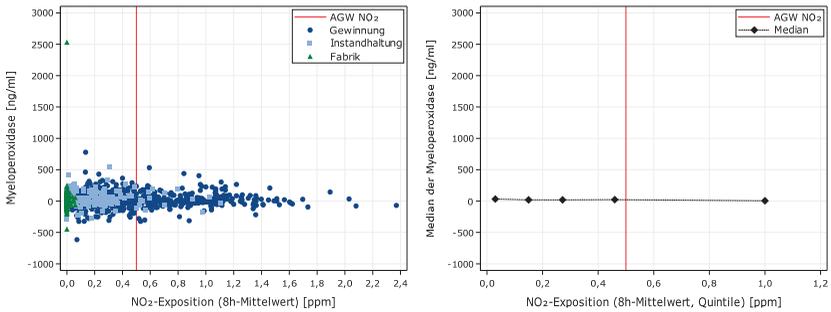


Abbildung 57: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Myeloperoxidase gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

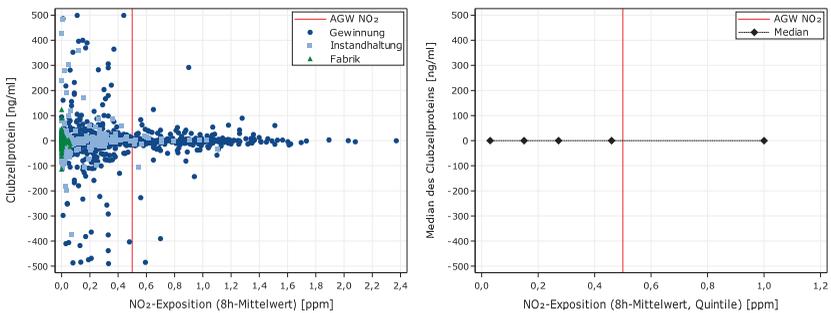


Abbildung 58: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für Clubzellprotein gegenüber der NO₂-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

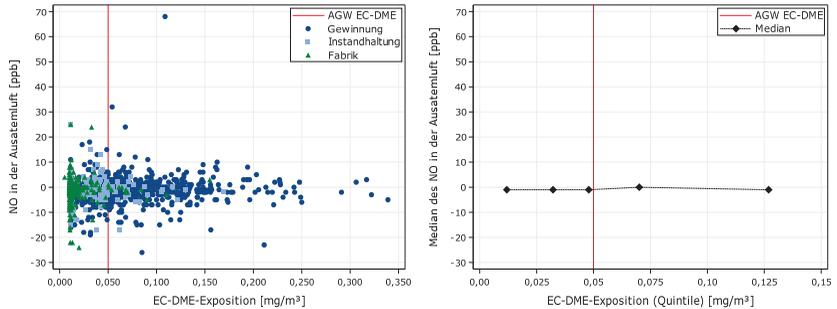


Abbildung 59: Differenz der Schichtwerte (Nach-Vor) für NO in der Ausatemluft gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

12.2.4.3 Atemwegserkrankungen (Lungenfunktion)

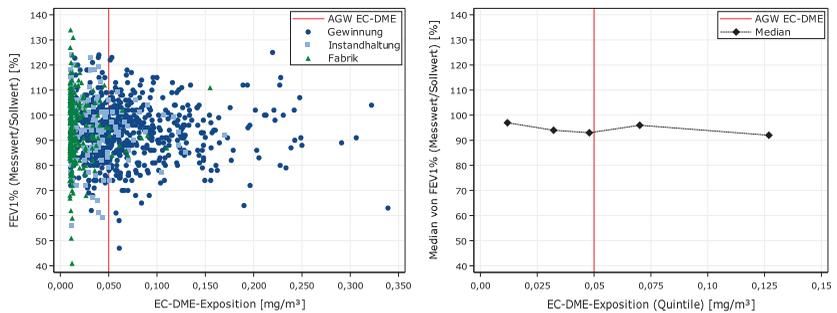


Abbildung 60: Vor-Schicht-Werte für FEV1% gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

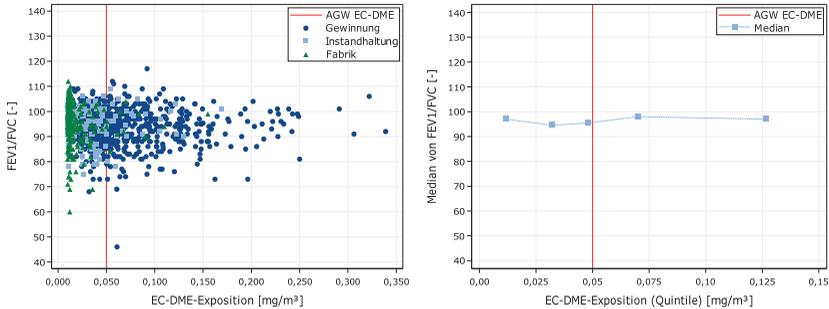


Abbildung 61: Vor-Schicht-Werte für FEV1/FVC gegenüber der EC-DME-Exposition im Streudiagramm (links) und als Mediane (rechts).

