

WaBoLu **Hefte**

**INSTITUT FÜR
WASSER-,
BODEN- UND
LUFTHYGIENE
DES BUNDES-
GESUNDHEITS-
AMTES**

Umwelt-Survey Band IV a

Cadmium

E. Schwarz, M. Chutsch, C. Krause,
C. Schulz, W. Thefeld

2 / 1993

E. Schwarz, M. Chutsch, C.Krause, C. Schulz, W. Thefeld

Umwelt-Survey

Band IV a

Cadmium

im Auftrag des Umweltbundesamtes

Die diesem Buch zugrunde liegenden Arbeiten wurden im Rahmen des vom Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit geförderten Forschungsvorhabens "Messung und Analyse von Umweltbelastungsfaktoren in der Bundesrepublik Deutschland" (F+E 116 06 057) durchgeführt.

WaBoLu-Hefte

E. Schwarz, M. Chutsch, C. Krause, C. Schulz, W. Thefeld
Umwelt-Survey, Band IV a: Cadmium

Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des
Bundesgesundheitsamtes, Berlin 1993 (WaBoLu-Hefte
2/1993)
190 Seiten, 18 Abbildungen, 49 Tabellen

Druck : Bundesgesundheitsamt

ISSN 0175-4211 ISBN 3-89254-162-0

**Messung und Analyse von Umweltbelastungsfaktoren
in der Bundesrepublik Deutschland**

UMWELT und GESUNDHEIT

Band IV a:

Cadmium

Durchführung: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes,
Corrensplatz 1, 1000 Berlin 33,
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes,
Infratest Gesundheitsforschung, München

Auftraggeber: Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU)

Projektträger: Umweltbundesamt (UBA)

Projektbegleiter: Dr. Jutta Dürkop / Dr. D. Eis

Projektleiter: Dr. C. Krause

Berichtersteller: Schwarz, E., Chutsch, M., Krause, C., Schulz, C., Thefeld, W.

unter weiterer Mitarbeit von:

Ackerschewski, S., Aglaster, V., Babisch, W., Bernigau, W., Donner, L.,
Drews, M., Dube, P., Englert, N., Fleischer, C., Gieczinski, T., Hähnlein, D.,
Hähnlein, H., Henke, M., Hohmann, C., Huber, M., Janßen, T., Kaiser, U.,
Kortwich, U., Kramm, G., Mack, B., Meyer, E., Neumann, D., Peros, I.,
Pick-Fuss, H., Rettich, C., Roßkamp, E., Rotard, W., Seifert, B., Thiel, M.,
Windmüller, L., Wolter, R., Woodgett, C.,
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes,
Feldteams des Nationalen Untersuchungs-Surveys,
Infratest Gesundheitsforschung und
Epidemiologische Forschung Berlin

Sachverständige, die dem Projekt begleitend zur Seite gestanden haben:

Prof. Dr. J. Bortz (Institut für Psychologie der TU Berlin)
Priv.-Doz. Dr. U. Ewers (Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der
Universität Düsseldorf)
Priv.-Doz. Dr. K.H. Jöckel (Bremer Institut für Präventionsforschung und
Sozialmedizin, Bremen)

Inhalt:

Lesehinweis	9
Zusammenfassung	10
Summary	16
Zur wissenschaftlichen Potenz des vorliegenden Berichtes	22
 0. GRUNDSÄTZLICHE VORBEMERKUNGEN FÜR NIGHT-STATISTIKER	 24
0.1 Deterministische versus probabilistische Wissenschaft	24
0.2 Assoziativer Fehler	26
0.3 Zur "Trivialität" und Sensibilität von Statistiken	26
0.4 Zwei Mißverständnisse über statistisch ermittelte Zusammenhänge	27
0.5 Varianzkomponenten	28
0.6 Partialkorrelationen	31
0.7 Signifikanzen, Irrtumswahrscheinlichkeiten, Vertrauensintervalle	32
0.8 Indikatoren und "wahre Werte"	34
0.9 Kausalität	36
0.10 Vorhersagemodelle	39
0.11 Linearität	40
 KAPITEL 1: PROBLEMSTELLUNG UND METHODEN	 42
1.1 Vorbemerkungen	42
1.2 Studienbeschreibung	43
1.3 Instrumentarium	44
1.4 Zur Bedeutung des Cadmiums	47
1.5 Probenarten für die Cadmium-Bestimmung	48
1.6 Probenahme und Analytik	50
1.6.1 Probenahme	50
1.6.2 Analytik	51
1.7 Variablen-Gruppierung	51
1.8 Variablen-Transformation	54
1.9 Sicherung der Datenqualität	54
1.10 Statistische Methoden	54
1.10.1 Mathematische Form	54
1.10.2 Auswahl der zu prüfenden Prädiktoren	55

1.10.3 Auswahlbedingungen für die Modellbildung	56
1.10.4 Effektstärken	56
1.10.5 Multikollinearität	58
1.11 Räumliche Variablen	59
1.12 Verfahrensvoraussetzungen	61
1.13 Stabilitätsprüfungen	62
1.13.1 Kreuzvalidierungen	62
1.13.2 Räumliche Stabilitätsprüfung	62
1.13.3 Weitere Subgruppen-Regressionen	62
1.14 Genauigkeit der Ergebnisse	62
1.15 Grafische Darstellungen der Ergebnisse	63

KAPITEL 2: VORHERSAGE-MODELLE FÜR DIE CADMIUM-VARIABLEN 64

2.1 Auswahl der Kriterien	64
2.2 Deskription der Cadmium-Variablen	64
2.3 Zusammenhänge der Cadmium-Variablen untereinander	71
2.4 Cadmium im Blut	74
2.4.1 Vorhersagemodell	74
2.4.2 Varianzkomponenten	76
2.4.3 Rohwerte-Modell	77
2.4.4 Diskussion	84
2.4.4.1 Rauchen	84
2.4.4.2 Früheres Rauchen	86
2.4.4.3 Alter	86
2.4.4.4 Kreatinin im Urin	87
2.4.4.5 Regionale Effekte	89
2.4.4.6 Außentemperatur	91
2.4.5 Stabilitätsprüfungen	91
2.4.5.1 Kreuzvalidierung	91
2.4.5.2 Stabilität nach Regionen	92
2.4.5.3 Geschlechts-Spezifität	92
2.4.5.4 Differenzierung nach Raucherstatus	93
2.4.6 Weitere Informationen	98
2.5 Cadmium im Urin	103
2.5.1 Vorhersagemodell	103
2.5.2 Varianzkomponenten	106
2.5.3 Rohwerte-Modell	108

2.5.4 Diskussion	116
2.5.4.1 Rauchen	116
2.5.4.2 Passivrauchen	117
2.5.4.3 Lebensalter	118
2.5.4.4 Geschlecht	120
2.5.4.5 Kreatinin im Urin	121
2.5.4.6 Harnstoff im Serum	122
2.5.4.7 Wein/Sekt-Konsum	124
2.5.4.8 Industrielle Stickstoffoxide-Emission	125
2.5.4.9 Regionales Wirtschaftswachstum	126
2.5.4.10 Siedlungsstruktur	127
2.5.4.11 Gesamt-Bewertung	128
2.5.5 Stabilitätsprüfungen	129
2.5.5.1 Kreuzvalidierung	129
2.5.5.2 Stabilität nach Regionen	129
2.5.5.3 Geschlechts-Spezifität	130
2.5.5.4 Differenzierung nach Raucherstatus	130
2.5.6 Weitere Informationen	138
2.6 Cadmium im Urin unter Kreatininbezug	141
2.6.1 Vergleich unterschiedlicher Cadmium-Normierungen	142
2.6.2 Zur Nierenfunktion bei Rauchern	146
2.7 Einige Überlegungen zum Mechanismus der Cadmium-Ausscheidung	150
2.7.1 Zur Cadmium-Exkretion	150
2.7.2 Zum Zusammenhang zwischen Cadmium-Exkretion und Cadmium-Körperlast	152
2.8 Cadmium im Haar	156
2.8.1 Vorhersagemodell	156
2.8.2 Varianzkomponenten	158
2.8.3 Rohwerte-Modell	158
2.8.4 Diskussion	159
2.8.5 Stabilitätsprüfungen	161
2.8.5.1 Geschlechts-Spezifität	161
2.8.5.2 Differenzierung nach Raucherstatus	164
2.8.6 Ergänzende Hinweise	164
2.9 Cadmium im Inhalt des Staubsaugerbeutels	166
2.9.1 Vorhersagemodell	166
2.9.2 Varianzkomponenten	167
2.9.3 Rohwerte-Modell	168
2.9.4 Diskussion	170
2.9.4.1 Staubsauger-Leerung	170

2.9.4.2 Industrielle Stickstoffoxide-Emission	170
2.9.4.3 Verdichtungsräume	171
2.9.4.4 Wirtschaftsdichte	171
2.9.4.5 Gemeindegröße	171
2.9.5 Stabilitätsprüfungen	172
2.9.6 Weitere Informationen	172
2.10 Cadmium im Staubbiederschlag	174
2.10.1 Vorhersagemodell	174
2.10.2 Varianzkomponenten	176
2.10.3 Rohwerte-Modell	177
2.10.4 Diskussion	179
2.10.4.1 Staubsauger-Leerung	179
2.10.4.2 Nutzungs-Intensität der Wohnung	179
2.10.4.3 Heizungsart	180
2.10.4.4 Alter des Hauses	180
2.10.4.5 Arbeit im Freien	180
2.10.5 Stabilitätsprüfungen	180
2.10.5.1 Kreuzvalidierung	180
2.10.5.2 Stabilität nach Regionen	181
2.10.6 Weitere Informationen	181
2.11 Vergleichende Bewertung der Cadmium-Kriterien	182
LITERATUR	184

LESEHINWEIS

Allen Lesern sei zunächst die nachstehende Zusammenfassung zur Lektüre empfohlen. Sie enthält die nach Auffassung der Autoren wesentlichen Ergebnisse des vorliegenden Berichtes.

Wer sich danach dem ausführlichen Berichtsteil zuwenden möchte, sollte wissen, daß die Darstellungen des Textes zu einem erheblichen Teil auf statistischer Argumentation beruhen. Leser, die mit dem Werkzeug der Statistik weniger vertraut sind, finden in diesem Bericht zwar keine statistische Methodenlehre, aber in Abschnitt 0 ("Grundsätzliche Vorbemerkungen für Nicht-Statistiker") eine Reihe von Hinweisen, die das Verständnis und die Bewertung des Gelesenen erleichtern können.

Leser, die mit den Möglichkeiten statistischen Arbeitens hinreichend vertraut oder weniger daran interessiert sind, können den Abschnitt 0 überspringen und sich gleich dem Abschnitt 1 ("Problemstellung und Methoden") zuwenden. Dort können methodisch nicht interessierte Leser gegebenenfalls die Abschnitte 1.9 - 1.15 überspringen.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Studie "Messung und Analyse von Umweltbelastungsfaktoren in der Bundesrepublik Deutschland 1985/86 - UMWELT und GESUNDHEIT" wurde eine repräsentative Stichprobe der Bevölkerung der (damaligen) Bundesrepublik Deutschland im Alter von 25 bis 69 Jahren untersucht und befragt. Die wichtigsten Teile des Erhebungsinstrumentariums waren Blut-, Urin- und Haarproben der Probanden, Staub- und Trinkwasserproben aus ihren Haushalten, ein umweltbezogener Fragebogen "Umwelt und Gesundheit" und ein mehr gesundheitlich und am Lebensstil orientierter Fragebogen "Leben und Gesundheit" (s. Kapitel 1).

Aus den Proben wurden u.a. die fünf Variablen "Cadmium im Blut", "Cadmium im Urin", "Cadmium im Haar", "Cadmium im Inhalt des Staubsaugerbeutel" und "Cadmium im Staubbiederschlag" ermittelt. Mittels multipler Regressionsanalysen wurden verallgemeinerte log-lineare Modelle zur Vorhersage der Werte dieser fünf Variablen aufgrund der anderen verfügbaren Daten gebildet. Diese Modelle wurden kreuzvalidiert und hinsichtlich ihrer Stabilität in ausgewählten Untergruppen überprüft. Wegen der erheblichen regionalen Variation der Cadmium-Variablen wurden auch Variablen des geografischen Raumes aus sekundärstatistischen Quellen bei der Modellbildung berücksichtigt.

Die Korrelationen zwischen den Cadmium-Variablen sind generell recht gering. Im besonderen liegen die Zusammenhänge zwischen den Cadmium-Gehalten in Staub und Wasser einerseits und den Cadmium-Gehalten in Blut, Urin und Haaren andererseits sehr niedrig; durchgängig ist hierbei $|r| < .10$. Der Zusammenhang zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin beträgt $r = .32$ (s. Kap. 2.3).

Für das Cadmium im Blut konnten mit acht Prädiktoren 47 % der Gesamtvarianz bei 2234 Fällen aufgeklärt werden.

Der wichtigste Faktor für die Cadmium-Konzentration im Blut ist das Rauchen. Für einen mittelstarken Raucher (17 Zigaretten pro Tag) ergibt sich ein 6,6fach höherer Cadmium-Gehalt im Blut als für einen Nichtraucher. Dieser Zusammenhang wird durch den Cadmium-Gehalt des Tabaks hervorgerufen. Ehemalige Raucher haben im Mittel noch um 26 % höhere Cadmium-Werte im Blut als Personen, die nie geraucht haben.

Mit steigendem Lebensalter ist ein Anstieg des Blut-Cadmium-Gehaltes um etwa 1 % pro Jahr zu beobachten. Dies wird als Ausdruck des mit dem Lebensalter ansteigenden Cadmium-Depots im menschlichen Körper angesehen. Auch der Extraucher-Effekt dürfte auf das durch das Rauchen erhöhte korporale Cadmium-Depot zurückzuführen sein. Weiter-

hin zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen der Cadmium-Konzentration im Blut und dem Kreatinin-Gehalt im Urin.

In Regionen mit starkem Wirtschaftswachstum werden um 37 % geringere Cadmium-Gehalte im Blut vorhergesagt als in anderen Regionen. Dies könnte damit erklärt werden, daß diese Regionen (die etwa ein Viertel der "alten" Bundesrepublik ausmachen) über besonders moderne und saubere Produktionsanlagen und Arbeitsplätze verfügen, die sowohl die Arbeitnehmer als auch die Region insgesamt geringer belasten als ältere Anlagen. Allerdings sind auch andere Interpretationen denkbar.

Die Stabilität des Vorhersagemodells für Cadmium im Blut ist gut. Dies gilt sowohl für die normale Kreuzvalidierung als auch für eine zusätzliche Kreuzvalidierung mit regionaler Teilung.

Alle Prädiktoren bleiben auch bedeutsam, wenn das Vorhersage-Modell für Cadmium im Blut für Männer und Frauen getrennt gerechnet wird. Hierbei wird das Rauchen bei den Männern insgesamt noch bedeutsamer, während für die Frauen, die ja weniger häufig rauchen, das Lebensalter als Prädiktor wesentlicher wird.

Trennt man Raucher und Nichtraucher, so bleiben zunächst alle Prädiktoren auch in diesen beiden Untergruppen signifikant (mit Ausnahme der bei den Nichtrauchern notwendigerweise entfallenden Rauch-Prädiktoren). Bei getrennter Analyse dieser beiden Untergruppen läßt sich aber insbesondere das Vorhersage-Modell für die Nichtraucher noch verbessern:

Für Nichtraucher läßt sich der Exraucher-Effekt danach differenzieren, seit wieviel Jahren eine Person nicht mehr raucht. Für jedes Jahr seit dem Aufgeben des Rauchens ergibt sich eine vorhergesagte Minderung des Blut-Cadmium-Gehaltes um etwa 1 %.

Der Altersanstieg beträgt bei den Nichtrauchern 2,3 % pro Jahr, und der Cadmium-Gehalt im Blut ist in Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik um fast 45 % vermindert.

Der Kreatiningehalt im Urin ist zwar auch für die Nichtraucher noch ein signifikanter Prädiktor, jedoch läßt er sich vorteilhafter durch das Geschlecht ersetzen. Für nichtrauchende Frauen wird dann ein um 32 % höherer Cadmium-Gehalt im Blut vorhergesagt als für nichtrauchende Männer.

Bei den Nichtrauchern werden außerdem leichte Zusammenhänge zwischen dem Cadmium-Gehalt im Blut einerseits und dem Cadmium-Gehalt des Trinkwassers und der Metallbelastung am Arbeitsplatz (laut Fragebogen-Angaben) andererseits erkennbar.