12.2.5 Daten aus Fragebögen

12.2.5.1 Vorabfragebogen

Tabelle 50: Kategorielle Analyse der Angaben aus dem Vorabfragebogen: Anzahl und prozentualer Anteil für die berufliche Exposition der Studienteilnehmer der Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube). Statistische Signifikanz wurde anhand des Exakten Tests nach Fisher (FE; standortabhängig) ermittelt.

Parameter: Exposition gegenüber	Antwort	Fabrik (F)		Grube (G)				p für Standort- effekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung (IN)		Gewinnung (GW)		FE (GW - IN)	FE (F - G)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
Säuredämpfe	0: Nicht aus- gewählt	226	93,00	200	99,01	786	98,13		
	1: Ausge- wählt	17	7,00	2	0,99	15	1,87		
	Daten ges- amt	243		202		801		0,547 7	0,0000
Tierstäube	0: Nicht aus- gewählt	225	92,59	187	92,57	763	95,26		
	1: Ausge- wählt	18	7,41	15	7,43	38	4,74		
	Daten ges- amt	243		202		801		0,157 0	0,2166
Asbest	0: Nicht aus- gewählt	227	93,42	191	94,55	779	97,25		
	1: Ausge- wählt	16	6,58	11	5,45	22	2,75		



Parameter: Exposition gegenüber	Antwort	Fabrik (F)		Grube (G)				p für Standort- effekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung (IN)		Gewinnung (GW)		FE (GW - IN)	FE (F - G)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,074 1	0,0258
Verbren- nungs-gase	0: Nicht aus- gewählt	214	88,07	169	83,66	729	91,01		
	1: Ausge- wählt	29	11,93	33	16,34	72	8,99		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,004 3	0,4905
Graphitstaub	0: Nicht aus- gewählt	239	98,35	201	99,50	795	99,25		
	1: Ausge- wählt	4	1,65	1	0,50	6	0,75		
	Daten ge- samt	243		202		801		1,000 0	0,2404
Schwerme- tall-stäube o- der -lösun- gen	0: Nicht aus- gewählt	237	97,53	199	98,51	796	99,38		
	1: Ausge- wählt	6	2,47	3	1,49	5	0,62		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,205 5	0,0383
Laugen	0: Nicht aus- gewählt	229	94,24	200	99,01	786	98,13		
	1: Ausge- wählt	14	5,76	2	0,99	15	1,87		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,547 7	0,0009
Mischstaub	0: Nicht aus- gewählt	197	81,07	183	90,59	702	87,64		
	1: Ausge- wählt	46	18,93	19	9,41	99	12,36		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,272 8	0,0042
Nicht beant- wortet	0: Nicht aus- gewählt	224	92,18	191	94,55	765	95,51		
	1: Ausge- wählt	19	7,82	11	5,45	36	4,49		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,576 7	0,0559
Andere	0: Nicht aus- gewählt	225	92,59	196	97,03	766	95,63		
	1: Ausge- wählt	18	7,41	6	2,97	35	4,37		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,432 7	0,0415



Parameter: Exposition gegenüber	Antwort	Fabrik (F)		Grube (G)				p für Standort- effekt	
				Instandhaltung (IN)		Gewinnung (GW)		FE (GW - IN)	FE (F - G)
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
Pflanzen- staub	0: Nicht aus- gewählt	230	94,65	188	93,07	767	95,76		
	1: Ausge- wählt	13	5,35	14	6,93	34	4,24		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,137 7	0,7402
Quarz	0: Nicht aus- gewählt	235	96,71	200	99,01	791	98,75		
	1: Ausge- wählt	8	3,29	2	0,99	10	1,25		
	Daten ge- samt	243		202		801		1,000 0	0,0395
Lötrauch	0: Nicht aus- gewählt	217	89,30	182	90,10	756	94,38		
	1: Ausge- wählt	26	10,70	20	9,90	45	5,62		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,036 4	0,0279
Lösungsmi- tel	0: Nicht aus- gewählt	203	83,54	190	94,06	749	93,51		
	1: Ausge- wählt	40	16,46	12	5,94	52	6,49		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,872 8	0,0000
Farbspritz- nebel	0: Nicht aus- gewählt	219	90,12	193	95,54	769	96,00		
	1: Ausge- wählt	24	9,88	9	4,46	32	4,00		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,695 8	0,0010
Stark reizend wirkende Gase wie Ammoniak	0: Nicht aus- gewählt	225	92,59	197	97,52	787	98,25		
	1: Ausge- wählt	18	7,41	5	2,48	14	1,75		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,561 4	0,0000
Schweiß- rauch	0: Nicht aus- gewählt	200	82,30	166	82,18	733	91,51		
	1: Ausge- wählt	43	17,70	36	17,82	68	8,49		
	Daten ge- samt	243		202		801		0,000 3	0,0026

Tabelle 51: Kategorielle Analyse der Angaben aus dem Vorabfragebogen: Anzahl und prozentualer Anteil für weitere medizinische Variablen der Studienteilnehmer der Expositionsgruppen Fabrik, Instandhaltung (Grube) und Gewinnung (Grube). Statistische Signifikanz wurde anhand des Exakten Tests nach Fisher (FE; standortabhängig) ermittelt.

Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
Jemals Lungen-erkrankung	1: Nein	203	84,23	169	84,08	679	85,52		
	2: Ja	38	15,77	32	15,92	115	14,48		
	Fehlende Daten	2		1		7			
	Daten gesamt	241		201		794		0,6562	0,6881
Jemals Lungen-entzündung	0: Nicht ausgewählt	217	89,30	180	89,11	707	88,26		
	1: Ausgewählt	26	10,70	22	10,89	94	11,74		
	Daten gesamt	243		202		801		0,8062	0,8219
Jemals Lungen-operation	0: Nicht ausgewählt	242	99,59	201	99,50	797	99,50		
	1: Ausgewählt	1	0,41	1	0,50	4	0,50		
	Daten gesamt	243		202		801		1,0000	1,0000
Jemals andere Lungen-krankheiten	0: Nicht ausgewählt	228	93,83	193	95,54	778	97,13		
	1: Ausgewählt	15	6,17	9	4,46	23	2,87		
	Daten gesamt	243		202		801		0,2630	0,0377
Kurzatmig-keit Treppen mit Belastung	1: Nein	177	72,84	163	81,09	659	82,69		
	2: Ja	66	27,16	38	18,91	138	17,31		
	Fehlende Daten	0		1		4			
	Daten gesamt	243		201		797		0,6051	0,0011
Kurzatmig-keit Treppen ohne Belastung	1: Nein	220	92,44	191	96,46	761	96,09		
	2: Ja	18	7,56	7	3,54	31	3,91		
	Fehlende Daten	5		4		9			
	Daten gesamt	238		198		792		1,0000	0,0227
Kurzatmig-keit mit gleichaltri-gen mithalten	1: Nein	228	96,20	198	99,50	772	97,72		
	2: Ja	9	3,80	1	0,50	18	2,28		
	Fehlende Daten	6		3		11			
	Daten gesamt	237		199		790		0,1466	0,0911
	1: Nein	239	98,76	199	99,50	788	99,62		



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
Kurzzeitigkeit bei üblichem Tempo	2: Ja	3	1,24	1	0,50	3	0,38		
	Fehlende Daten	1		2		10			
	Daten gesamt	242		200		791		1,0000	0,1411
Wetterbedingte Atembeschwerden	1: Nein	66	76,74	63	80,77	244	81,06		
	2: Ja	20	23,26	15	19,23	57	18,94		
	Fehlende Daten	157		124		500			
	Daten gesamt	86		78		301		1,0000	0,3709
Jetztige berufliche Tätigkeit beeinflusst Atembeschwerden	1: Nein	77	90,59	70	93,33	258	87,16		
	2: Ja	8	9,41	5	6,67	38	12,84		
	Fehlende Daten	158		127		505			
	Daten gesamt	85		75		296		0,1603	0,7035
Atembeschwerden bei Arbeitsbeginn	1: Nein	86	100,00	77	98,72	293	97,67		
	2: Ja	0	0,00	1	1,28	7	2,33		
	Fehlende Daten	157		124		501			
	Daten gesamt	86		78		300		1,0000	0,3615
Atembeschwerden mehrere Stunden nach Arbeitsbeginn	1: Nein	83	96,51	70	93,33	266	89,86		
	2: Ja	3	3,49	5	6,67	30	10,14		
	Fehlende Daten	157		127		505			
	Daten gesamt	86		75		296		0,5068	0,0831
Atembeschwerden nach der Schicht	1: Nein	84	97,67	69	90,79	275	93,22		
	2: Ja	2	2,33	7	9,21	20	6,78		
	Fehlende Daten	157		126		506			
	Daten gesamt	86		76		295		0,4613	0,1368
Atmung verbessert sind während Urlaub	1: Nein	67	78,82	54	73,97	207	71,38		
	2: Ja	18	21,18	19	26,03	83	28,62		
	Fehlende Daten	158		129		511			
	Daten gesamt	85		73		290		0,7710	0,2219
Atembeschwerden jahreszeitenabhängig	1: Nein	60	68,97	50	66,67	240	81,63		
	2: Ja	27	31,03	25	33,33	54	18,37		
	Fehlende Daten	156		127		507			
	Daten gesamt	87		75		294		0,0071	0,0664



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
Atmung schwerer im Sommer	1: Nein	44	77,19	42	75,00	224	89,24		
	2: Ja	13	22,81	14	25,00	27	10,76		
	Fehlende Daten	186		146		550			
	Daten gesamt	57		56		251		0,0082	0,0705
Atmung schwerer im Winter	1: Nein	44	81,48	41	80,39	213	87,65		
	2: Ja	10	18,52	10	19,61	30	12,35		
	Fehlende Daten	189		151		558			
	Daten gesamt	54		51		243		0,1798	0,3972
Schmerz oder Druck im Brustkorb	1: Nein	179	75,21	152	76,38	613	79,10		
	2: Ja	59	24,79	47	23,62	162	20,90		
	Fehlende Daten	5		3		26			
	Daten gesamt	238		199		775		0,4387	0,2957
Brustkorb-schmerzen bei Aufregung	1: Nein	34	64,15	32	76,19	102	69,39		
	2: Ja	19	35,85	10	23,81	45	30,61		
	Fehlende Daten	190		160		654			
	Daten gesamt	53		42		147		0,4457	0,3994
Brustkorb-schmerzen aus heiterem Himmel	1: Nein	20	35,09	20	48,78	63	42,57		
	2: Ja	37	64,91	21	51,22	85	57,43		
	Fehlende Daten	186		161		653			
	Daten gesamt	57		41		148		0,4835	0,2842
Brustkorb-schmerzen bei schlechter Luftqualität	1: Nein	39	75,00	29	72,50	105	72,92		
	2: Ja	13	25,00	11	27,50	39	27,08		
	Fehlende Daten	191		162		657			
	Daten gesamt	52		40		144		1,0000	0,8597
Medikamente wegen Husten / Atmung	1: Nein	222	93,28	180	93,26	739	95,35		
	2: Ja	16	6,72	13	6,74	36	4,65		
	Fehlende Daten	5		9		26			
	Daten gesamt	238		193		775		0,2692	0,3356
Medikamente wegen Herz / Bluthochdruck	1: Nein	189	78,42	167	83,92	673	84,65		
	2: Ja	52	21,58	32	16,08	122	15,35		
	Fehlende Daten	2		3		6			



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
	Daten gesamt	241		199		795		0,8266	0,0267
Andere Medikamente	1: Nein	197	82,77	155	79,08	665	84,39		
	2: Ja	41	17,23	41	20,92	123	15,61		
	Fehlende Daten	5		6		13			
	Daten gesamt	238		196		788		0,0862	0,8468
Trockene / gerötete Haut	1: Nein	203	84,23	172	86,00	683	85,91		
	2: Ja	38	15,77	28	14,00	112	14,09		
	Fehlende Daten	2		2		6			
	Daten gesamt	241		200		795		1,0000	0,5394
Hautprobleme schlimmer während Arbeit	1: Nein	9	24,32	10	38,46	40	37,38		
	2: Ja	28	75,68	16	61,54	67	62,62		
	Fehlende Daten	206		176		694			
	Daten gesamt	37		26		107		1,0000	0,1722
Hautprobleme schlimmer während Urlaub	1: Nein	23	65,71	17	65,38	64	60,38		
	2: Ja	12	34,29	9	34,62	42	39,62		
	Fehlende Daten	208		176		695			
	Daten gesamt	35		26		106		0,8225	0,6981
Jemals geraucht	1: Nein, niemals			81	40,30	276	34,67		
	2: Gelegentlich			20	9,95	66	8,29		
	3: Ja, täglich			100	49,75	454	57,04		
	Fehlende Daten			1		5			
	Daten gesamt			201		796		0,1664	
Früherer Raucher	1: Nein			55	55,00	270	60,40		
	2: Ja			45	45,00	177	39,60		
	Fehlende Daten			102		354			
	Daten gesamt			100		447		0,3676	
Gewöhnlich morgens Auswurf	1: Nein	223	91,77	181	90,05	704	88,22		
	2: Ja	20	8,23	20	9,95	94	11,78		
	Fehlende Daten	0		1		3			
	Daten gesamt	243		201		798		0,5355	0,1673
	1: Nein	7	35,00	5	27,78	22	25,29		



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
Morgens Auswurf 3+ Monate/Jahr	2: Ja	13	65,00	13	72,22	65	74,71		
	Fehlende Daten	223		184		714			
	Daten gesamt	20		18		87		0,7758	0,4172
Tag / Nacht Auswurf	1: Nein	231	95,45	189	94,97	745	93,59		
	2: Ja	11	4,55	10	5,03	51	6,41		
	Fehlende Daten	1		3		5			
	Daten gesamt	242		199		796		0,6197	0,4436
Tag / Nacht Auswurf 3+ Monate/Jahr	1: Nein	3	27,27	4	44,44	12	25,53		
	2: Ja	8	72,73	5	55,56	35	74,47		
	Fehlende Daten	232		193		754			
	Daten gesamt	11		9		47		0,2586	1,0000
Glasiger weißer Auswurf	0: Nicht ausgewählt	229	94,24	193	95,54	747	93,26		
	1: Ausgewählt	14	5,76	9	4,46	54	6,74		
	Daten gesamt	243		202		801		0,2599	0,8822
Braunschwarzer Auswurf	0: Nicht ausgewählt	237	97,53	196	97,03	753	94,01		
	1: Ausgewählt	6	2,47	6	2,97	48	5,99		
	Daten gesamt	243		202		801		0,1148	0,0651
Gelb-grüner Auswurf	0: Nicht ausgewählt	233	95,88	190	94,06	755	94,26		
	1: Ausgewählt	10	4,12	12	5,94	46	5,74		
	Daten gesamt	243		202		801		0,8672	0,3482
Auswurf Farbe nicht angeben	0: Nicht ausgewählt			198	98,02	769	96,00		
	1: Ausgewählt			4	1,98	32	4,00		
	Daten gesamt			202		801		0,2069	
Asthma Anfall	1: Nein	227	93,8	186	92,54	755	94,73		
	2: Ja	15	6,2	15	7,46	42	5,27		
	Fehlende Daten	1		1		4			
	Daten gesamt	242		201		797		0,2351	0,7599,
Erkältung mit Husten	1: Nein	187	77,59	164	81,59	678	85,39		
	2: Ja	54	22,41	37	18,41	116	14,61		