Einflüsse des Passivrauchens, der Ernährung, des Berufs, des sozialen Status, der Heizungsart (sämtlichst nach Fragebogen-Angaben) oder des Staubeintrags im Haushalt auf den Cadmium-Gehalt des Blutes waren gar nicht oder nur sehr schwach nachweisbar

oder zeigten sich als sehr instabil. Ausgenommen hiervon sind die schon oben genannten Einflüsse des Trinkwassers und der beruflichen Metallbelastung bei den Nichtrauchern (s. Kap. 2.4).

Bei der Cadmium-Konzentration im Urin (volumenbezogen) wurde für 2109 Fälle eine Varianzaufklärung von 32 % bei 12 Prädiktoren erreicht.

Bezogen auf die Varianzaufklärung des Cadmiums im Urin ist die Anzahl der Jahre, während derer eine Person geraucht hat, die wichtigste feststellbare Einflußgröße, während die täglich gerauchte Anzahl Zigaretten von geringerem Erklärungswert ist. Für jedes Jahr, während dessen eine Person geraucht hat, erhöht sich der vorhergesagte Cadmium-Gehalt im Urin um über 2 %, für jede täglich gerauchte Zigarette sind ebenfalls gut 2 % zu addieren. Für einen 50jährigen mittelstarken Raucher, der seit gut 30 Jahren raucht, ergeben sich etwa dreimal so hohe Cadmium-Konzentrationen im Urin wie für einen gleichaltrigen Nieraucher.

Ein ähnlich starker Prädiktor wie die Dauer des Rauchens ist das Lebensalter. Im Mittel ergibt sich für jedes Lebensjahr eine Erhöhung der Cadmium-Konzentration im Urin um 4,3 %. Allerdings verläuft dieser Anstieg nicht gleichförmig über das Alter. Während der Anstieg innerhalb eines Jahres für einen 25jährigen Nieraucher noch auf 8,4 % geschätzt wird, beträgt er für einen 65jährigen nur noch 0,4 %.

Sowohl der Effekt der Rauchdauer als auch der Alterseffekt werden als Wirkungen der im Körper gespeicherten Cadmium-Gesamtlast und damit als langfristig bedingt angesehen, während der Einfluß der täglich gerauchten Zigarettenmenge im Sinne der aktuellen Cadmium-Aufnahme interpretiert wird.

Für Frauen ergeben sich im Mittel um 44 % höhere Cadmium-Konzentrationen im Urin als für Männer.

Der Cadmium-Gehalt im Urin weist außerdem einen positiven Zusammenhang mit dem Kreatiningehalt im Urin und einen negativen Zusammenhang mit dem Harnstoffgehalt im Serum auf, woraus auf Abhängigkeiten der Cadmium-Konzentration im Urin von der Nierenfunktion geschlossen werden kann.

Für jede Tonne industriell emittierter Stickstoffoxide pro Jahr und pro 1000 Einwohner in der Region wird eine Erhöhung des Cadmium-Gehaltes im Urin von 1,4 % vorhergesagt. Diese Variable, in der Emissionen des privaten Verkehrs nicht enthalten sind, kann als Indikator der allgemeinen Schadstoff-Emission aufgrund wirtschaftlicher Tätigkeit in der Region interpretiert werden. Die Emission ist besonders dort hoch, wo eine lange Tradition

in der Eisen- und Stahlerzeugung besteht, so daß der Zusammenhang mit dem Cadmium im Urin über einen langfristigen Prozeß vermittelt sein dürfte.

Wie schon im Falle der Cadmium-Konzentration im Blut ist auch der Cadmium-Gehalt des Urins bei Personen aus Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik verringert. Beim Cadmium-Gehalt im Urin wird die Minderung auf gut 25 % geschätzt.

Probanden, die in städtischen Siedlungsstrukturen wohnen, zeigen im Mittel um 35 % höhere Cadmium-Gehalte im Urin als Probanden aus vorstädtischen oder ländlichen Lagen.

Weiterhin zeigen sich zwei Effekte, die nur sehr global als "stoffwechselbedingt" interpretiert werden können und für deren vertieftes Verständnis keine weiteren Erkenntnisse vorliegen: Passivraucher haben etwas geringere Cadmium-Gehalte im Urin als Nichtraucher, die keinem Tabakrauch ausgesetzt sind; Personen, die häufiger Wein oder Sekt trinken, zeigen geringere Cadmium-Konzentrationen im Urin als andere.

Insgesamt zeigt sich damit, daß Cadmium im Urin zwar durchaus als Indikator der körperlichen Gesamtbelastung mit Cadmium gelten kann, daß aber der Cadmium-Gehalt im Urin daneben stark von physiologischen Prozessen der Niere und des Stoffwechsels im weiteren Sinne beeinflusst sein dürfte.

Die Stabilität des Modells ist überwiegend gut. Einschränkungen gelten allerdings für den Passivrauch-Effekt und in geringerem Maße auch für den Zusammenhang mit der Siedlungsstruktur.

Wird das Vorhersage-Modell für Männer und Frauen getrennt gerechnet, so steigt die Varianzaufklärung für die Teilstichprobe der Männer noch an, weil bei den Männern die Auswirkungen des Rauchens noch deutlicher werden. Dagegen sinkt bei den Frauen die Varianz-Aufklärung des Kriteriums und die Bedeutung der Rauchvariablen. Der Effekt der Wohngegend tritt jedoch stärker hervor als bei den Männern, bei denen dafür der Einfluß einer beruflichen Belastung mit Metallen und Schwermetallen nachgewiesen werden kann.

Für die Unterstichprobe der Raucher sind die Einflüsse der wirtschaftlichen Dynamik der Region und des Geschlechtes nicht mehr nachweisbar, zugleich werden bei den Rauchern die Effekte der Rauchvariablen, aber auch der des Harnstoffs, wesentlich deutlicher. Alle anderen definierten Prädiktoren bleiben bei Rauchern und Nichtrauchern signifikant.

Zusammenhänge zwischen Cadmium im Urin und Ernährung, Beruf, sozialem Status, Staubeintrag im Haushalt und Heizungsart waren bis auf die schon oben genannten Einflüsse des Wein- und Sekt-Konsums und der Metallbelastung im Beruf (bei Männern)

nicht feststellbar oder recht schwach oder instabil. Auch ein Zusammenhang mit dem Cadmium-Gehalt des Trinkwassers war nicht erkennbar. Berufliche Einflüsse würden wahrscheinlich an der Teilstichprobe der nichtrauchenden Männer am deutlichsten werden (s. Kap. 2.5).

Wird die Cadmium-Ausscheidung im Urin auf den Kreatinin-Gehalt des Urins normiert, so entsteht eine Variable "Cadmium pro Kreatinin", die mit der ursprünglichen Variablen "Cadmium-Gehalt im Urin" sehr hoch korreliert ist ($r = .94$). Die Vorhersagemodelle für "Cadmium pro Kreatinin" und "Cadmium-Gehalt im Urin" sind im wesentlichen äquivalent (s. Kap. 2.6).

Die vorliegenden Daten stützen die These, daß die Cadmium-Exkretion mit dem Urin sowohl von der Affinität des Cadmium-Transportprozesses in den renalen Tubuli als auch vom Abbau cadmiumhaltigen Nierenparenchyms abhängt und daß hierüber auch der Zusammenhang zwischen der Cadmium-Körperlast und dem Cadmium-Gehalt im Urin vermittelt wird (s. Kap. 2.7).

Die Varianzaufklärung beim Cadmium-Gehalt des Haares beträgt in der Gesamtstichprobe unter Ausschluß methodisch bedingter Effekte nur 4 %. Dabei werden für Raucher um 22 % erhöhte Werte vorhergesagt. Ein befriedigendes Vorhersagemodell läßt sich bei der Haar-Cadmium-Konzentration am ehesten für die Teilstichprobe der Männer bilden. Die Varianzaufklärung beträgt hier etwa 10 % und kommt vor allem durch Zusammenhänge des Cadmium-Haargehaltes mit beruflichen Variablen zustande. Für Frauen ist die Varianzaufklärung dagegen nur knapp halb so hoch und im wesentlichen durch regionale Faktoren bestimmt. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ist erkennbar, daß die Cadmium-Belastung des Haares in dünnbesiedelten Regionen geringer ist als in dichtbesiedelten. Bei den in dieser Studie vorliegenden normalen Expositions-Bedingungen sind keine Hinweise auf eine Deposition des Cadmiums im Haar auf intrakorporalem Wege erkennbar, vielmehr scheinen die erkennbaren Zusammenhänge auf die Kontamination des Haares mit der Außenluft zurückzuführen zu sein (s. Kap. 2.8).

Für den Cadmium-Gehalt des Inhalts des Staubsaugerbeutels lassen sich mit fünf Prädiktoren knapp 8 % der Varianz bei etwa 2500 Fällen aufklären. Vier der fünf Prädiktoren sind auf den geografischen Raum bezogen. Der stärkste Prädiktor ist die industrielle Stickstoffoxide-Emission. Je Tonne pro Tausend Einwohner und Jahr wird ein Anstieg des Cadmium-Gehaltes im Hausstaub um etwa 1,1 % vorhergesagt. In dicht besiedelten Regionen ist der Cadmium-Gehalt des Staubsaugerbeutel-Inhalts um etwa 17 % erhöht, wenn das Regionsgebiet mittelstark wirtschaftlich genutzt wird. Ist die Intensität der wirtschaftlichen Tätigkeit in verdichteten Regionen dagegen hoch oder sehr hoch, so ist der Cadmium-Gehalt des Hausstaubs um schätzungsweise 60 % erhöht (s. Kap. 2.9).

Beim Parameter Cadmium im Staubniederschlag stehen Merkmale der Wohnung und ihrer Nutzung im Vordergrund der statistischen Aufklärbarkeit. Für jeden Quadratmeter Wohnfläche pro Haushaltsmitglied sinkt die vorhergesagte sedimentierte Cadmium-Menge um 0,3 %, für jedes Kind im Haushalt steigt sie um 11 % und für jeden Raucher um 8 %. Je älter das Wohnhaus ist, desto höher ist der Cadmium-Niederschlag (+ 0,2 % pro Jahr). Bei zentralbeheizten Wohnungen wird der Cadmium-Niederschlag um 19 % geringer geschätzt als bei Wohnungen mit anderen Heizungsarten. Ausschlaggebend für den Cadmium-Niederschlag im Hausstaub sind damit die Intensität der Wohnungsnutzung und Emissionsfaktoren innerhalb der Wohnung. Im Gegensatz zum Cadmium-Gehalt der Staubsaugerbeutel-Probe spielen räumliche Faktoren beim Cadmium-Niederschlag keine erkennbare Rolle. Mit dem Vorhersagemodell lassen sich mit sieben Prädiktoren 11 % der Varianz bei 2044 Fällen aufklären (s. Kap. 2.10).

Die Zusammenhänge beider Cadmium-Variablen aus den Staubproben mit den korporalen Cadmium-Parametern sind generell gering, bei dem im Staubbecher abgesetzten Cadmium aber stärker erkennbar als beim Cadmium-Gehalt der Staubsaugerbeutelprobe. Dennoch bleibt der Cadmium-Gehalt der Staubsaugerbeutelprobe nach den vorliegenden Erkenntnissen von Interesse, weil er mit dem Cadmium-Gehalt in Blut und Urin die starke räumliche Abhängigkeit gemeinsam hat.

Die Studie hat ergeben, daß die Cadmium-Konzentrationen in Blut und Urin eine Reihe von Gemeinsamkeiten aufweisen. Dabei erfaßt **Cadmium im Blut** vor allem die **aktuelle Cadmium-Belastung**, während die chronische Belastung mit Cadmium nur von untergeordnetem Einfluß auf den Blut-Cadmium-Gehalt ist. **Cadmium im Urin** ist dagegen vor allem ein **Indikator für die intrakorporale Gesamtbelastung mit Cadmium**, während die aktuelle Belastung aus diesem Parameter nur schwächer erkennbar wird. Zu beachten ist aber der erhebliche Einfluß von Stoffwechselprozessen auf den Cadmium-Gehalt im Urin.

Unter normalen Belastungsbedingungen ist der **Cadmium-Gehalt des Haares als Indikator nicht geeignet** und sollte daher auch nicht an Stelle der Cadmium-Gehalte in Blut oder Urin bei Bewertungen herangezogen werden (s. Kap. 2.11).

SUMMARY

As part of the study "Measurement and Analysis of Environmental Exposure Factors in the Federal Republic of Germany 1985/86 - Environment and Health", a representative sample of the population of the Federal Republic of Germany at that time aged 25 to 69 years was examined and interviewed. The most important elements of the survey were sampling of blood, urine and hair from the subjects, of dust and drinking water from their households, a questionnaire on "Environment and Health" and another questionnaire with preferential orientation to "Life and Health" (cf. Chapter 1).

Among others, the five variables "cadmium in blood", "cadmium in urine", "cadmium in hair", "cadmium in vacuum cleaner dust bag contents" and "cadmium in precipitated dust" were determined for the samples. Multiple regression analysis was used to develop generalized log-linear models to predict the values of these five variables on the basis of the other available data. These models were subjected to cross-validation and tested for stability in selected sub-groups. Owing to the considerable regional variation of the cadmium variables, also variables from secondary statistical sources relating to the geographic area were considered when developing the models.

Generally, there was fairly little correlation between the cadmium variables. In particular, correlations between cadmium levels in dust and water on the one hand and cadmium levels in blood, urine and hair on the other were very low. Values were consistently $|r| < .10$. The correlation between cadmium in blood and cadmium in urine was $r = .32$ (cf. Chapter 2.3).

Using eight predictors, 47 % of the total cadmium level variance in blood for 2234 subjects could be explained.

The most important factor for the cadmium level in blood is smoking. The cadmium level in blood resulting for average smokers (17 cigarettes per day) exceeded that of non-smokers by 6.6 times. This association is due to the cadmium content of the tobacco. The mean cadmium levels in blood of ex-smokers exceeded those of persons who had never smoked by 26 %.

The cadmium level in blood was found to rise with rising age by about 1 % per year. This is considered as an expression of the cadmium deposits in the human body which rise with age. Likewise, the ex-smoker effect would seem to be attributable to the elevated cadmium burden due to smoking. Furthermore, there was a negative correlation between the cadmium concentration in blood and the creatinine level in urine.

For regions with a strong economic development, cadmium levels in blood were predicted to be by 37 % lower than for other regions. This could be explained by the fact that in these regions (accounting for about one fourth of the former territory of the Federal Republic), there are particularly modern industrial plant and workplaces with low contamination so that both employees and regions suffer less exposure than from plant of older date. Of course, this fact may also be interpreted in a different way.

The predictive model for cadmium in blood has shown a good stability. This is true with regard to normal cross-validation as well as an additional cross-validation with regional subdivision.

All predictors remained significant if the predictive model for cadmium in blood was calculated separately for males and females. For men, smoking even gained in significance while for women which often smoke less, age became a more essential predictor.

Under conditions of a separation of smokers and non-smokers, all predictors first remained significant also in these two sub-groups (with the exception of the smoking predictors which did not apply to the non-smokers). However, separate analysis of these two sub-groups has permitted in particular a further improvement of the predictive model for non-smokers:

For non-smokers, the ex-smoker effect may be differentiated by the number of years passed since the person involved had quit smoking. A predicted reduction of the cadmium level in blood by ca. 1 % resulted for each year after cessation of smoking. The increase with age for non-smokers was 2.3 % per year. In regions with a strong economic development, cadmium levels in blood became reduced by almost 45 %.

Although the creatinine level in urine has remained a significant predictor also for non-smokers, it is advantageous to replace it by sex. Accordingly, the predicted cadmium level in blood for non-smoking women exceeded that for non-smoking males by 32 %.

In addition, minor associations become recognizable between the cadmium level in the blood of non-smokers and the cadmium levels from drinking water and occupational exposure to the metal (based on questionnaire data).

Influences of passive smoking, food, occupation, social status, type of heating (all based on questionnaire data), or dust deposition in the home on cadmium levels in blood could be demonstrated not at all or to a low degree only, or they proved to be rather unstable. This did not apply to the above-mentioned influences of drinking water and occupational exposure to the metal among non-smokers (cf. Chapter 2.4).

With regard to the cadmium level in urine (by volume), 32 % of the variance could be explained with regard to twelve predictors and the data sets of 2109 subjects.

If referred to the explained variance of cadmium levels in urine, the number of smoking years of a person constituted the most important influencing variable that could be established while the number of cigarettes smoked per day was of a lesser explanatory value. For each smoking year of a person, the predicted cadmium level in urine increased by more than 2 %. For each cigarette smoked per day, also a little more than 2 % had to be added. For a 50-year-old average smoker having smoked for more than 30 years, the resulting cadmium concentrations in urine approximately triplicated those for a person of identical age who had never smoked.

Age is a predictor having a power similar to that of the smoking years. The resulting mean rise of the cadmium concentration in urine per year of life was 4.3 %. This rise, however, was not uniform over the years. While for a person of 25 years of age who had never smoked, the annual rise was estimated to be 8.4 %, it was a mere 0.4 % for a 65-year old.