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
in den letzten 3 Wochen	Fehlende Daten	2		1		7			
	Daten gesamt	241		201		794		0,1896	0,0122
Husten/Schnupfen 2x/Jahr+	1: Nein	164	68,33	144	72,36	573	72,44		
	2: Ja	76	31,67	55	27,64	218	27,56		
	Fehlende Daten	3		3		10			
	Daten gesamt	240		199		791		1,0000	0,2312
Trockene Nase und Kehle	1: Nein	200	82,99	171	84,65	656	82,62		
	2: Ja	41	17,01	31	15,35	138	17,38		
	Fehlende Daten	2		0		7			
	Daten gesamt	241		202		794		0,5301	1,0000
Jemals operiert	1: Nein	169	70,42	134	67,00	562	70,96		
	2: Ja	71	29,58	66	33,00	230	29,04		
	Fehlende Daten	3		2		9			
	Daten gesamt	240		200		792		0,2994	1,0000
Jemals hohen Blutdruck	1: Nein	142	59,17	131	65,50	542	68,69		
	2: Ja	98	40,83	69	34,50	247	31,31		
	Fehlende Daten	3		2		12			
	Daten gesamt	240		200		789		0,3966	0,0097
Jemals niedrigen Blutdruck	1: Nein	206	94,93	172	93,99	676	92,73		
	2: Ja	11	5,07	11	6,01	53	7,27		
	Fehlende Daten	26		19		72			
	Daten gesamt	217		183		729		0,6297	0,3635
Augenbeschwerden auf der Arbeit erhöht	1: Nein	163	97,02	158	96,34	638	96,96		
	2: Ja	5	2,98	6	3,66	20	3,04		
	Fehlende Daten	75		38		143			
	Daten gesamt	168		164		658		0,6242	1,0000
Augenentzündung	1: Nein	237	97,93	198	99,00	766	97,21		
	2: Ja	5	2,07	2	1,00	22	2,79		
	Fehlende Daten	1		2		13			
	Daten gesamt	242		200		788		0,1981	1,0000
	1: Nein	183	76,25	144	72,36	592	74,56		



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
Heuschnupfen / Allergien	2: Ja	57	23,75	55	27,64	202	25,44		
	Fehlende Daten	3		3		7			
	Daten gesamt	240		199		794		0,5274	0,5634
Heiserkeit	1: Nein	232	95,87	195	96,53	760	95,60		
	2: Ja	10	4,13	7	3,47	35	4,40		
	Fehlende Daten	1		0		6			
	Daten gesamt	242		202		795		0,6957	1,0000
Beeinträchtigtes Riechen	1: Nein	230	95,44	193	95,54	746	93,72		
	2: Ja	11	4,56	9	4,46	50	6,28		
	Fehlende Daten	2		0		5			
	Daten gesamt	241		202		796		0,4044	0,5337
Beeinträchtigter Geschmack	1: Nein	239	99,17	200	99,01	778	97,86		
	2: Ja	2	0,83	2	0,99	17	2,14		
	Fehlende Daten	2		0		6			
	Daten gesamt	241		202		795		0,3944	0,4021
Kehlkopfentzündung	1: Nein	239	99,17	199	99,50	788	99,49		
	2: Ja	2	0,83	1	0,50	4	0,51		
	Fehlende Daten	2		2		9			
	Daten gesamt	241		200		792		1,0000	0,6282
Medizinische Beschwerden auf der Arbeit verstärkt	1: Nein	167	90,27	159	90,86	609	89,04		
	2: Ja	18	9,73	16	9,14	75	10,96		
	Fehlende Daten	58		27		117			
	Daten gesamt	185		175		684		0,5821	0,7922
Medizinische Beschwerden in der Freizeit verstärkt	1: Nein	147	84,48	140	84,85	538	81,76		
	2: Ja	27	15,52	25	15,15	120	18,24		
	Fehlende Daten	69		37		143			
	Daten gesamt	174		165		658		0,4236	0,5810
Nasenverstopfung	1: Nein	200	82,64	161	80,90	645	81,03		
	2: Ja	42	17,36	38	19,10	151	18,97		
	Fehlende Daten	1		3		5			
	Daten gesamt	242		199		796		1,0000	0,5825