Both the effect of the smoking years and the effect of age have been considered as effects of the total cadmium burden accumulated in the body and thus as long-term ones while the influence of the number of cigarettes smoked per day has been considered as current cadmium intake.

The cadmium concentrations in the urine of women exceeded those in the urine of men by 44 %, on an average.

Beyond this, the cadmium level in urine has exhibited a positive correlation with the creatinine level in urine and a negative correlation with the urea level in serum. From this, a dependency of the cadmium concentration in urine on renal function may be inferred.

For each ton of nitrogen oxides emitted by industry per year and 1000 inhabitants of the region, an increase of the cadmium level in urine of 1.4 % is predicted. This variable does not consider emission by private motor traffic, it may be interpreted as an indicator of general pollutant emission resulting from economic activity in the region. Emission is particularly high in regions with a long-standing tradition of iron and steel production so that the association with cadmium in urine would seem to be the result of a long-term process.

Like the cadmium level in blood, also the cadmium level in urine was found to be reduced in persons from regions with a strong economic development. The reduction of the cadmium level in urine was estimated to be more than 25 %.

Subjects living in an urban environment exhibited, on an average, cadmium levels in urine which exceeded those in the urine of subjects from the outskirts of cities or rural settings by 35 %.

Two effects were seen which only in a quite global view could be interpreted as "associated with metabolism" and for whose more detailed elucidation data have been missing: cadmium levels in the urine of passive smokers were somewhat lower than those of non-exposed non-smokers. Persons consuming wine or champagne exhibited lower cadmium concentrations in urine than other persons.

On the whole, this demonstrates that cadmium in urine may well be considered as an indicator of the total cadmium burden of the human body. However, the cadmium level in urine would seem to depend on influences of physiological processes in the kidney and of metabolism in a broader sense.

The model has largely shown a good stability, with limitations if applied to the effect of passive smoking and to a lesser extent, with regard to correlation with an urban/rural structure.

If the predictive model was calculated separately for males and females, variance could be explained better for the male sub-sample because the effects of smoking became even more evident in men. In contrast, the explanation of variance with regard to the criterion and importance of the smoking variables became reduced in women. However, in that case, the effect of the residential area became more prominent than for men. Instead, the influence of occupational exposure to metals including heavy metals could be demonstrated for the male sub-sample.

In the sub-sample of smokers, the influences of economic development of the region and of the sex could not be demonstrated. Simultaneously, the effects of the smoking variables and also those of urea became much more obvious in the case of smokers. All other defined predictors remained significant for both smokers and non-smokers.

With the exception of the above-mentioned influences of the consumption of wine and champagne and occupational exposure to metal (in males), correlations between cadmium in urine and food, occupation, social status, deposition of dust in the home and type of heating could not be established or if so, they were quite weak or unstable. Likewise, no correlation with the cadmium content of drinking water could be recognized. Probably, occupational influences would become most prominent in the sub-sample of non-smoking males (cf. Chapter 2.5).

If the cadmium excretion in urine was standardized to the creatinine level in urine, a variable "cadmium per creatinine" resulted which was rather highly correlated ($r = .94$) to

the original variable "cadmium level in urine". The predictive models for "cadmium per creatinine" and "cadmium level in urine" were essentially equivalent (cf. Chapter 2.6).

The available data support the hypothesis that cadmium excretion in urine is dependent both on the affinity of the cadmium transport process in the renal tubuli and on the dissimilation of cadmium-containing renal parenchyma and that by this route, the association between the cadmium burden of the body and the cadmium level in urine are mediated (cf. Chapter 2.7).

Only 4 % of the variance of the cadmium level in hair in the total sample excluding effects due to the methodology applied could be explained. For smokers, the predicted levels were higher by 22 %. A satisfactory predictive model of the cadmium concentration in hair could at best be established for the male sub-sample where approximately 10 % of variance could be explained, above all by correlations between the cadmium level in hair and occupational variables. In contrast, only less than 5 % of variance could be explained, essentially by regional factors. It could be seen both for males and females that the cadmium burden of hair in thinly populated regions was less than in densely populated regions. Under the normal exposure conditions prevailing in the present study, no indications of a deposition of cadmium in hair by the intra-corporal route could be seen. Rather, the recognizable correlations would seem to have been attributable to an airborne contamination of hair that took place outdoors (cf. Chapter 2.8).

With regard to the cadmium level in vacuum cleaner dust bag contents, almost 8 % of the variance for about 2500 subjects could be explained by using five predictors. Four of the five predictors referred to the geographic area. Industrial emission of nitrogen oxides constituted the most powerful predictor. A rise in the cadmium share in household dust by ca. 1.1 % per ton per 1000 inhabitants and year has been predicted. In densely populated regions, the cadmium level in dust bag contents has been found to be approximately 17 % higher under conditions of a moderately developed economy in the region. In densely populated regions with a high or very high intensity of economic activity, the cadmium level in household dust has been estimated to be 60 % higher (cf. Chapter 2.9).

With regard to cadmium in precipitated dust, statistical explainability is dominated by characteristics of the home and its use. Each square metre of floor area per member of the household reduced the predicted amount of dust deposition by 0.3 %. Each child in the household raised it by 11 % and each smoker by 8 %. Cadmium deposition was found to rise with the age of the house (+ 0.2 % per year). For homes with central heating, cadmium deposition was estimated to be 19 % less than for homes with other types of heating. Thus, intensity of use of the home and indoor emission factors are decisive for the

cadmium level in household dust. In contrast to the cadmium levels in dust bag samples, spatial factors do not play any recognizable role for cadmium deposition. Using the predictive model with seven predictors, 11 % of variance could be explained for 2044 subjects (cf. Chapter 2.10).

Generally, there was little correlation of both cadmium variables for the dust samples and the cadmium parameters describing the body burden. Associations can be better recognized from cadmium levels in dust cups than from cadmium levels in vacuum cleaner dust bags. Nevertheless, knowledge gained in this study has shown that the cadmium level in dust bag samples is still of interest because of the strong spatial dependency which it shares with the cadmium levels in blood and urine.

*This study has demonstrated a number of joint characteristics for the cadmium concentrations in blood and urine. **Cadmium in blood** expresses above all the **current cadmium burden** while a chronic cadmium burden has only a minor influence on the cadmium level in blood. **Cadmium in urine** is above all an indicator of the **total body burden** from cadmium while the current burden is less readily recognizable from this parameter. However, attention should be given to the considerable influences of metabolic processes on the cadmium level in urine.*

*Under normal conditions of exposure, **the cadmium content of hair is unsuitable as an indicator**; thus, it should not be used for evaluation instead of the cadmium levels in blood or urine (cf. Chapter 2.11).*

ZUR WISSENSCHAFTLICHEN POTENZ DES VORLIEGENDEN BERICHTES

Hauptziel der Studie "UMWELT und GESUNDHEIT" war die Ermittlung der Belastung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland mit wichtigen Schadstoffen. Dieses Ziel hat die Studie erreicht (vgl. Krause et al., 1989, Krause et al., 1991 a - c).

Neben dieser allein schon eine solche Studie rechtfertigenden repräsentativen Ermittlung der Umwelt-Belastung bot sich die einmalig günstige Gelegenheit, auch Hinweise auf die Schadstoff-Expositionen zu erarbeiten. Die Studie wurde daher um verschiedene Untersuchungsteile, wie etwa eine Reihe von expositionsbezogenen Fragen erweitert, um solche Hinweise erarbeiten zu können. Diese zusätzlichen Untersuchungsteile waren thematisch breit angelegt; sie sollten also nicht nur Informationen über mögliche Quellen der Cadmium-Exposition liefern, sondern auch über solche der Blei- oder Arsen-Exposition oder der Exposition mit flüchtigen organischen Verbindungen.

Die Studie ist geeignet, um die Einflüsse "normaler", d.h. nicht zu selten vorkommender Belastungsfaktoren nachzuweisen und zu quantifizieren. In bezug auf mögliche Ursachen der Cadmium-Belastung muß die vorliegende Auswertung mit dem Problem umgehen, daß ihr nicht die Kraft des letzten Beweises, sondern nur Plausibilität in verschieden hohem Maße zukommt. Aber nicht nur die Umweltepidemiologie, sondern auch jede andere Disziplin, die sich die Untersuchung der Auswirkungen von Umweltbedingungen zum Ziel gesetzt hat, also etwa Tierversuche, Modellrechnungen, biochemische Experimente, ist in der gleichen Situation. Entscheidend ist die Integration der Ergebnisse der verschiedenen Disziplinen.

Die vorliegende Auswertung bestätigt einige schon bekannte Kausalbeziehungen, etwa die zwischen Tabakkonsum und intrakorporalem Cadmium. Der Verdienst der Auswertung liegt an diesen Stellen darin, die Sicherheit bereits bestehender Aussagen zu erhöhen und zugleich eine Quantifizierung zu erlauben, die in der Breite ihrer Datenbasis und damit in ihrer Zuverlässigkeit ihresgleichen sucht. Unseres Wissens gibt es bisher keinen anderen repräsentativ erhobenen Datensatz, der ähnliches erlauben würde. Einschränkend sei vermerkt, daß diese Quantifizierung natürlich nicht besser sein kann als die Brauchbarkeit der ihr zugrunde liegenden Indikatoren.

Neben der Bestätigung bereits bekannter Beziehungen deckt die vorliegende Auswertung eine Reihe von bisher nicht belegten Zusammenhängen auf. Die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist überwiegend kaum zu bezweifeln. Ausgenommen hiervon sind vielleicht Zusammenhänge mit Variablen des geografischen Raumes. Eine umfassendere räumliche Stichprobe könnte möglicherweise zu deutlich abweichenden Schätzungen der Stärken solcher Zusammenhänge führen.

Für die kausalen Strukturen bisher nicht belegter Zusammenhänge werden im Rahmen der vorliegenden Auswertung Interpretationen angeboten, die den Autoren plausibel erscheinen, die aber durch weitere Untersuchungen überprüft werden sollten.

Im Text sind mitunter verschiedene plausibel oder möglich erscheinende Interpretationsansätze zu einzelnen Befunden soweit wie möglich auf ihre formale Vereinbarkeit mit den Daten überprüft worden, um den unterschiedlichen Sichtweisen und Vorkenntnissen der beteiligten Wissenschaftler Rechnung zu tragen. Dies kann im Einzelfall dazu führen, daß ein Leser sich mit einem Text zu einer These konfrontiert sieht, die er selber möglicherweise für völlig abwegig hält. Wir bitten an diesen Stellen um Nachsicht; solche Darstellungen sind stets deshalb im Text enthalten, weil es mindestens einen Forscher gegeben hat, der diese These für plausibel oder doch wenigstens für diskussionswürdig hielt.

Aus dem gleichen Grund sind im Text mitunter Interpretationsalternativen genannt, die die unterstellte Kausalstruktur einfach formal umkehren, also die plausible Ursache als Wirkung und die plausible Wirkung als Ursache diskutieren. Wenn der Leser eine solche These mit Bestimmtheit verwerfen kann, so wird er den betreffenden Textteil möglicherweise als überflüssig empfinden, jedoch sollte der Nutzen solcher Textteile nicht übersehen werden; er besteht darin, daß ein Stück Sicherheit bei der inhaltlichen Bewertung von Kausalitätsthesen gewonnen wurde.

Manch eine der angebotenen Interpretationen kann bei dem einen oder anderen Leser auf Widerspruch stoßen. Wir würden uns freuen, wenn solcher Widerspruch Anlaß wäre, einige der zahlreichen Befunde, Überlegungen und Hypothesen, die sich aus dem vorliegenden Bericht ergeben, in weiteren empirischen Untersuchungen genauer zu analysieren.

0. GRUNDSÄTZLICHE VORBEMERKUNGEN FÜR NICHT-STATISTIKER

Der vorliegende Bericht enthält die Ergebnisse von statistischen Auswertungen eines großen Datensatzes. Notwendigerweise bedient er sich bei der Darstellung dieser Ergebnisse auch statistischer Argumente, statistischer Begriffe und Denkweisen. Da sich der Bericht in erster Linie an Fachleute wendet, die dem Thema "Cadmium" inhaltliches Interesse entgegenbringen und nicht unbedingt auch gründliche Kenntnisse der Statistik haben, stellt sich die Frage, wie diejenigen Leser, die keine umfassenden Statistik-Kenntnisse mitbringen, von dem vorliegenden Bericht maximal profitieren können.

Aus verständlichen Gründen wurde es nicht für sinnvoll gehalten, den Bericht mit einer umfassenden Darstellung der eingesetzten statistischen Verfahren oder ihrer Grundlagen zu belasten. Auch kann dem Leser kaum zugemutet werden, vor diesem Bericht erst ein statistisches Lehrbuch durchzuarbeiten.

Den Lesern, die sich in erster Linie auf die Auseinandersetzung mit den Inhalten dieses Berichtes konzentrieren wollen, möchten die Autoren daher zwei Wege anbieten: Der erste Weg besteht darin, sich zunächst auf die Zusammenfassung des Berichtes zu beschränken, die nach Meinung der Autoren die wesentliche inhaltliche Substanz der Arbeit enthält. Diese Lektüre könnte dadurch ergänzt werden, daß zusätzlich interessierende Abschnitte zur weitergehenden Informationen durchgearbeitet werden.

Der zweite Weg soll mit dem nachstehenden Text gebahnt werden, in dem versucht wird, einige Möglichkeiten und Grenzen der Studie "UMWELT und GESUNDHEIT", ihrer statistischen Auswertung und des vorliegenden Berichts zu verdeutlichen, ohne allzu tief in die Methoden selbst einzusteigen. Es ist dies der Versuch, eine Brücke zu schlagen zwischen dem Statistiker und darüber hinaus auch dem Epidemiologen einerseits und dem Leser, der auf der anderen Seite mit Statistik und Epidemiologie weniger vertraut ist, aber die Bereitschaft und Offenheit besitzt, diese Felder für seine eigenen Zwecke nutzbar zu machen. Hierfür werden in den nachfolgenden Abschnitten einige wesentlich erscheinende Aspekte aufgegriffen und dargestellt.

0.1 Deterministische versus probabilistische Wissenschaft

Die klassischen Naturwissenschaften haben sich zunächst mit weitgehend geschlossenen Systemen beschäftigt, d.h. alle relevanten Variablen des Untersuchungsgegenstands wurden weitgehend kontrolliert oder systematisch variiert. In so "determinierten" Systemen waren Meßfehler von untergeordneter Bedeutung, die Ergebnisse in der Regel eindeutig, die Untersuchungen replizierbar und die gezogenen Schlüsse nicht in Zweifel zu ziehen. Mit dem Fortschritt der Wissenschaften wird eine weitgehende Determinierung aller Variablen aber immer schwieriger und auf-

wendiger, wenn sie nicht, wie bei vielen Untersuchungen an lebendigen Organismen, ohnehin unmöglich ist.

Die Frage "Wie hoch ist der Cadmium-Gehalt im Blut der Person x?" beispielsweise ist so allgemein gar nicht präzise zu beantworten. Zwar kann man den Cadmium-Gehalt des Blutes der Person zu einem bestimmten Zeitpunkt an einem bestimmten Ort mehr oder minder genau analysieren, aber man kann nicht unbedingt erwarten, daß man an einer weiteren Blutprobe, die von der gleichen Person nur eine Woche später gewonnen wird, ein identisches Resultat erzielt. Um den Unterschied zwischen den beiden Messungen im deterministischen Sinn vollständig erklären zu können, müßte man (von den Schwierigkeiten bei der Analyse ganz abgesehen) vollständige Kenntnis über die Exposition der Person und ebenso vollständige Kenntnis über alle relevanten physiologischen Prozesse innerhalb der Person erlangen. Dies ist natürlich nicht möglich.

Es bleibt somit die Wahl, offene Systeme bzw. unvollständig determinierte Untersuchungsfelder für die wissenschaftliche Untersuchung aufzugeben oder aber die Unge-
wißheit, die bei der Untersuchung solcher Felder zwangsläufig entstehen muß, in das wissenschaftliche Konzept einzubeziehen.

Eine solche Anpassung des wissenschaftlichen Konzeptes an offene Untersuchungssysteme schlägt sich im Bereich der Statistik z.B. im Begriff des "Fehlers" nieder, der hier eine neue und weitaus größere Bedeutung erlangt als in klassischen naturwissenschaftlichen Fächern. Der Begriff des Fehlers ist dabei nicht im Sinne von "etwas falsch gemacht haben" zu verstehen, sondern im Sinne von "statistisch unbestimmt oder unbestimmbar" oder "mathematisch nicht abbildbar".

Beispielsweise kann man bei einzelnen persönlichen Fragen eines Fragebogens realistisch-
erweise davon ausgehen, daß etwa 90 % der Informationen, die man zu einer Frage erhält, "fehlerhaft" sind, während nur etwa 10 % "systematische" Informationen sind. In nachrichtentechnischer Analogie bedeutet dies, daß das Signal-Rausch-Verhältnis nur 1 : 9 beträgt.

Disziplinen, die mit solchen nennenswerten "Fehlern" umzugehen haben, werden üblicherweise als "probabilistisch" bezeichnet, weil sie im Gegensatz zu den deterministischen Fächern Aussagen nicht absolut, sondern immer nur mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten des Irrtums herleiten können.

Der Gegensatz zwischen deterministischen und probabilistischen Disziplinen ist zunächst einer des Gegenstandes, der sich angemessenerweise auch in den Methoden niederschlagen muß. Verbunden sind hiermit auch verschiedene Denkweisen der jeweiligen Wissenschaftler, die die Kommunikation zwischen ihnen erschweren und leicht zu Mißverständnissen führen können.

0.2 Assoziativer Fehler

Eine mögliche Quelle solcher Mißverständnisse ist weniger in der Statistik an sich begründet, als vielmehr in dem Umstand, daß viele ihrer Anwendungsfelder die subjektive persönliche oder auch berufliche Erfahrung der damit beschäftigten Forscher berühren. Die subjektive Erfahrung ist an sich durchaus geeignet, die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung zu überprüfen und zu bewerten. Jedoch wird leicht vergessen, daß die subjektive Erfahrung in der Regel eine sehr unsystematische und unstrukturierte Erfahrung ist, während die Ergebnisse empirischer Forschung auf systematischer Untersuchung beruhen sollten.

Es ist natürlich (auch für Statistiker) sehr verführerisch, beim Lesen eines mehr oder minder langen, rationalen und streng strukturierten wissenschaftlichen Textes einer eigenen subjektiven Erfahrung zu folgen, die als gedankliche Assoziation zum gerade Gelesenen plötzlich auftaucht. Schließlich erleichtert dies die Lektüre ungemein. Nur sollte man nicht den Fehler begehen, die unstrukturierte subjektive Erfahrung überzubewerten, und man sollte auch nicht den Text im Sinne der eigenen Erfahrung umdeuten wollen.

Im vorliegenden Bericht ist z.B. an verschiedenen Stellen von der wirtschaftlichen Dynamik der Regionen die Rede. Betrachtet man nun eine Gruppe von Regionen mit gleichartiger Dynamik, so kann schnell das Argument kommen: "Also, Region A und B sind doch völlig verschiedenen, die passen doch gar nicht zusammen, das kann doch nicht sein." Ursache für den Protest ist der Umstand, daß die eigene Erfahrung mit den Regionen A und B nicht an die wirtschaftliche Dynamik geknüpft ist, sondern vielleicht an die wirtschaftliche Struktur (etwa die Dominanz einer bestimmten Branche) oder das wirtschaftliche Niveau (wie es sich z.B. im erkennbaren Reichtum der Region ausdrückt) oder an noch andere Aspekte. Es ist aber gar nicht die vollständige Gleichheit der Regionen behauptet worden, sondern nur die Homogenität bezüglich eines sehr spezifischen Merkmals, nämlich der wirtschaftlichen Dynamik.

In Verbindung mit der im Bericht genannten "industriellen NO_x -Emission" drängt sich ein anderer assoziativer Fehler geradezu auf. Auf das Stichwort " NO_x -Emission" folgt nur zu leicht die Assoziation "Pkw-Verkehr" und in der Folge verschiedenste Fragen und Zweifel. Im Text ist jedoch ausdrücklich von der **industriellen** NO_x -Emission die Rede. Alle Aussagen und Folgerungen beziehen sich nur hierauf. Die NO_x -Quelle "Verkehr" wird überhaupt nicht betrachtet.

0.3 Zur "Trivialität" und Sensibilität von Statistiken

Forschungs-Ergebnisse, die mit statistischen Methoden gewonnen wurden, wirken mitunter so trivial, daß dem einen oder anderen Leser schnell der Kommentar "Das habe ich vorher auch gewußt" einfällt. Ursächlich für diesen Schluß sind wiederum nicht die statistischen Methoden, sondern die Nähe des Untersuchungsgegenstandes zur persönlichen Erfahrung. Weil das Feld persönlicher Erfahrung sehr komplex und wenig strukturiert ist, fügen sich statistisch ermittelte Befunde, unabhängig davon, wie

sie ausfallen, oftmals mühelos in dieses Feld ein, d.h. sowohl ein positiver wie auch ein negativer Zusammenhang kann ohne weiteres mit der eigenen Erfahrung übereinstimmen.

Schwieriger wird die Angelegenheit, wenn statistische Kennwerte aus der eigenen Erfahrung heraus vorgesagt werden sollten. Dies wird schon bezüglich der Richtung eines Zusammenhangs in der Regel nicht so einfach sein, wie es im nachhinein erscheinen mag, hinsichtlich der Zusammenhangsstärke, also seines Betrages, ist eine solche Prognose eine außerordentlich schwierige Aufgabe.

Es wird auch davor gewarnt, die Sensibilität der subjektiven Erfahrung zu überschätzen und die der Statistik zu unterschätzen. Im Rahmen der vorliegenden Studie mit über 2700 untersuchten Probanden ist es mühelos möglich, Korrelationskoeffizienten in der Höhe von $|r| = .10$ im statistischen Sinne "nachzuweisen" (zur Interpretation von Korrelationskoeffizienten s. Abschnitt 0.4). Dies ist eine außerordentliche hohe Empfindlichkeit, die es erlaubt, eine systematische Gemeinsamkeit zwischen zwei Variablen zu identifizieren, die sich lediglich auf 1 % und weniger der gesamten in den Variablen enthaltenen Informationsmenge beschränkt.

Im Bereich der unsystematischen subjektiven Erfahrung würden Zusammenhänge solcher Stärke wenn überhaupt, dann bestenfalls als diffuse, unstrukturierte Empfindung registriert werden. Selbst mit ausgezeichneten grafischen Hilfsmitteln sind solche Zusammenhänge für das Auge kaum zu entdecken.

0.4 Zwei Mißverständnisse über statistisch ermittelte Zusammenhänge

Ein häufig verwendetes Maß für den linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen ist der Korrelationskoeffizient r , mit dem sowohl positive als auch negative Zusammenhänge beschrieben werden können. Dieser Koeffizient kann zwischen +1,0 (**perfekter** positiver Zusammenhang, direkte Proportionalität) über 0,0 (kein Zusammenhang) bis zu -1,0 (**perfekter** negativer Zusammenhang, umgekehrte Proportionalität) variieren. Zwischen +1,0 und -1,0 können alle Werte auftreten, je nachdem, wie vollständig der Zusammenhang zwischen zwei Variablen ist.

Wenn nun z.B. ein **unvollständiger** positiver Zusammenhang zwischen zwei Variablen festgestellt wird, so besteht mitunter die Neigung, diesen Zusammenhang argumentativ so zu behandeln, **als wäre er perfekt**. Besonders schnell neigt man zu solchen Fehlschlüssen wiederum, wenn die eigene Erfahrung assoziativ in die Argumentation einfließt. Im vorliegenden Bericht werden z.B. verschiedentlich Zusammenhänge zwischen der wirtschaftlichen Dynamik der Regionen und Merkmalen ihrer Bewohner festgestellt. Wer eine der betroffenen Regionen kennt, wird möglicherweise sagen wollen: "Ja, aber in dieser Region ist doch alles ganz anders, das kann doch nicht stimmen, daß die Menschen hier so und so sind!". Hier wird die eigene, meist unsystematische Erfahrung benutzt, um mit einem einzigen Beispiel einen komplexen

empirischen Befund scheinbar zu widerlegen. Eine solche Widerlegung ist so aber nur möglich, wenn

1. die subjektive Erfahrung zutreffend ist und
2. der festgestellte statistische Zusammenhang perfekt ist.

Letzteres ist in Anwendungsfeldern der Statistik so gut wie ausgeschlossen.

Ein anderer Fehlschluß basiert ebenfalls darauf, daß **unvollständige Zusammenhänge** argumentativ so behandelt werden, **als ob sie perfekt wären**: Wenn Variable A positiv mit Variable B und auch positiv mit Variable C korreliert, so kann daraus irrtümlich geschlossen werden, daß auch der Zusammenhang zwischen den Variablen B und C ein positiver sein müßte. Ist der statistisch ermittelte Zusammenhang zwischen B und C dann negativ, kommt schnell der Schluß: "Das kann ja nicht sein." Es kann wohl sein. Es kann nur dann nicht sein, wenn mindestens einer der drei Zusammenhänge perfekt ist. Auch hierzu ein Beispiel aus dem vorliegenden Bericht:

Die Anzahl der Jahre, die eine Person raucht, korreliert positiv mit ihrem Lebensalter, d.h., eine Person, die schon lange raucht, ist tendenziell älter als eine Person, die erst seit kurzem raucht. Dieser Zusammenhang ist nicht sonderlich überraschend. Gleichzeitig ist auch eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Jahre, die eine Person raucht, und der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten feststellbar. Dies bedeutet, daß jemand, der wenig raucht, tendenziell auch erst kurze Zeit raucht. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl täglich gerauchter Zigaretten und dem Lebensalter ist nun aber keineswegs ebenfalls positiv, sondern im Gegenteil negativ, d.h. ältere Leute rauchen tendenziell weniger Zigaretten pro Tag als jüngere. Dies ist kein Widerspruch in sich und auch kein Artefakt. Ursächlich für diesen Befund ist die Tatsache, daß die gemessenen Variablen keine "reinen", unteilbaren Größen sind, sondern daß sie teilweise mehrere, inhaltlich verschiedene Komponenten enthalten (s.u.). Die Verwendung solcher "teilbaren" oder "unreinen" Variablen ist durchaus kein statistischer Unsinn, sondern entspricht einfach dem Umstand, daß sehr viele Größen in dieser Welt das Ergebnis mehrerer Ursachen zugleich sind, d.h. daß sie einen multikausalen Ursprung haben. An der Untersuchung multikausal bedingter Variablen führt kein Weg vorbei, weder in deterministischen noch in probabilistischen Disziplinen.

0.5 Varianzkomponenten

Die Varianz einer Meßwertreihe ist definiert als die mittlere quadrierte Abweichung der einzelnen Werte von ihrem gemeinsamen Mittelwert. Die Varianz einer Variablen ist damit ein Maß für die Unterschiedlichkeit der Meßwerte. Je heterogener die Meßwerte sind, desto größer ist die Varianz. Die Varianz ist (um nochmals eine nachrichtentechnische Analogie zu gebrauchen) ein Maß für die in einer Menge übertra-

gener Informationen enthaltene "Ungewißheit". Wenn der Mittelwert einer Variablen bekannt ist, enthalten die Daten umso weniger Informationen, je kleiner die Varianz ist.

Auch relative Häufigkeiten (Anteile) können als Varianzen ausgedrückt werden: Es mögen z.B. in bestimmter Weise exponierte Personen den Wert "1" zugewiesen bekommen, nicht exponierte Personen dagegen den Wert "0". Wenn nun in einer Stichprobe die meisten der untersuchten Personen dieser Exposition ausgesetzt waren, während nur einige wenige Personen nicht exponiert waren, so erhalten die meisten Personen den Wert "1" zugewiesen, nur wenige aber den Wert "0". Die Variable "Exposition" ist damit sehr varianzschwach. Die in der Variablen enthaltene Ungewißheit ist sehr gering, denn nur wenige Werte weichen von der Mehrheit der "1"-Werte ab.

Die Vorstellung, daß man eine Varianz oder eine Variable oder gar eine Korrelation in Komponenten zerlegen kann, ist sicherlich nicht leicht für jedermann nachvollziehbar. Ist schon der Begriff der "Varianz" nicht unmittelbar anschaulich, so wird die Vorstellungskraft noch stärker gefordert, den Ausdruck "Komponenten der Varianz" mit Inhalt zu füllen. Aus der deterministischen Wissenschaft ist den meisten die folgende Gleichungsform vertraut:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots,$$

In dieser Gleichung ist die Variable y eine gewichtete Summe der Variablen x_i . Wenn man die Variablen x_i einmal als Ursachen für y betrachtet, so ist die obige Gleichung nichts weiter als ein additives, multikausales Modell für die Variable y .

Varianzkomponenten der Variablen y sind nichts anderes als die statistischen Analogien einzelner oder mehrerer der Summenkomponenten x_i . Berechnet man für jeden Summanden a_ix_i seine Varianz $s^2(a_ix_i)$, so ergibt sich die Varianz $s^2(y)$ der Summe y als Summe der Varianzen der Summanden a_ix_i , wenn die Variablen x_i untereinander nicht korreliert sind. Es gilt also

$$s^2(y) = \sum s^2(a_ix_i),$$

wenn die Variablen x_i unkorreliert sind. Sind die Variablen x_i dagegen untereinander korreliert, so ist die Varianz der Summenvariable y verkleinert, weil sogenannte "Kovarianzen" subtrahiert werden müssen.

Der Vorgang der Varianzaddition einer Summenvariable ist nun prinzipiell auch umkehrbar, wenn man sowohl die Summenvariable y als auch die Summanden x_i gemessen hat. Eine Zerlegung der Varianz $s^2(y)$ von y in einzelne Varianzkomponenten kann man sich folgendermaßen vorstellen: Zunächst werden alle Werte der Vari-

ablen x_1 mit Hilfe der "Regressionsrechnung" in "vorhergesagte" Werte y_1 transformiert. Diese vorhergesagten Werte weichen aber von den tatsächlichen Werten ab. Die Differenzen $y' = y - y_1$ zwischen tatsächlichen und vorhergesagten Werten heißen "Residuen" oder "Vorhersagefehler". Berechnet man die Varianzen der vorhergesagten Werte und der Residuen auf die übliche Weise (also als mittlere quadrierte Abweichung vom jeweiligen Mittelwert), so ergeben sich diese zu

$$\begin{aligned} s^2(y_1) &= s^2(y) \cdot r^2 & \text{und} \\ s^2(y') &= s^2(y) \cdot (1-r^2), \end{aligned}$$

wobei r die Korrelation zwischen x_1 und y ist. Die Ausgangsvarianz $s^2(y)$ ist jetzt also in zwei Komponenten zerlegt; die Varianz der vorhergesagten Werte und die Varianz der Residuen. Die quadrierte Korrelation r^2 heißt auch "Anteil aufgeklärter Varianz", weil sie angibt, wie groß der Varianzanteil der durch x_1 vorhergesagten Werte y_1 an der gesamten Varianz von y ist.

Die Zerlegung der Ausgangsvarianz in Komponenten wird nun fortgesetzt, indem man versucht, mit der Variablen x_2 die bisherigen Residuen y' vorherzusagen. Es entstehen also nun "vorhergesagte Residuen" und "Residuen der Residuen". Möglich ist dieser Schritt nur dann, wenn x_2 in gewissem Umfang mit den Residuen y' korreliert. Als Ergebnis dieses Schrittes hat man die Varianz der Variablen y in drei Komponenten zerlegt: 1. die Varianz der durch x_1 vorhergesagten Ausgangswerte y_1 , 2. die Varianz der durch x_2 vorhergesagten Residualwerte und 3. die Varianz der "Residuen der Residuen".

Letztere versucht man nun im folgenden Schritt mit Hilfe von x_3 abermals in zwei Komponenten zu zerlegen. Das Verfahren wird solange fortgesetzt, wie die untersuchten Variablen x_i eine brauchbare Vorhersage liefern.

Da sich auch multiplikative Beziehungen wie z.B. "Konzentration = Menge / Volumen" durch logarithmische Transformationen ebenfalls in Summengleichungen der oben dargestellten Art überführen lassen, wird auch in solchen Fällen das Konzept der Varianzkomponenten sinnvoll anwendbar.

Für manche Variablen ist a priori klar, daß sie aus bestimmten Varianzkomponenten zusammengesetzt sein müssen. Wenn eine Variable z.B. als "Konzentration = Menge / Volumen" ermittelt wird, so ist ihre Varianz ohne Zweifel von den Varianzen der Variablen "Menge" und "Volumen" abhängig.

Im Rahmen des vorliegenden Berichtes werden aber meist zunächst einzelne Varianzkomponenten einer Variablen mit statistischen Mitteln bestimmt und sodann inhaltlich gedeutet. Das Verständnis der inhaltlichen Bedeutung einzelner Varianzkomponenten von Variablen ist entscheidend für den Gewinn, den man aus der Anwendung statistischer Verfahren ziehen kann. Voraussetzung für solche Deutungen von Varianzkomponenten ist, auf welcher Ebene auch immer, eine Synthese zwischen

dem statistischen Befund einerseits und dem einschlägigen Fachwissen andererseits. Wo diese Synthese nicht gelingt, sind Fehlinvestitionen so gut wie sicher.