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
Nasenabsonderungen	1: Nein	218	90,08	181	89,60	722	90,70		
	2: Ja	24	9,92	21	10,40	74	9,30		
	Fehlende Daten	1		0		5			
	Daten gesamt	242		202		796		0,6870	0,8090
Nasenscheidewandoperation	1: Nein	42	60,00	38	60,32	135	60,00		
	2: Ja	28	40,00	25	39,68	90	40,00		
	Fehlende Daten	173		139		576			
	Daten gesamt	70		63		225		1,0000	1,0000
Nasenbluten	1: Nein	216	89,26	181	89,60	745	93,59		
	2: Ja	26	10,74	21	10,40	51	6,41		
	Fehlende Daten	1		0		5			
	Daten gesamt	242		202		796		0,0662	0,0832
Nasen-nebenhöhlenentzündung	1: Nein	224	92,95	184	91,54	721	91,15		
	2: Ja	17	7,05	17	8,46	70	8,85		
	Fehlende Daten	2		1		10			
	Daten gesamt	241		201		791		1,0000	0,4398
Niesen und Fließschnupfen	1: Nein	220	90,91	188	93,07	758	95,23		
	2: Ja	22	9,09	14	6,93	38	4,77		
	Fehlende Daten	1		0		5			
	Daten gesamt	242		202		796		0,2170	0,0328
Rachenoperation	1: Nein	66	95,65	59	95,16	208	94,98		
	2: Ja	3	4,35	3	4,84	11	5,02		
	Fehlende Daten	174		140		582			
	Daten gesamt	69		62		219		1,0000	1,0000
Mandeloperation	1: Nein	25	36,23	19	28,79	79	34,96		
	2: Ja	44	63,77	47	71,21	147	65,04		
	Fehlende Daten	174		136		575			
	Daten gesamt	69		66		226		0,3776	0,6741
Mandelentzündung	1: Nein	227	94,98	190	95,00	756	95,45		
	2: Ja	12	5,02	10	5,00	36	4,55		
	Fehlende Daten	4		2		9			



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube				p für Standorteffekt	
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Instandhaltung		Gewinnung		FE (Gewinnung – Instandhaltung)	FE (Fabrik – Grube)
				Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]		
	Daten gesamt	239		200		792		0,8505	0,7369
Gewöhnlich tagsüber / nachts Husten	1: Nein	219	91,25	184	92,00	736	92,93		
	2: Ja	21	8,75	16	8,00	56	7,07		
	Fehlende Daten	3		2		9			
	Daten gesamt	240		200		792		0,6481	0,4162
Gewöhnlich morgens Husten	1: Nein	219	92,02	184	91,54	722	90,82		
	2: Ja	19	7,98	17	8,46	73	9,18		
	Fehlende Daten	5		1		6			
	Daten gesamt	238		201		795		0,8905	0,7032
Pfeifende Atemgeräusche	1: Nein	194	79,84	159	80,30	633	79,22		
	2: Ja	49	20,16	39	19,70	166	20,78		
	Fehlende Daten	0		4		2			
	Daten gesamt	243		198		799		0,7692	0,9296

12.2.5.2 Anamnesebogen

Tabelle 52: Kategorielle Analyse der Angaben aus dem Anamnesebogen: Anzahl und prozentualer Anteil für Angaben aus dem Anamnesebogen der Studienteilnehmer der Expositionsgruppen Fabrik und Grube. Statistische Signifikanz wurde anhand des Exakten Tests nach Fisher (FE; standortabhängig) ermittelt.

Parameter	Antwort	Fabrik		Grube		p für Standorteffekt
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]	FE (Fabrik – Grube)
Akute Infektion	0: Nicht ausgewählt	218	89,71	905	90,32	
	1: Ausgewählt	25	10,29	97	9,68	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,8099
Allergie / Atopie (z.B. akute Heuschnupfensymptome)	0: Nicht ausgewählt	187	76,95	754	75,25	
	1: Ausgewählt	56	23,05	248	24,75	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,6180
Gallenkoliken	0: Nicht ausgewählt	237	97,53	986	98,40	
	1: Ausgewählt	6	2,47	16	1,60	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,4121
Atmungsgeräusch	1: Normal	200	83,33	865	87,55	
	2: Etwas leise	40	16,67	121	12,25	
	3: Sehr leise	0	0,00	2	0,20	
	Fehlende Daten	3		15		
	Daten gesamt	240		988		0,1468
Krebs	0: Nicht ausgewählt	240	98,77	993	99,10	
	1: Ausgewählt	3	1,23	9	0,90	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,7122
Chronische Darmerkrankungen	0: Nicht ausgewählt	241	99,18	985	98,30	
	1: Ausgewählt	2	0,82	17	1,70	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,5573
Chronische rheumatische Erkrankungen	0: Nicht ausgewählt	239	98,35	994	99,20	
	1: Ausgewählt	4	1,65	8	0,80	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,2648
Konstitution	1: Normal	190	78,19	765	77,12	
	2: Breit	47	19,34	187	18,85	