Die Analyse von Varianzkomponenten ist ein wesentlicher Gegenstand des vorliegenden Berichtes. Im Text wird übrigens mitunter die Formulierung "Aspekt einer Variablen" in gleicher Bedeutung wie "Varianzkomponente einer Variablen" benutzt.

0.6 Partialkorrelationen

Ein wichtiges statistisches Hilfsmittel für die inhaltliche Deutung von Varianzkomponenten ist in einer epidemiologischen Studie wie der vorliegenden die Berechnung von Partialkorrelationen zwischen Variablen. Ähnlich wie eine Varianz in Komponenten zerlegt werden kann, kann eine Korrelation aus unterschiedlichen Perspektiven betrachtet werden: Angenommen, die Korrelation der in obiger Gleichung dargestellten Variablen y mit einer weiteren Variablen z sei null. Beide Variablen zeigen also keinen linearen Zusammenhang. Wenn man nun im Rahmen einer Untersuchung nicht nur die Variablen y und z , sondern auch die Variable x_i oder einen Indikator für x_i gemessen hat, so kann man mit statistischen (d.h. hier rechnerischen) Mitteln so tun, als ob x_i eine Konstante wäre und dann prüfen, ob sich der Zusammenhang zwischen y und z verändert. Dieser Zusammenhang heißt Partialkorrelation von y und z unter Kontrolle ("Auspartialisierung") von x_i . Die Partialkorrelation von y und z kann ebenfalls null sein, sie kann aber auch von null verschieden sein. Wie groß sie ist und ob sie positiv oder negativ ist, hängt davon ab, wie hoch und mit welchem Vorzeichen x_i mit y korreliert und auch davon, ob und wie x_i mit z korreliert.

Partialkorrelationen geben äußerst wichtige Hinweise auf die Zusammenhangsstrukturen zwischen Variablen. Sie können auch Hinweise auf kausale Strukturen geben (s.u.). Im vorliegenden Bericht werden Partialkorrelationen extensiv für die Diskussion der Ergebnisse genutzt.

Möglicherweise ist aus dem bisher Gesagten schon klar geworden, daß die Variable y sowohl Komponenten haben kann, die mit einer weiteren Variablen z positiv korrelieren, als auch Komponenten, die mit der gleichen Variablen z negativ korrelieren. Dies ist schon dem Aufbau der oben dargestellten Gleichung für y zu entnehmen, denn diese besteht aus formal unabhängigen Komponenten x_i . Ein entsprechender empirischer Befund ist weder ein Widerspruch in sich, noch muß er inhaltlich unsinnig sein. Auch hierzu ein Beispiel aus dem vorliegenden Bericht:

Das Lebensalter zeigt keinen linearen Zusammenhang zu dem Cadmium-Gehalt im Blut, wenn man die Gesamtstichprobe betrachtet. Das Lebensalter steht im vorliegenden Datensatz aber in einem komplexen Zusammenhangsgefüge zu vielen anderen Variablen, u.a. zum Rauchen. Ältere rauchen seltener, Rauchen erhöht aber den Cadmium-Gehalt im Blut. Wird nun die Partialkorrelation zwischen dem Alter und dem Cadmium-Gehalt im Blut unter Kontrolle des Rauchens berechnet, so ist diese

nicht mehr Null, sondern positiv. Kontrolliert man also das Rauchen, so zeigt sich mit steigendem Lebensalter auch ein Anstieg des Blut-Cadmium-Gehaltes. Ursächlich für diesen Zusammenhang ist wahrscheinlich die Zunahme des Cadmium-Depots im menschlichen Körper im Verlauf des Lebens.

Das Lebensalter weist damit sowohl eine Komponente auf, die negativ mit dem Blut-Cadmium-Gehalt korreliert und über den Rauchstatus (Raucher - Nichtraucher) vermittelt ist, als auch eine Komponente, die positiv mit dem Cadmium-Gehalt im Blut korreliert und über die Cadmium-Akkumulation im Körper entsteht.

Es ist möglich, den Befund des vorgenannten Beispiels auch ohne Berechnung einer Partialkorrelation zu erhalten. Wenn man z.B. nur die Teilstichprobe der Nichtraucher statistisch auswertet, wird man den positiven Zusammenhang zwischen Lebensalter und Cadmium im Blut auch feststellen können. Für eine umfassende Datenanalyse ist es aber ökonomisch nicht sinnvoll und auch nicht praktikabel, immer neue Teilstichproben zu bilden, weil diese unter komplexeren Bedingungen viel zu klein und zu zahlreich würden. Die Bestimmung von Partialkorrelationen ist also ein effektives und unverzichtbares Hilfsmittel.

0.7 Signifikanzen, Irrtumswahrscheinlichkeiten, Vertrauensintervalle

Die Statistik erlaubt es, trotz der in den Daten enthaltenen "Fehler", von den Befunden in einer Stichprobe auf die Gegebenheiten in der Population zu schließen, aus der die Stichprobe stammt. Solche Schlüsse sind jedoch mit der Möglichkeit des Irrtums behaftet, wobei zwei verschiedene Arten von Irrtümern auftreten können:

1. Es wird auf einen Zusammenhang zwischen zwei Variablen in der Population geschlossen, obwohl ein solcher Zusammenhang nicht besteht (Alpha-Fehler, falschpositive Entscheidung). Beträgt die Wahrscheinlichkeit eines solchen Fehlers weniger als 5 %, so wird in der Statistik üblicherweise von einem "signifikanten" Ergebnis gesprochen. Die Möglichkeit des Fehlers wird bei einer so kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit in Kauf genommen, und der Zusammenhang gilt als statistisch gesichert.
2. Es wird geschlossen, daß kein Zusammenhang zwischen zwei Variablen in der Population besteht, obwohl tatsächlich ein solcher Zusammenhang vorhanden ist (Beta-Fehler, falschnegative Entscheidung).

Für die in diesem Bericht dargestellten Zusammenhänge in den Gesamtstichproben betragen die Wahrscheinlichkeiten für Alpha-Fehler fast immer weniger als ein Hundertstel Prozent ($p < 0,0001$), d.h. die Wahrscheinlichkeit solcher Fehler ist sehr gering (vgl. auch Abschnitt 1.12). "Signifikanz" ist in dem gesamten vorliegenden Bericht ein eher nachgeordneter Aspekt, weil die Größe der Stichprobe generell zu sehr vielen signifikanten Zusammenhängen führt. Vorrangig vor der Signifikanz der

Ergebnisse ist die Stärke der ermittelten Effekte von Bedeutung. Als Maß hierfür dienen die Größen bestimmter Varianzkomponenten.

Die Wahrscheinlichkeiten für Beta-Fehler können im Rahmen der Fragestellungen des vorliegenden Berichtes approximativ mit etwa 1 % angegeben werden, wenn die gemeinsame Varianzkomponente zweier Variablen in der Population mindestens 1 % beträgt und das Alpha-Niveau auf 1 % gesetzt wird. Im statistischen Sinne ist die Studie damit als sehr "mächtig" anzusehen.

Schwieriger wird die Situation, wenn mit der vorliegenden Studie sehr seltene Ereignisse untersucht werden sollen. Wenn etwa in der Population nur jeder 1000. Einwohner einer bestimmten, kritischen Exposition am Arbeitsplatz ausgesetzt ist, so kann man erwarten, daß vielleicht drei solcher Personen auch in der Stichprobe zu finden sind. Diese geringe Häufigkeit wird im Normalfall dazu führen, daß der Zusammenhang zwischen dem Expositionsmerkmal und den untersuchten Cadmium-Variablen zu klein ist, um ihn statistisch nachweisen zu können. Nur wenn die Wirkung dieses Expositionsmerkmals auf die untersuchten Cadmium-Variablen sehr groß ist, kann auch hier ein statistischer Nachweis des Zusammenhangs gelingen. Ein solcher Nachweis würde aber mit Sicherheit im Rahmen der hier durchgeführten Stabilitätsprüfungen (vgl. Abschnitt 1.13) wieder infrage gestellt werden. Für die Untersuchung von Effekten, die in der Population selten anzutreffen sind, ist die Studie mithin nicht gut geeignet. Solche Effekte werden besser nicht an einer repräsentativen Bevölkerungs-Stichprobe untersucht, sondern durch den Vergleich einer Stichprobe von Belasteten mit einer weiteren Stichprobe von Unbelasteten.

Sehr gut geeignet ist die Studie hingegen für die Beantwortung von Fragen wie etwa der nach dem Zusammenhang zwischen dem Cadmium-Gehalt im Hausstaub und dem Cadmium-Gehalt im Blut. Da der größte Teil der Meßwerte beider Variablen über der Nachweisgrenze liegt, zeigen beide Variablen in der Stichprobe eine hinreichende Variation. Da die Stichprobe zugleich repräsentativ angelegt ist, kann hier die statistische Bedeutung des Cadmiums im Hausstaub für die Cadmium-Belastung der Bevölkerung recht realistisch eingeschätzt werden.

Wesentliche Zusammenhänge der hier untersuchten Cadmium-Variablen mit weiteren Variablen sind zum Teil in diesem Bericht auch grafisch dargestellt. Diese grafisch dargestellten "Regressionskurven" sind (durch Minimierung der "Summe der quadrierten Vorhersagefehler", vgl. Abschnitt 0.5) optimal geeignet, um die in der **Stichprobe** enthaltene Information darzustellen. Gleichwohl ist die Lage dieser Kurven für die gesamte **Population** nicht ganz sicher. In den Ergebnis-Tabellen dieses Bandes sind deshalb immer auch Kennwerte angegeben, die es erlauben, diejenigen Bereiche zu bestimmen, innerhalb derer die Kurven für die Population mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % zu finden sind. Solche Bereiche werden üblicherweise als "Vertrauensintervalle" bezeichnet.

0.8 Indikatoren und "wahre Werte"

Die Bedeutung der beiden Titelbegriffe läßt sich am Beispiel des Cadmiumgehaltes des Trinkwassers erläutern:

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Probanden zunächst zu Hause aufgesucht. Bei dieser Gelegenheit wurde eine Probe des Haushaltswassers gewonnen. Ein oder zwei Tage später ging der Proband dann zur medizinischen Untersuchung, bei der ihm auch Blut abgenommen wurde. Zu dieser Untersuchung hatte der Proband noch eine zweite, am frühen Morgen gezapfte Wasserprobe mitzubringen.

Mit diesen beiden Wasserproben und der Blutprobe sollte nun der Frage nachgegangen werden, welcher Zusammenhang zwischen dem Cadmium-Gehalt des Trinkwassers und dem Cadmium-Gehalt des Blutes besteht. Dabei ist eines von vornherein klar: Zwischen dem Cadmium-Gehalt der Wasserproben und dem Cadmium-Gehalt des Blutes kann überhaupt kein **direkter** Zusammenhang bestehen, denn das Wasser der Proben hat der Proband ja niemals zu sich genommen. Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem Cadmiumgehalt im Trinkwasser und dem im Blut ist deshalb nur mit einer impliziten, in der Regel nicht ausgesprochenen Zusatzannahme zu untersuchen: Daß nämlich sowohl die Wasserproben als auch die Blutprobe hinreichend brauchbare Indikatoren für Bedingungen sind, die über die engen Horizonte der Probenahmen deutlich hinaus gehen. Hierbei wird implizit von einem "wahren Wert" (wie es in der Testtheorie heißt) sowohl des Cadmium-Blutgehaltes als auch des Cadmium-Wassergehaltes ausgegangen. Mathematisch ließe sich dieser "wahre Wert" vielleicht als Mittelwert der Gehalte über einen bestimmten, für die Fragestellungen relevanten Zeitraum definieren. Die Brauchbarkeit von Punktmessungen als Indikatoren hängt dann vor allem davon ab, wie stark die zeitliche Variation der Meßgröße in den untersuchten Medien ist.

Die Frage der Qualität von Indikatoren geht aber weit über das Problem der zeitlichen Konstanz hinaus, wie am Beispiel des Cadmium-Wassergehaltes verdeutlicht werden soll:

1. "Messen" bedeutet in der Begrifflichkeit der Meßtheorie die Abbildung eines "empirischen Relativs" auf ein "numerisches Relativ" nach bestimmten Vorschriften. Bezüglich des Cadmium-Gehaltes im Wasser bedeutet dies die Übersetzung der tatsächlich in den Proben vorhandenen Cadmium-Gehalte in adäquate Zahlen. Jeder etwas mit der Spurenelement-Analytik Vertraute weiß, daß dies wahrlich kein theoretisches Problem ist, sondern eine nur mit hohem Aufwand und großer Sorgfalt angemessen zu bearbeitende Aufgabe. Je nach Qualität der Messung ist die Variable "Cadmium-Gehalt im Wasser" somit nur ein mehr oder minder guter numerischer Indikator für die tatsächlich in den Proben enthaltenen Konzentrationen.

2. Eine weitere Indikator-Funktion ist darin zu sehen, daß das Haushaltswasser das vom Probanden getrunkene Wasser repräsentieren soll. Hierbei ist natürlich zu beachten, daß Probanden, die tagsüber regelmäßig außer Haus sind, ihr Trinkwasser zu einem erheblichen Teil aus anderen Quellen beziehen dürften als aus dem häuslichen Zapfhahn. Wie gut der Indikator "Haushaltswasser" für das aufgenommene Trinkwasser ist, hängt dann von der Variation der Cadmium-Gehalte zwischen den verschiedenen relevanten Quellen ab.
3. Bei der gesundheitsbezogenen Betrachtung sind die Cadmium-Konzentrationen in den Wasserproben allein eigentlich völlig uninteressant. Das Interesse an ihnen entsteht erst daraus, daß sie als Indikatoren für die mit dem Wasser aufgenommene Cadmium-Menge verstanden werden. Dies bedeutet, daß neben der Cadmium-Konzentration des Wassers eigentlich auch die täglich aufgenommene Menge Trinkwasser bestimmt werden müßte. Da letztere aber nicht bestimmt wurde, ist die Cadmium-Konzentration im Wasser ein umso besserer Indikator für die mit dem Wasser aufgenommene Cadmium-Menge, je geringer die Mengen aufgenommenen Wassers zwischen den Probanden variieren.

Die ausführliche Darstellung des Beispiels "Cadmium-Gehalt im Trinkwasser" sollte deutlich machen, daß alle Variablen, mit denen hier gearbeitet wird, letztlich Indikatoren sind. "Wahre Werte" gibt es als Variablen praktisch nicht. Dies gilt im übrigen nicht nur für epidemiologische Untersuchungen; für Tierexperimente etwa gelten ähnliche Überlegungen. Cadmiumchlorid-Gaben im Tierexperiment können z.B. stellvertretend für die diversen Formen der Cadmium-Aufnahme stehen.

Statistisch sind alle Indikatorfunktionen von gleicher Bedeutung; je höher die systematische Varianz einer Variablen in bezug auf den zu indizierenden Aspekt ist, umso besser erfüllt sie die Indikatorfunktion. Je höher die unsystematische Fehlervarianz ist, desto schwächer ist der Indikator. Dabei gibt es keine allgemein gültige Grenze, oberhalb derer ein Indikator brauchbar ist und unterhalb derer man besser auf die Variable verzichtet. Für die vorliegende Studie gelten die schon im Abschnitt 0.7 ("Signifikanzen, Irrtumswahrscheinlichkeiten, Vertrauensintervalle") dargestellten Überlegungen auch in bezug auf die Indikatorfunktion einzelner Variablen. Dies bedeutet, daß die Varianz-Komponenten, die bei einzelnen Variablen eine bestimmte Indikator-Funktion erfüllen, sehr klein sein können, um damit im statistischen Sinne durchaus noch "vernünftig" arbeiten zu können.

Eine einzige Variable kann übrigens Indikator für verschiedene Aspekte sein. Das Lebensalter etwa ist ein Indikator für eine Vielzahl physiologischer Prozesse, aber auch Indikator für verschiedenste Verhaltensmuster.

Welche Indikatorfunktion eine Variable in einem bestimmten Zusammenhang erfüllt, erschließt sich aus dem statistischen Befund einerseits (vgl. Abschnitt 0.6 über die

Partialkorrelationen) und seiner inhaltlichen Ausdeutung andererseits. Hierauf wird im folgenden Abschnitt noch näher eingegangen.

0.9 Kausalität

Wenn an der Stichprobe dieser Studie ein Zusammenhang zwischen zwei Variablen nachgewiesen wird, so kann man mit sehr hoher Sicherheit davon ausgehen, daß ein entsprechender Zusammenhang auch in der Population besteht. Auf der Ebene der Zusammenhangsstrukturen führt die statistische Analyse damit unmittelbar zu einem Erkenntnis-Gewinn. In der Regel geht das Erkenntnis-Interesse aber über die Feststellung von Zusammenhängen hinaus; die Wissenschaft hat normalerweise den Anspruch, Phänomene nicht nur zu beschreiben, sondern auch zu verstehen, womit die Frage nach den **Ursachen** der Phänomene gestellt ist.

Ein Korrelationskoeffizient, so signifikant er auch sein mag, gibt bekanntlich keinerlei Auskunft über die Kausalstruktur des Zusammenhangs, den er beschreibt. Vielmehr ist er zunächst nicht mehr als eine numerische Verdichtung einer bestimmten Art von Gemeinsamkeit zwischen zwei Daten-Vektoren. Wenn eine Korrelation zwischen den Variablen y und z ermittelt wurde, so existieren prinzipiell drei Kausalmuster für diesen Zusammenhang:

1. y ist Ursache von z ,
2. z ist Ursache von y ,
3. Es gibt dritte Variablen x , die sowohl für y als auch für z ursächlich sind und dadurch den Zusammenhang hervorrufen.

Die Ursachen müssen dabei weder alleinige Ursachen sein, noch müssen sie unmittelbare Ursachen (im Sinne ihrer Position in einer Kausalkette) sein.

Wenn nun Korrelationskoeffizienten unabhängig von der Ursachen-Struktur sind, so heißt dies nicht, daß aus statistischen Auswertungen generell keine Kausal-Aussagen herzuleiten wären. Feldstudien an zwei oder mehr besonders ausgewählten Stichproben können sehr klare Hinweise auf kausale Strukturen geben. Noch deutlicher werden solche Strukturen in experimentellen Untersuchungen, die, anders als Feldstudien, Bedingungen ganz gezielt im Hinblick auf die zu bearbeitende Fragestellung planen und setzen können und auf diese Weise zu sehr großer Evidenz hinsichtlich Ursachen und Wirkungen gelangen können. Gleichwohl sind so gewonnene Kausal-aussagen ebenso wie Aussagen über Zusammenhänge nicht völlig sicher; stets verbleibt eine von null verschiedene Wahrscheinlichkeit des Fehlschlusses.

Auch eine Feldstudie an einer einzelnen Stichprobe steht dem Kausalitäts-Problem nicht hilflos gegenüber, denn es gibt sowohl formale als auch inhaltliche Argumente

für die Analyse von Ursache-Wirkungs-Mustern. Zunächst zu den formalen Argumenten:

Angenommen, die Variablen y und z zeigen einen Zusammenhang, der aber nur solange Bestand hat, wie x nicht konstant gehalten wird. Wird x konstant gehalten, sind y und z zwei Größen, die völlig unabhängig voneinander sind. Statistisch gesprochen: die Korrelation zwischen y und z sinkt auf null, wenn x auspartialisiert wird. Der Zusammenhang zwischen y und z ist also offensichtlich über x vermittelt. Ein solcher Befund ist ein klares Indiz dafür, daß der Zusammenhang zwischen y und z nicht kausal war, daß also weder z die Ursache für y noch y die Ursache für z war. Wenn nun obendrein die Partialkorrelation zwischen x und y unter Kontrolle von z deutlich von null verschieden bleibt, so ist es wahrscheinlich, daß x ein Indikator für eine gemeinsame Ursache von y und von z ist. Diese formalen Argumente führen zu sehr plausiblen Kausalitäts-Überlegungen. Die Funktion eines endgültigen Kausalitäts-Beweises kommt ihnen jedoch aus mehreren Gründen nicht zu.

Zur Illustration dieser formalen Darstellung ein Beispiel aus dem vorliegenden Bericht:

Die Häufigkeit des Kaffeetrinkens (z) korreliert positiv mit dem Cadmium-Gehalt im Blut (y). Ist nun das Kaffeetrinken ursächlich für den Cadmium-Gehalt, enthält der Kaffee Cadmium? Oder ist der Cadmium-Gehalt des Blutes Ursache des Kaffeetrinkens, weil er vielleicht das Bedürfnis nach anregenden Getränken steigert? Oder ist eine dritte Größe Ursache dieses Zusammenhangs? Enthält z.B. das nachmittägliche Stück Kuchen (x) Cadmium und ruft es zugleich den Kaffee-Durst hervor?

Zur Prüfung dieser Thesen wird zunächst die Partialkorrelation zwischen Cadmium im Blut und Kaffeekonsum unter Kontrolle der Häufigkeit des Verzehrs von Kuchen und auch von anderen Süßigkeiten geprüft. Das Ergebnis zeigt, daß die Partialkorrelation zwischen Cadmium im Blut und Kaffee genauso hoch ist wie die unkontrollierte Korrelation. Dies schwächt die These, daß es der Kuchen ist, der sowohl Ursache des Kaffee-Konsums als auch des Blut-Cadmium-Gehaltes ist. Anders fällt das Ergebnis aber aus, wenn nicht der Verzehr von Süßem, sondern das Rauchen kontrolliert wird. Rauchen korreliert deutlich sowohl mit dem Kaffee-Trinken als auch mit dem Blut-Cadmium-Gehalt. Wird das Rauchen rechnerisch konstant gehalten, so ist kein Zusammenhang zwischen Kaffeetrinken und Blut-Cadmium mehr feststellbar. Umgekehrt bleibt die Korrelation zwischen Rauchen und dem Blut-Cadmium-Gehalt nahezu völlig unberührt davon, ob das Kaffee-Trinken kontrolliert wird oder nicht. Aus diesem Befund ist plausibel der Schluß zu ziehen, daß das Rauchen in der Kausalstruktur des Cadmium-Gehaltes im Blut eine zentralere Rolle einnimmt als das Kaffee-Trinken.

Die These, daß das Kaffee-Trinken überhaupt eine Rolle für das Ursachen-Gefüge des Cadmiums im Blut spielt, kann unter der Bedingung verworfen werden, daß die Partialkorrelation zwischen Kaffee und Cadmium auch dann weiterhin null bleibt, wenn neben dem Rauchen auch alle anderen für den Cadmium-Gehalt des Blutes

relevanten Variablen kontrolliert werden. Eine solche Schlußfolgerung ist aber ein Plausibilitäts-Schluß und kein zwingender Beweis, es besteht deshalb die Möglichkeit des Irrtums.

Für Kausalitäts-Schlüsse mindestens ebenso wichtig wie formale Argumente sind inhaltliche Überlegungen. Niemand beginnt eine Untersuchung ohne jedes Vorwissen. Schon die Formulierung einer zu untersuchenden Fragestellung setzt ein Mindestmaß an Vorwissen voraus. Um eine Untersuchung angemessen planen zu können, bedarf es sogar eines systematischen Aufarbeitens des bekannten einschlägigen Wissens. Ganz genauso ist dieses Wissen einzusetzen, wenn die Ergebnisse einer Untersuchung interpretiert werden sollen. Wird dieses Vorwissen qualifiziert eingesetzt, so lassen sich viele Thesen über Ursache-Wirkungs-Beziehungen recht klar bezüglich ihrer Plausibilität und Überzeugungskraft bewerten.

In bezug auf die oben diskutierten Zusammenhänge zwischen Blut-Cadmium, Kaffeetrinken, Rauchen und Kuchenverzehr können z.B. die Thesen, daß der Blut-Cadmium-Gehalt ursächlich für das Kaffee-Trinken, das Rauchen oder den Kuchenverzehr ist, mit großer Sicherheit verworfen werden. Auf der anderen Seite ist es bereits bekannt, daß mit dem Tabakrauch in beträchtlichem Umfang Cadmium aufgenommen wird. Die Studie kann also hier die Sicherheit bereits bekannter Kausalaussagen erhöhen.

Zwischen den (theoretischen) Polen des Verwerfens und des Akzeptierens von Kausalthesen mit absoluter Sicherheit liegt ein Spektrum unterschiedlich hoher Plausibilität.

Ein Problem bei der inhaltlichen Bewertung kausaler Thesen besteht darin, daß "Wissen" nicht objektiv gegeben ist, sondern je nach Fachgebiet und Erfahrung der an einer Untersuchung Beteiligten durchaus variiert. Was aus medizinischer Perspektive selbstverständlich erscheinen mag, kann aus umwelthygienischer Sicht durchaus fraglich sein (z.B. die Bedeutung bestimmter regionaler Unterschiede). Was für einen Statistiker evident sein kann, kann einem Chemiker durchaus zweifelhaft vorkommen. So wird auch der Stellenwert der Aussagen des vorliegenden Berichtes für jeden Leser durchaus verschieden erscheinen, je nach seinen spezifischen Kenntnissen und Erfahrungen.

Die Autoren haben versucht, diesem Problem dadurch ein wenig Rechnung zu tragen, daß sie verschiedenste plausibel oder möglich erscheinende Interpretationsansätze zu einzelnen Befunden soweit wie möglich auf ihre formale Vereinbarkeit mit den Daten überprüften. Dies kann im Einzelfall dazu führen, daß ein Leser sich mit ein oder zwei Seiten Text zu einer These konfrontiert sieht, die er selber möglicherweise für völlig abwegig hält. Wir bitten an diesen Stellen um Nachsicht; solche ausführlichen

Darstellungen sind stets deshalb im Text enthalten, weil es mindestens einen Forscher gegeben hat, der diese These für plausibel oder doch wenigstens für diskussionswürdig hielt.

Aus dem gleichen Grund sind im Text mitunter Interpretationsalternativen genannt, die die unterstellte Kausalstruktur einfach formal umkehren, also die plausible Ursache als Wirkung und die plausible Wirkung als Ursache diskutieren. Wenn der Leser eine solche These mit Bestimmtheit verwerfen kann, so wird er den betreffenden Text möglicherweise als Verschwendung von Arbeit, Zeit und Papier bewerten. Er sollte aber auch sehen, daß damit ein Stück Sicherheit bei der inhaltlichen Bewertung von Kausalitätsthesen gewonnen wurde.

0.10 Vorhersagemodelle

Im Rahmen des vorliegenden Berichtes werden die verfügbaren Cadmium-Variablen statistisch ausgewertet. Dazu werden zunächst diejenigen anderen Variablen ausgewählt, für die sich Hypothesen über den Zusammenhang mit der jeweils zu untersuchenden Cadmium-Variable formulieren ließen (vgl. Abschnitt 1.10.2). Formal heißt die zu untersuchende Cadmium-Variable "Kriterium" oder "abhängige Variable", während die anderen Variablen, die zu dem Kriterium in Beziehung gesetzt werden, "Prädiktoren" oder "unabhängige Variablen" genannt werden. Wenn Kriterium und zu untersuchende Prädiktoren ausgewählt sind, wird geprüft, welche der Prädiktoren die stärkste, klarste und verständlichste Zusammenhangsstruktur mit dem Kriterium aufweisen. Hierbei bemüht man sich in der Regel, mit möglichst wenigen, aber sehr starken Prädiktoren auszukommen (vgl. Abschnitt 1.10.3), die statistische Analyse ist also zu einem wesentlichen Teil ein **Auswahlproblem**. Wenn diese Auswahl abgeschlossen ist, so wird das Ergebnis als "Vorhersagemodell" präsentiert. Die mathematischen Kennwerte des Modells erlauben es, die Kriteriumswerte aufgrund der ausgewählten Prädiktoren optimal zu schätzen oder "vorherzusagen" (eigentlich müßte es "nachherzusagen" heißen, weil die Kriteriumswerte ja schon bekannt sind).

Wenn in diesem Bericht ein "Vorhersagemodell" für eine Cadmium-Variable präsentiert wird, ist daher immer schon eine umfangreiche Auswahlarbeit vorausgegangen. Von mehreren Hundert untersuchten Prädiktoren sind diejenigen sechs oder acht oder zwölf Prädiktoren ausgewählt worden, die optimal erschienen.

Ein großes Problem des vorliegenden Berichtes besteht nun darin, daß die jeweils nicht ausgewählten Prädiktoren im Gegensatz zu den ausgewählten nicht explizit genannt werden. Dies erschwert die Verständlichkeit des Berichtes für manchen Leser sicher sehr. Viele Fragen, die sich manchem Leser bei der Diskussion der Modelle aufdrängen werden (Warum denn Variable a, warum nicht Variable b? Vielleicht liegt das Ganze an Variable c?) sind zwar bearbeitet worden, nicht aber explizit im Text ausgeführt.

Wenn z.B. ein Effekt früheren Rauchens festgestellt wird (d.h. früheres Rauchen ist als Variable im Vorhersagemodell enthalten), so könnte mancher Leser fragen, ob es denn keine Rolle spielt, wie lange jemand nicht mehr raucht. Implizit ist die Antwort gegeben; da die Dauer des Nichtrauchens im Datensatz verfügbar ist, wurde sie bei einer Kriteriumsvariablen, die vom Rauchen beeinflusst sein könnte, natürlich auch geprüft. Da die Dauer des Nichtrauchens im Modell aber nicht enthalten ist, sondern nur die Information, ob jemand früher geraucht hat, ist zuvor statistisch ermittelt worden, daß die Dauer des Nichtmehr-Rauchens das Vorhersagemodell nicht weiter verbessern konnte. Dem Leser wird diese Antwort aber nur klar sein, wenn er die untersuchten Variablen gut kennt. Es wird deshalb empfohlen, die entsprechenden Informationen in den Abschnitten 1.3 und 1.7 und auch 1.9 zu lesen. Allerdings enthalten auch diese Abschnitte keine vollständige Variablen-Liste, die die Autoren den Lesern nicht zumuten wollten.

In einigen wenigen Fällen, in denen uns negative Befunde sehr wichtig erschienen, sind diese in den Abschnitten "Weitere Informationen" explizit genannt. In diesen Abschnitten sind außerdem einige nicht klar zu interpretierende Effekte aufgezählt, die wegen ihrer mangelnden Interpretierbarkeit nicht in die Vorhersagemodelle aufgenommen wurden, wegen ihrer Effektstärke aber doch bedeutsam erschienen.

0.11 Linearität

Das hier eingesetzte statistische Auswertungsverfahren geht von einem linearen, additiven Modell aus, d.h. es wird geprüft, wie weit sich das zu untersuchende Kriterium als gewichtete Summe der Prädiktoren darstellen läßt. Dieses lineare Modell ist natürlich nicht immer sinnvoll, weil es vielerlei nichtlineare Zusammenhänge gibt. Die hier vorgenommene statistische Auswertung trägt dem u.a. dadurch Rechnung, daß die Kriterien (aus mehreren Gründen, vgl. Abschnitt 1.10.1) nicht als Rohwerte, sondern in ihrer logarithmierten Form untersucht werden. Dies macht aus dem additiven Modell implizit ein multiplikatives. Außerdem wird bei einem Teil der Prädiktoren geprüft, ob quadratische oder logarithmische Vorhersagefunktionen brauchbarer sind als lineare. Diese zusätzliche Prüfung anderer als linearer Formen wird vor allem für Stoffwechsel-Variablen durchgeführt, für Fragebogen-Variablen sind solche mathematischen Transformationen meist nicht sinnvoll. Wir gehen davon aus, daß wir mit dieser Strategie alle wesentlichen linearen, logarithmischen und quadratischen Zusammenhangsstrukturen untersucht haben.

Allerdings sind hiermit natürlich nicht alle möglichen Zusammenhangsstrukturen erfaßt. Es ist z.B. formal denkbar, daß es einen sinusförmigen Verlauf zwischen dem Lebensalter und dem Blut-Cadmium-Gehalt gibt, der mit der gewählten Strategie unentdeckt geblieben ist. Trotz dieses prinzipiellen Mangels halten wir unser Vorgehen unter Kosten-Nutzen-Gesichtspunkten für sinnvoll:

- Lineare Zusammenhänge sind bei Fragebogen-Angaben sehr häufig. Die formalen Eigenschaften von Fragebogen-Variablen lassen Analysen anderer Zusammenhangsstrukturen meist auch gar nicht zu.
- Viele der untersuchten Prädiktoren sind binär, wobei nur die Werte 0 und 1 vorkommen. Die in solchen Variablen enthaltene Information kann mit einem linearen Ansatz erschöpfend verarbeitet werden.
- Lineare Zusammenhänge sind leicht beschreibbar und leicht verstehbar.
- Quadratische und logarithmische Zusammenhänge bedeuten schon etwas höheren Aufwand für Beschreibung und Verständnis, sind aber noch deutlich anschaulicher als etwa komplexe trigonometrische Funktionen oder Polynome höherer Ordnung.
- Lineare, quadratische und logarithmische Funktionen sind gut geeignet, um andere Zusammenhangsstrukturen brauchbar zu approximieren. J-Kurven verschiedener Lage können ebenso näherungsweise erfaßt werden wie Funktionen mit dritten und vierten Potenzen oder Wurfelfunktionen.
- Die Approximation von komplexeren Zusammenhängen bedeutet natürlich einen gewissen Informationsverlust. Dem steht aber gegenüber, daß ein großer zusätzlicher Arbeitsaufwand entfällt. Allein mit der Formulierung begründeter Hypothesen über komplexere mathematische Zusammenhangsfunktionen könnte man einen Wissenschaftler jahrelang beschäftigen.