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube		p für Standorteffekt
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]	FE (Fabrik – Grube)
	3: Schmal	6	2,47	40	4,03	
	Fehlende Daten	0		11		
	Daten gesamt	243		992		0,5706
Morbus Crohn	0: Nicht ausgewählt	243	100,00	996	99,40	
	1: Ausgewählt	0	0,00	6	0,60	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,6037
Hauterkrankung	0: Nicht ausgewählt	225	92,59	922	92,02	
	1: Ausgewählt	18	7,41	80	7,98	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,8944
Diabetes	0: Nicht ausgewählt	239	98,35	987	98,50	
	1: Ausgewählt	4	1,65	15	1,50	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,7756
Trockene Rasselgeräusche: Menge	1: Keine	235	97,51	959	97,66	
	2: Vereinzelt	4	1,66	15	1,53	
	3: Häufig	2	0,83	8	0,81	
	Fehlende Daten	2		21		
	Daten gesamt	241		982		0,9325
Trockene Rasselgeräusche: Lokalisation	1: Basal	3	75,00	10	50,00	
	2: Generalisiert	1	25,00	10	50,00	
	Fehlende Daten	239		983		
	Daten gesamt	4		20		0,5963
Ödeme (nur Unterschenkel)	1: Keine	208	87,03	909	92,66	
	2: Einseitig	1	0,42	6	0,61	
	3: Beidseitig leicht	29	12,13	65	6,63	
	4: Beidseitig erheblich	1	0,42	1	0,10	
	Fehlende Daten	4		22		
	Daten gesamt	239		981		0,0167
Endogenes Ekzem	0: Nicht ausgewählt	238	97,94	976	97,41	
	1: Ausgewählt	5	2,06	26	2,59	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,8191
Augen	1: Normal	232	97,89	958	97,26	
	2: Konjunktivitis	5	2,11	27	2,74	



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube		p für Standorteffekt
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]	FE (Fabrik – Grube)
	Fehlende Daten	6		18		
	Daten gesamt	237		985		0,8204
Allgemein	1: Weich	241	99,59	973	99,69	
	3: Meteoristisch	0	0,00	3	0,31	
	4: Druckschmerz	1	0,41	0	0,00	
	Fehlende Daten	1		27		
	Daten gesamt	242		976		0,2810
Kropf	1: Keinen	240	99,59	975	98,48	
	2: Leicht	1	0,41	15	1,52	
	Fehlende Daten	2		13		
	Daten gesamt	241		990		0,3361
Herzerkrankungen	0: Nicht ausgewählt	222	91,36	962	96,01	
	1: Ausgewählt	21	8,64	40	3,99	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,0045
Infektionskrankheiten	0: Nicht ausgewählt	242	99,59	993	99,10	
	1: Ausgewählt	1	0,41	9	0,90	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,6970
Gelbsucht	0: Nicht ausgewählt	241	99,18	986	98,40	
	1: Ausgewählt	2	0,82	16	1,60	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,5510
Gelenke	1: Frei beweglich	235	96,71	965	97,57	
	2: Eingeschränkt beweglich	8	3,29	24	2,43	
	Fehlende Daten	0		14		
	Daten gesamt	243		989		0,4978
Lungengrenzen	1: Normal	223	91,77	938	94,94	
	2: Tief	4	1,65	7	0,71	
	3: Hoch	16	6,58	43	4,35	
	Fehlende Daten	0		15		
	Daten gesamt	243		988		0,1003
Lymphknoten	1: Normal	238	100,00	980	99,49	
	2: Vergrößert	0	0,00	5	0,51	
	Fehlende Daten	5		18		
	Daten gesamt	238		985		0,5897



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube		p für Standorteffekt
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]	FE (Fabrik – Grube)
Erkrankungen des Bewegungsapparates	0: Nicht ausgewählt	180	74,07	775	77,35	
	1: Ausgewählt	63	25,93	227	22,65	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,3100
Nesselfieber	0: Nicht ausgewählt	242	99,59	998	99,60	
	1: Ausgewählt	1	0,41	4	0,40	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		1,0000
Neuropathie	0: Nicht ausgewählt	241	99,18	991	98,90	
	1: Ausgewählt	2	0,82	11	1,10	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		1,0000
EZ	1: Normal	155	64,05	705	71,00	
	2: Untergewichtig	3	1,24	8	0,81	
	3: Übergewichtig	84	34,71	280	28,20	
	Fehlende Daten	1		10		
	Daten gesamt	242		993		0,0782
Andere	0: Nicht ausgewählt	203	83,54	811	80,94	
	1: Ausgewählt	40	16,46	191	19,06	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,4077
Bauchspeicheldrüsenentzündungen	0: Nicht ausgewählt	242	99,59	998	99,60	
	1: Ausgewählt	1	0,41	4	0,40	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		1,0000
Schuppenflechte	0: Nicht ausgewählt	237	97,53	981	97,90	
	1: Ausgewählt	6	2,47	21	2,10	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,6320
Nierenkoliken	0: Nicht ausgewählt	242	99,59	976	97,41	
	1: Ausgewählt	1	0,41	26	2,59	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,0451
	1: Normal	134	55,37	596	60,39	
	2: Flach-, Kiel-, Trichterbrust	9	3,72	34	3,44	
	3: Schulterhochstand	13	5,37	92	9,32	