KAPITEL 1: PROBLEMSTELLUNG UND METHODEN

1.1 Vorbemerkungen

Der vorliegende Berichtsband IVa basiert auf den Daten der Studie "Messung und Analyse von Umweltbelastungsfaktoren in der Bundesrepublik Deutschland 1985/86 - UMWELT und GESUNDHEIT" [Krause et al., 1989 a].

Die Auswertungen und Darstellungen des gesamten, sehr umfangreichen Datensatzes erfolgen in mehreren Teilen. Bereits veröffentlicht wurden folgende Berichtsbände:

- Band I: Studienbeschreibung,
Humanbiologisches Monitoring: Deskription der Spurenelementgehalte
in Blut, Urin und Haar der Bevölkerung in der Bundesrepublik
Deutschland 1985/86
[Krause et al., 1989 a; WaboLu-Heft 5/89]

- Band IIIa: Wohn-Innenraum: Spurenelementgehalte im Hausstaub; Deskription
der Spurenelementgehalte im Staub (Staubniederschlag,
Konzentrationen im Hausstaub) der Haushalte der Bevölkerung
in der Bundesrepublik Deutschland 1985/86
[Krause et al., 1991 a; WaboLu-Heft 2/91]

- Band IIIb: Wohn-Innenraum: Trinkwasser, Deskription der Spurenelementgehalte
im Haushalts- und Wasserwerkstrinkwasser der Bundesrepublik
Deutschland 1985/86
[Krause et al., 1991 b; WaboLu-Heft 3/91]

- Band IIIc: Wohn-Innenraum: Raumluft, Deskription flüchtiger organischer
Verbindungen in der Raumluft der Bundesrepublik Deutschland
1985/86
[Krause et al., 1991 c; WaboLu-Heft 4/91]

In diesen Bänden ist in ausführlicher Form eine Studienbeschreibung und eine Deskription der erhobenen Daten enthalten. Der vorliegende und alle folgenden Berichte beschäftigen sich mit der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Variablen aus dem Umweltfragebogen, aus dem Meßprogramm und aus der medizinischen Untersuchung. Der vorliegende Bericht behandelt das Element **Cadmium**.

1.2 Studienbeschreibung

Im Rahmen der Studie UMWELT und GESUNDHEIT wurden in den Jahren 1985/86 zum ersten Mal auf repräsentativer Basis in der Bundesrepublik Deutschland korporale Schadstoffbelastungen der Bevölkerung im Alter zwischen 25 und 69 Jahren, die Schadstoffbelastungen des häuslichen Bereichs sowie das Umweltwissen, -interesse und -verhalten der Bevölkerung erfaßt und zusätzlich eine medizinische Untersuchung vorgenommen. Eine ausführlichere Beschreibung dieser Studie ist dem Band I [Krause et al., 1989 a] zu entnehmen.

Das Forschungsvorhaben wurde vom damals zuständigen Bundesminister des Inneren in Auftrag gegeben, der heutige Auftraggeber ist der Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Betreut wird das Vorhaben vom Umweltbundesamt als Projektträger.

Mehrere Sachverständige stehen dem Projekt begleitend zur Seite.

Die Studie UMWELT und GESUNDHEIT wurde vom Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes durchgeführt. Sie war organisatorisch und teilweise auch inhaltlich angebunden an den ersten Nationalen Untersuchungssurvey (NUS) der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (DHP), den das Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes durchführte. Infratest Gesundheitsforschung GmbH war für die Stichprobenziehung und die Feldarbeit verantwortlich.

Die Daten der Studie UMWELT und GESUNDHEIT wurden in den Jahren 1985 und 1986 in insgesamt 100 Erhebungsgebieten in 54 Gemeinden, die über die gesamte (damalige) Bundesrepublik Deutschland verteilt waren, erhoben.

Der Stichprobe liegt eine Grundgesamtheit aller während des Untersuchungszeitraums in der Bundesrepublik Deutschland und Berlin (West) in Privathaushalten lebenden und in den Einwohnermeldekarteien registrierten Erwachsenen von 25 bis 69 Jahren deutscher Nationalität zugrunde. Ausgeschlossen waren Personen in Anstaltshaushalten wie z.B. Kasernen, Altersheimen, Krankenhäusern, Heil- und Pflegeanstalten.

Pro Erhebungsgebiet wurden jeweils 40 Personen als Stichprobe in einem mehrfach geschichteten, zweistufigen Zufallsverfahren gezogen. Schichtungs-Merkmale der Stichprobe waren das Bundesland, die Gemeindegröße (in sieben Stufen von Gemeinden unter 2.000 Einwohner bis Gemeinden mit 500.000 und mehr Einwohnern), das Alter (in neun Fünfjahres-Klassen) und das Geschlecht [Güther und Schwarz, 1986].

Bei den 4000 in die Bruttostichprobe (unbereinigt) gezogenen Personen gab es 259 "qualitätsneutrale" Ausfälle (d.h. verstorbene oder unbekannt verzogene Zielpersonen, falsche Adressen), so daß sich eine bereinigte Bruttostichprobe von $n = 3741$

Fällen ergab. Von diesen 3741 Fällen fielen 1010 Probanden für die Untersuchung aus, weil sie z.B. nicht erreichbar, verweist oder erkrankt waren, weil sie die Teilnahme verweigerten oder ihre Interviews nicht verwertbar waren. Die realisierte Nettostichprobe bestand damit aus $n = 2731$ Fällen. Bezogen auf die bereinigte Bruttostichprobe entspricht dies einer Ausschöpfungsrate von 73 %.

In der Zeit vom 22.06.85 bis 23.04.86 fuhren zwei mobile Laboreinheiten (Busse des NUS) die ausgewählten Erhebungsgebiete an; der eine Bus auf nördlicher, der andere Bus auf südlicher Route. Innerhalb von jeweils drei oder (bei zwei Erhebungsgebieten in einer Gemeinde) innerhalb von sechs Werktagen führten die Untersuchergruppen (Arzt/Ärztin, MTA, Arzthelferin, Interviewer, Fahrer) die medizinische Untersuchung und die Fragebogenerhebung "Leben und Gesundheit" des NUS durch. Die Befragung der Probanden anhand des Fragebogens "Umwelt und Gesundheit" und die Aufstellung der Untersuchungsinstrumente in den Haushalten erfolgte durch zwei geschulte Interviewerteams der Infratest Gesundheitsforschung.

Die Blut- und Urinproben wurden sofort nach der Entnahme oder Abgabe in den mobilen Einheiten bei -20°C eingefroren und in Kühlboxen nach Berlin in das Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene transportiert und dort bis zur Analyse weiterhin tiefgekühlt gelagert. Alle anderen Probenmaterialien, einschließlich des Fragebogens, wurden per Post versandt.

1.3 Instrumentarium

Aufgrund der organisatorischen Anbindung der Studie UMWELT und GESUNDHEIT an die Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie gehen die verfügbaren Variablen und z.T. auch schon die eingesetzten Instrumente über den eigentlichen Bedarf der Studie UMWELT und GESUNDHEIT hinaus. Das vollständige Erhebungsinstrumentarium bestand aus folgenden Teilen:

1. Humanproben (Blut, Urin, Haare) zur Bestimmung von Schadstoffbelastungen, zur Bestimmung von Normierungs- und Validierungsparametern (z.B. Kreatinin im Urin, Thiozyanat im Serum), zur Bestimmung von gesundheitlichen Indikatoren (z.B. Differentialblutbild) und zur Bestimmung von möglicherweise interferierenden Stoffwechselfparametern.
2. Proben aus dem Haushalt (Staub, Wasser, Passivsammler zur Messung flüchtiger organischer Verbindungen) zur Bestimmung der Schadstoffbelastung im Haushalt,
3. Messungen am Probanden (z.B. Größe, Gewicht, Blutdruck),
4. einem Fragebogen "Leben und Gesundheit" der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie mit umfassenden Angaben u.a. zum Lebensstil, zur Demografie und zur Gesundheit des Befragten,

5. einem Umwelt-Fragebogen "Umwelt und Gesundheit" mit Angaben zum Umweltwissen und zu Einstellungen zu Umweltproblemen, mit einer Vielzahl von expositionsrelevanten Fragen, weiteren demografischen Angaben und Angaben zu möglichen umweltbezogenen körperlichen Beschwerden und Beeinträchtigungen,
6. einem vom Interviewer auszufüllenden Dokumentationsbogen mit Angaben, die für die Verarbeitung der Proben relevant sind, und mit einigen Einschätzungen des Interviewers zur Wohnlage des Befragten,
7. Einstufungen der Schwermetallbelastungen am Arbeitsplatz des Befragten aufgrund seiner Fragebogenangaben durch einen Arbeitsmediziner,
8. der Gemeindegartei des Bundesgesundheitsamtes (Quelle: Statistisches Bundesamt) zur Charakterisierung der in der Untersuchung berücksichtigten Erhebungsgebiete,
9. Dateien der Bundesforschungsanstalt für Landeskunde und Raumordnung zur weiteren regionalen Charakterisierung der Erhebungsgebiete.
10. amtlichen Angaben zu den Tageshöchsttemperaturen in den Erhebungsgebieten während der Untersuchungszeiträume.

Tabelle 1.1 enthält eine stichwortartige Übersicht über die einzelnen Untersuchungsteile. Die Daten des Nationalen-Untersuchungs-Surveys (NUS) stehen für etwa 90 % der in UMWELT und GESUNDHEIT untersuchten Probanden zur Verfügung.

Tab. 1.1: Übersicht über die Untersuchungsteile (in Stichworten)

<u>UMWELT und GESUNDHEIT:</u>	
<u>Fragebogen "Umwelt und Gesundheit":</u>	<u>Untersuchungsprogramm:</u>
- Expositionsrelevante Merkmale	Indikatoren zur korporalen Exposition aus
- Demografie	- Blut
- Charakteristika des Haushalts	- Urin
- Verbraucherverhalten	- Haar
- Umweltwissen, -verhalten, -bewußtsein	Indikatoren zur häuslichen Exposition aus
- Einschätzung der Umweltqualität	- Hausstaub: Becher und Staubsaugerbeutel
im persönlichen Bereich und in der	- Trinkwasser: Zapfstelle und Wasserwerk
Bundesrepublik insgesamt	- Innenraumluft: Passivsammler
- umweltbezogene körperliche Beschwerden	
und Beeinträchtigungen	Dokumentationsbogen
<u>Nationaler Untersuchungs-Survey (NUS):</u>	
<u>Fragebogen "Leben und Gesundheit":</u>	<u>Untersuchungsprogramm:</u>
- Gesundheitszustand, Krankheiten	- Blutdruckmessung, Puls
- Demographie	- Körpergröße, -gewicht
- Ausbildung und Berufstätigkeit	Blut-, Serum- und Urinanalysen zur Bestimmung von
- "Zeitbudget"	- Indikatoren und Risikofaktoren für Herz-
- Ernährung	Kreislaufkrankheiten
- Rauchen	- Indikatoren primärer Stoffwechselkrankheiten
- Sport und körperliche Aktivitäten	- Indikatoren für Krankheiten der Leber und der
- soziale Aktivitäten	Gallenwege
- Alltagsprobleme	- Parameter für infektiöse Krankheiten und
	Störungen des Blutbildes
- Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte	- Parameter für Krankheiten der Niere und der
- Medikamenteneinnahme	Harnwege
- Zufriedenheit	- Genetische Disposition
- Lebensstil	
<u>Sekundäre Statistiken:</u>	
<u>Gemeindekartei des Bundesgesundheitsamtes:</u>	<u>Bundesforschungsanstalt für Landeskunde</u>
- Gemeindeflächen	<u>und Raumordnung (BfLR):</u>
- Einwohnerzahlen	- regionale Wirtschaftsstruktur
<u>Meteorologisches Institut FU Berlin:</u>	- regionale Siedlungs- und Infrastruktur
- Tageshöchsttemperaturen	

1.4 Zur Bedeutung des Cadmiums

Cadmium ist ein relativ leicht flüchtiges, nach derzeitigem Kenntnisstand für Pflanze, Tier und Mensch nicht lebensnotwendiges Element, das bei erhöhter Zufuhr toxisch wirkt. Es wurde bereits im Jahre 1817 von Strohmeyer im Zinkcarbonat entdeckt [Schulte-Schrepping und Piscator, 1985]. Größere technische Verwendung fand Cadmium aber erst zu Beginn dieses Jahrhunderts. Die Produktion begann zunächst zögernd (14 t/a um die Jahrhundertwende), stieg aber in den letzten Jahrzehnten stetig an [Pohl, 1982] und so auch die damit zusammenhängenden Umweltprobleme. Die weltweite Produktion beträgt derzeit etwa 17.000 t/a, eine leichte Abnahme wird für die Zukunft prognostiziert [Stoeppler, 1991]. Cadmium findet hauptsächlich bei der Herstellung von wiederaufladbaren Batterien (Ni-Cd-Akkus), Stabilisatoren und Farbpigmenten für Kunststoffe und als Korrosionsschutzüberzug von Metallen [s. ausführlicher bei Böhm und Tötsch, 1989] Verwendung. Bei Gewinnungs- und Verarbeitungsvorgängen kommt es ebenso zu Emissionen in die Luft wie beim Verfeuern von Kohle, die Cadmium als Verunreinigung enthält. Die globalen Emissionen von Cadmium-Verbindungen in die Atmosphäre werden auf 7.000 t/a geschätzt, mit einem anthropogenen Anteil von über 90 %. Neben weiträumigen Verfrachtungen kommt es auch zu lokalen Anreicherungen von Cadmium in Böden und Sedimenten von Flüssen, mit der Folge erhöhter Gehalte in Gliedern der Nahrungskette [Stoeppler, 1991]. Im Vergleich zu anderen Schwermetallen ist Cadmium im Boden mobil und kann bei sorptionsschwachen Böden und niedrigen pH-Werten (saure Niederschläge) in das Grundwasser gelangen. Je nach Pflanzenart wird Cadmium aus dem Boden in sehr unterschiedlicher Menge aufgenommen. Manche Pilze sind in der Lage, Cadmium stark zu akkumulieren [BMU, 1987], desgleichen auch Tabakpflanzen [Ewers, 1990]. Der Mensch nimmt Cadmium durch Ingestion und Inhalation auf. Die enteralen Resorptionsquoten sollen zwischen 5 % und 25 % liegen (bei Eisen-, Vitamin D- und Ca-Mangel erhöht), während die Angaben über die pulmonalen Resorptionsquoten über einen Bereich von 10 % bis 50 % streuen [Friberg et al., 1986 b]. Für die Bundesrepublik Deutschland wird die gesamte tägliche Cadmium-Zufuhr auf etwa 30 bis 35 µg/Person geschätzt, wobei ein Anteil von über 80 % auf die Zufuhr mit Lebensmitteln, 15 % auf die Zufuhr mit Trinkwasser und meist unter 1 % auf Cadmium in der Atemluft entfallen. Hauptaufnahmeweg für Cadmium ist somit bei der Allgemeinbevölkerung die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Bei Rauchern kommt es zu einer erheblichen inhalativen Zusatzbelastung [BMU, 1987]. Für Cadmium wird die von der FAO/WHO vorgeschlagene provisorisch tolerierbare Zufuhrmenge ("PTWI") von 0,007 mg pro kg und Woche [WHO, 1972] in der Bundesrepublik Deutschland zu etwa 70 % ausgeschöpft. Dies ist deutlich höher als bei Blei (41 % Ausschöpfung von 0,05 mg pro kg und Woche) und Quecksilber (52 % Ausschöpfung von 0,005 mg pro kg und Woche) [Weigert, 1984]. Das Bundesgesundheitsamt sprach in der Vergangenheit mehrere Empfehlungen aus, den Verzehr bestimmter cadmiumhaltiger Lebensmittel stark einzuschränken (1978: Wildpilze; 1980: Schweine-, Rindernieren).

Im menschlichen Organismus wird Cadmium besonders in der Niere und der Leber mit langen biologischen Halbwertszeiten gespeichert. Nur ein kleiner Teil des einmal vom Körper absorbierten Cadmiums wird über den Urin und in noch geringerem Umfange über die Faeces wieder ausgeschieden [Zartner-Nyilas et al., 1983]. Ein beruflich unbelasteter 50jähriger Nichtraucher hat eine Körperlast von etwa 15 mg, im Vergleich zu etwa 30 mg für einen gleichartigen Raucher [Stoeppeler, 1991]. Autopsie-Untersuchungen (Nierenrinde) zeigen, daß die Cadmium-Belastung der Bevölkerung seit dem 19. Jahrhundert bzw. seit der Jahrhundertwende stark zugenommen hat [Drasch, 1982, Kjellström, 1979].