Parameter	Antwort	Fabrik		Grube		p für Standorteffekt
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]	FE (Fabrik – Grube)
Körperform ¹⁵	4: Kyphoskoliose	12	4,96	84	8,51	
	5: Schulterhochstand + Kyphoskoliose	61	25,21	155	15,70	
	6: Flach-, Kiel-, Trichterbrust + Schulterhochstand + Kyphoskoliose	12	4,96	26	2,63	
	7: Flach-, Kiel-, Trichterbrust + Schulterhochstand	1	0,41	0	0,00	
	Fehlende Daten	1		16		
	Daten gesamt	242		987		0,0003
Haut (nur Oberkörper)	1: Normal	206	86,19	849	87,26	
	2: Endogenes Ekzem	0	0,00	10	1,03	
	3: Andere Ekzeme	5	2,09	14	1,44	
	4: Andere Befunde	28	11,72	100	10,28	
	Fehlende Daten	4		30		
	Daten gesamt	239		973		0,3364
Geräusche	1: Keine	194	80,50	861	87,06	
	2: Systolikum	4	1,66	4	0,40	
	3: Andere Geräusche	0	0,00	1	0,10	
	4: Arrhythmie	43	17,84	123	12,44	
	Fehlende Daten	2		14		
	Daten gesamt	241		989		0,0115
Magengeschwüre	0: Nicht ausgewählt	237	97,53	985	98,30	
	1: Ausgewählt	6	2,47	17	1,70	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		0,4262
Rachen	1: Normal	209	87,82	880	90,35	
	2: Gerötet	10	4,20	58	5,95	
	3: Beläge	18	7,56	32	3,29	
	4: Infekt	1	0,42	4	0,41	
	Fehlende Daten	5		29		
	Daten gesamt	238		974		0,0256
Zeitpunkt der Untersuchung	1: Vor Beginn der 1. Schicht	3	1,27	3	0,30	

¹⁵ SAS konnte den genauen p-Wert eines Fisher-Tests für die Formvariable nicht berechnen, da die Variable zu viele Ebenen hatte. Der gezeigte p-Wert basiert auf dem Chi-Quadrat-Test.



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube		p für Standorteffekt
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]	FE (Fabrik – Grube)
	2: Nach der 1. Schicht	133	56,12	517	52,17	
	4: Nach der 2. Schicht	101	42,62	471	47,53	
	Fehlende Daten	6		12		
	Daten gesamt	237		991		0,0661
Zunge	1: Normal	174	71,60	910	92,57	
	2: Belegt	69	28,40	73	7,43	
	Fehlende Daten	0		20		
	Daten gesamt	243		983		0,0000
Mandeln	1: Normal	162	68,94	677	69,36	
	2: Vergrößert, zerklüftet	29	12,34	123	12,60	
	3: Atrophisch	22	9,36	63	6,45	
	4: Tonsillektomie	22	9,36	113	11,58	
	Fehlende Daten	8		27		
	Daten gesamt	235		976		0,3782
Colitis ulcerosa	0: Nicht ausgewählt	242	99,59	997	99,50	
	1: Ausgewählt	1	0,41	5	0,50	
	Fehlende Daten	0		1		
	Daten gesamt	243		1002		1,0000
Sichtbare Venen	1: Normal	238	99,17	980	99,39	
	2: Verstärkt im Sitzen	2	0,83	6	0,61	
	Fehlende Daten	3		17		
	Daten gesamt	240		986		0,6587
Feuchte Rasselgeräusche: Menge	1: Keine	177	72,84	779	79,01	
	2: Vereinzelt	48	19,75	132	13,39	
	3: Häufig	18	7,41	75	7,61	
	Fehlende Daten	0		17		
	Daten gesamt	243		986		0,0458
Feuchte Rasselgeräusche: Art	1: Kleinblasig	26	39,39	91	26	
	2: Grobblasig	0	0,00	8	0	
	3: Klingend	0	0,00	3	0	
	5: Kleinblasig + klingend	24	36,36	66	24	
	6: Kleinblasig + nicht klingend	16	24,24	39	16	
	Fehlende Daten	177		796	177	



Parameter	Antwort	Fabrik		Grube		p für Standorteffekt
		Anzahl [-]	Anteil [%]	Anzahl [-]	Anteil [%]	FE (Fabrik – Grube)
	Daten gesamt	66		207	66	0,3773
Feuchte Rasselgeräusche: Lokalisation	1: Basal	43	69,35	156	43	
	2: Generalisiert	19	30,65	40	19	
	Fehlende Daten	181		807	181	
	Daten gesamt	62		196	62	0,1178