Die Fragen etwaiger Vergiftungen und möglicher Gesundheitsschäden der Allgemeinbevölkerung durch Cadmium in der Umwelt haben in der letzten Zeit zu einer großen Zahl von wissenschaftlichen Untersuchungen und zu teilweise kontroversen Diskussionen geführt. Eine ausführliche Nachzeichnung der öffentlichen Diskussion ist erst kürzlich von Ewers vorgenommen worden [Ewers, 1990]. Allgemein besteht Einigkeit darin, daß langanhaltende oder starke Expositionen als gesundheitsgefährdend einzustufen sind. Das Wissen über die Auswirkungen von Dauerbelastungen im niedrigen Konzentrationsbereich ist hingegen noch wenig ausgeprägt [Zartner-Nyilas et al., 1983].

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand sind für die chronische Toxizität von Cadmium für die Allgemeinbevölkerung

- die Nephrotoxizität von Cadmium,
- die Wirkungen von Cadmium auf das Gefäßsystem und
- die kanzerogene Wirkung von Cadmium

von Bedeutung [Ewers, 1990].

1.5 Probenarten für die Cadmium-Bestimmung

Zur Abschätzung der Belastung des Menschen mit Cadmium hat sich die Erfassung dieses Elementes in den biologischen Materialien Blut, Urin und (eingeschränkt auch) Haar bewährt. Von diesen drei Probenmaterialien wird das Cadmium-Expositionsgeschehen in sehr unterschiedlicher Weise wiedergegeben.

Der Cadmium-Spiegel im **Blut** liefert eher Anhaltspunkte für das Ausmaß der aktuellen Belastung [Schaller et al., 1984, Ohnesorge, 1985, Friberg et al., 1986 a]; hierbei ist das Rauchen als bedeutender Einflußparameter seit langem bekannt. Da die biologische Halbwertszeit von Cadmium im Blut wesentlich kürzer als in der Niere ist - sie wird auf etwa 2,5 Monate geschätzt - bedeutet dies, daß einerseits hohe Blut-Cadmium-Werte gefunden werden können, bevor kritische Werte in der Niere erreicht sind, andererseits niedrige Blut-Cadmium-Werte die Möglichkeit nicht ausschließen,

daß schon eine beträchtliche Akkumulation in der Niere stattgefunden hat [Zartner-Nyilas et al., 1983]. Lauwerys et al. [1979] vermuten, daß, sobald ein Gleichgewichtszustand ("equilibrium", a.a.O.) vorliegt, der Cadmium-Blut-Spiegel ein gutes Maß für die durchschnittliche Cadmium-Aufnahme der letzten Monate darstellt.

Der Cadmium-Urin-Spiegel bietet nach Ansicht zahlreicher Autoren eine bessere Abschätzungsmöglichkeit für die während eines Lebens im Körper, insbesondere in den Nieren, kumulierte Cadmium-Menge [Lauwerys et al., 1979; Friberg et al., 1986 a], er unterliegt jedoch starken individuellen Schwankungen [Ohnesorge, 1985]. So nimmt die tägliche Cadmium-Ausscheidung auf Gruppenbasis parallel mit wachsender Körperlast zu. Unbekannt ist noch, warum sowohl der Cadmium-Gehalt des Urins als auch der der Nieren im höheren Lebensalter wieder abfällt [Ohnesorge, 1985].

Haare stellen ein leicht zugängliches Untersuchungsmaterial dar, das entnommen werden kann, ohne den Körper in irgendeiner Form zu belasten, und dessen Lagerung und Transport sich relativ unkompliziert darstellt. Der Nutzen von Haaranalysen als Indikator für Schwermetall-Expositionen ist aber weit weniger akzeptiert als der von Blut- oder Urinanalysen. Dies ist vor allem dadurch begründet, daß häufig nicht zwischen dem durch biologische Stoffwechselaktivität des Körpers in das Haar gelangenden Elementgehalt (endogener Anteil) und dem von außen - beispielsweise durch Kontakt mit Luft, Staub, Schweiß oder Kosmetika - in das Haar gelangenden exogenen Elementanteil unterschieden werden kann [Krause und Chutsch, 1987]. Speziell für Cadmium scheint die endogene Transferrate in das Haar sehr gering zu sein, wie sich aus tierexperimentellen Untersuchungen ableiten läßt [Kollmer, 1984]. Unter normalen Expositionsbedingungen sind Haaranalysen allein deshalb sicher nicht geeignet, die individuelle intrakorporale Cadmium-Belastung und die daraus ableitbare Gesundheitsgefährdung wiederzugeben [Krause und Chutsch, 1987]. Trotz dieser Fakten wurden Haaranalysen im Rahmen dieser Studie eingesetzt, um bei der Klärung der Frage, inwieweit sich in der chemischen Zusammensetzung des Haares der Stoffwechsel in Abhängigkeit von Umweltbelastungen, Nahrungseinflüssen etc. widerspiegelt, einen Beitrag zu leisten.

Zu den Pfaden, auf denen Schwermetalle in den Körper gelangen können, gehören die Ingestion und die Inhalation von **Hausstaub**. Zur Gewinnung von Hausstaub-Proben werden die verschiedensten Probenahme-Techniken eingesetzt (Kehrproben, Wischproben, Saugproben, Staubsaugerbeutel-Proben, Probenahme mit klebrigen Folien etc.). Bislang hat sich eine standardisierte Technik nicht durchgesetzt. Am häufigsten wird über die Untersuchung des Inhalts von Staubsaugerbeutel-Proben oder eines ausgewählten Teils davon berichtet, wie sie auch in der vorliegenden Studie Anwendung fand. Darüber hinaus wurde der im Verlauf eines Jahres sedimentierte Hausstaub mit Hilfe eines normierten Plastikbechers, der eine Art

Passivsammler darstellt, gewonnen. Diese Untersuchungs-Technik ist somit von jahreszeitlichen Schwankungen unabhängig und hat sich in der Vergangenheit in anderen Untersuchungen unseres Institutes als einfach, preiswert und leicht handhabbar bewährt [Aurand et al., 1983; Krause et al., 1984; Seifert und Drews, 1985].

Zur weiteren Erfassung der häuslichen Exposition wurde neben dem Hausstaub auch das **Trinkwasser** analysiert. Es ist bekannt, daß metallische Werkstoffe sich durch Korrosionsvorgänge lösen können; Cadmium kann sich aus der Verzinkungsschicht von Stahlrohren alter Norm und aus bestimmten Loten für Kupferrohr-Hausinstallationen lösen.

Eine Untersuchung der Nahrung selbst fand nicht statt. Aussagen über die Bedeutung der Cadmium-Aufnahme über diesen Pfad wurden mit Hilfe von Angaben über Verzehrhäufigkeiten bestimmter Lebensmittelgruppen gewonnen.

1.6 Probenahme und Analytik

1.6.1 Probenahme

Zur Cadmium-Bestimmung wurden entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 1.5 folgende Proben genommen:

Vollblut:

Entnahme von ca. 3 - 5 ml Vollblut mit schwermetallarmen Vacutainer-Röhrchen (Fa. Becton Dickinson, Heidelberg).

Morgen-Urin:

Auffangen von bis zu 80 ml Morgen-Urin in einer Urobox (Fa. Hestia, Mannheim).

Haupt-Haar:

Gewinnung von ca. 1 - 200 mg Haupthaar (occipital, kopfhautnah) mit Effilier-Schere aus Edelstahl (Fa. Hauptner, Solingen); Aufbewahrung in Briefumschlag.

Hausstaub:

- (1) Hausstaubbecher-Proben: Auffangen des während eines Jahres in einen normierten Polystyrol-Becher (Fa. Froli, Schloß Holte) sedimentierten Staubes; Aufstellung dieses Bechers etwa in Kopfhöhe (auf Schrank, Regal o.ä.) in dem Raum des Haushalts, in dem sich der Proband am längsten aufhält (außer dem Schlafzimmer).
- (2) Staubsaugerbeutel-Proben: Entnahme des Staubsaugerbeutel-Inhaltes (wie er zum Zeitpunkt der Befragung im Staubsauger des Haushaltes vorlag) oder einer Probe dessen; Aufbewahrung in Vakuumverbundfolienbeutel.

Trinkwasser:

(1) Wasserwerksproben: Gewinnung von zwei 1-l-Proben aus Wasserwerken, die die untersuchten Haushalte beliefern.

(2) Haushaltsproben:

- Spontanprobe (1/2 l): entsprechend der Gewohnheit des Probanden, Trinkwasser, das zum Verzehr bestimmt ist (z.B. als Kaffee, Tee, Saft, Suppe) zu entnehmen, also mit oder ohne Wasservorlauf.
- Stagnationsprobe (1/2 l): nach nächtlicher Stagnation, also morgens, ohne Wasservorlauf.

Als Probenbehältnisse wurden im Haushalt 1/2-l- bzw. im Wasserwerk 1-l-Vierkantflaschen (Fa. Kautex, Bonn-Holzlar) eingesetzt.

1.6.2 Analytik

Eine Übersicht über die zur Cadmium-Bestimmung in den einzelnen Probenmaterialien eingesetzten Analysenverfahren und Nachweisgrenzen gibt Tabelle 1.2. Die Nachweisgrenzen für die Cadmium-Gehalte im Haar und im Staubbecher variieren in Abhängigkeit von der Menge der Proben. Ausführliche Beschreibungen hinsichtlich der eingesetzten Standardmaterialien und Qualitätskontrollen sind für Blut, Urin und Haar dem Band I [Krause et al., 1989 a], für Hausstaub dem Band IIIa und für Trinkwasser dem Band IIIb [Krause et al., 1991] zu entnehmen.

Tab. 1.2: Cadmium - Analyseverfahren und Nachweisgrenzen in verschiedenen Probenmaterialien

Untersuchungsmedium		Gerät	Methoden	Nachweisgrenze
Blut	[Krause et al., 1987a]	PE 5000	AAS elektrothermal	0,10 µg Cd / l
Urin	[Dube et al., 1988]	PE 5000	AAS elektrothermal	0,05 µg Cd / l
Haar	[Krause et al., 1989b, Sonneborn/Bähn, 1982]	PE 5000	AAS elektrothermal	0,19 - 1,3 ng Cd / g (je nach Einwaage)
Staub (Becher)	[Krause et al., 1991a]	PE 5000	AAS elektrothermal	0,23-4,4 ng Cd/(m²d) (je nach Einwaage)
Staub (Beutel)	[Krause et al., 1991a]	PE 5000	AAS elektrothermal	0,02 µg Cd / g
Trinkwasser	[Krause et al., 1991b]	PE 403 mit HGA 65	AAS elektrothermal	0,05 µg Cd / l

1.7 Variablen-Gruppierung

Ein Teil der mit dem unter 1.3 genannten Instrumentarium erzeugten Variablen war primär für die DHP von Interesse und für die hier bearbeiteten Fragestellungen irre-

levant. Der relevante Teil wurde der besseren Handhabung wegen folgendermaßen gruppiert:

1. **Berufs-Variablen:** Hierzu gehören die Antworten auf eine Reihe von allgemeinen Fragen zu Berufstätigkeit, Schulbildung und Einkommen des Befragten und gegebenenfalls seines Partners, Angaben zu speziellen Arbeitsbedingungen und Arbeitsbelastungen, sowie einige nachträglich aus allen verfügbaren Angaben durch einen Arbeitsmediziner erstellte Belastungseinstufungen.
2. **Ernährungs-Variablen:** Hierzu gehören die Angaben zu Verzehrhäufigkeiten zu 23 Nahrungsmittelgruppen sowie Angaben zu Verzehrsmengen zu neun Getränke-Gruppen.
3. **Variablen zum Rauchen:** Ebenfalls erfragt wurden Angaben zum aktuellen Tabakgenuß (Art und Menge), zum Beginn und Ende regelmäßigen Rauchens beim Befragten sowie zum Rauchen weiterer Haushaltsmitglieder.
4. **Prozeß-Variablen:** Hierzu zählen Variablen, die die intrakorporale Verarbeitung aufgenommener Schadstoffe direkt oder indirekt modifizieren können: Alter, Geschlecht, Kreatinin im Urin, Körpergewicht, Körpergröße, und die Einnahmehäufigkeiten von 22 Medikamentengruppen gehören dazu. Kreatinin im Urin [Jaffe-Methode, s. Krause et al., 1989 a], Körpergewicht und Körpergröße wurden gemessen [vgl. Hoffmeister et al., 1988], während alle anderen Prozeß-Variablen erfragt wurden.
5. **Gesundheits-Variablen:** Hierin enthalten sind u.a. die Ergebnisse einer Spontanurin-Untersuchung mit Combur⁹ - Test (Boehringer Mannheim), eine Reihe von Stoffwechselfparametern und Gesundheitsindikatoren (Serum-Analyse mit Technicon - SMAC), Variablen aus Blutuntersuchungen (Coulter Counter S, Differentialblutbild) und Blutdruckmessungen. Weitere Informationen hierzu finden sich bei Hoffmeister et al. [1988].
6. **Variablen zur Morbidität:** Hierin enthalten sind Angaben zu Krankheiten, gesundheitlichen Beeinträchtigungen und gesundheitlichen Beschwerden beim Befragten und bei den übrigen Mitgliedern des Haushalts.
7. **Gemessene Metalle und Schwermetalle:** Neben dem Cadmium wurden in den genannten Proben (Blut, Urin, Haar, Staubsaugerbeutel, Staubbecher, Spontanwasser, Stagnationswasser) noch zahlreiche andere Metalle und Schwermetalle bestimmt. Einen vollständigen Überblick hierzu bieten Krause et al. [1989 a und 1991 a-c].

8. Variablen zu dem **Zimmer**, in dem der Staubbecher aufgestellt wurde: Angaben zu Art, Größe, Ausstattung und Nutzung des Zimmers stammen ebenfalls aus dem eingesetzten Umwelt-Fragebogen.
9. Variablen zur **Wohnung**: Angaben zur Wohnfläche, zur Tierhaltung, zur Ausstattung der Räume mit Wand- und Bodenbelägen, zur Art der Fenster, zum Umfang von Renovierungen u.ä. wurden erfragt.
10. **Heizungs-Variablen**: In dieser Gruppe sind Variablen zu den zum Heizen, Kochen und für die Warmwasserbereitung eingesetzten Brennstoffen bzw. Energieträgern und zur Art der Raumheizung enthalten. Alle Angaben sind Eigenangaben der Befragten.
11. Variablen zum **Wohnort** der Probanden: Diese Variablen stammen z.T. aus Angaben des Befragten (z.B. zu gewerblichen und industriellen Einrichtungen in der näheren Wohnumgebung), teils aus Einschätzungen des Interviewers (Besiedlungsform der näheren Wohnumgebung, Art des Wohnhauses des Befragten, Stockwerk der Wohnung), teils aus sekundären Quellen (wie Fläche oder Einwohnerzahl der Gemeinde). Sekundäre Quelle war hier die Gemeindekartei des Bundesgesundheitsamts, die ihrerseits vom Statistischen Bundesamt stammt. Vom Meteorologischen Institut der Freien Universität Berlin wurden Angaben zu den Tageshöchsttemperaturen während der Untersuchungszeiträume übernommen.
12. Variablen zur **Struktur** des geografischen Raumes: Von der Bundesforschungsanstalt für Landeskunde und Raumordnung [BfLR, 1987] wurden eine Reihe von Daten zur Struktur der Landkreise bzw. kreisfreien Städte, der Raumordnungsregionen und der Bundesländer erworben. Diese Daten charakterisieren vor allem die Wirtschafts-, die Flächen- und die Infrastruktur der Räume sowie ihre wirtschaftliche und infrastrukturelle Dynamik. Im Rahmen der Arbeiten des vorliegenden Bandes wurden vor allem die Daten zu den Raumordnungsregionen eingesetzt. Bei Raumordnungsregionen handelt es sich "i.d.R. um die Einzugsbereiche bzw. großräumigen Verflechtungsbereiche von Wirtschafts- und Arbeitsmarktzentren. ... In den alten Ländern (der Bundesrepublik Deutschland, d. Verf.) entsprechen die Raumordnungsregionen weitgehend den Planungsregionen, wie sie von den Ländern ausgewiesen worden sind" [BfLR, 1991, S. 4]. Die Bundesrepublik Deutschland (Gebietsstand 1991) besteht aus insgesamt 97 solcher Regionen, das alte Bundesgebiet aus 75 Regionen.

1.8 Variablen-Transformationen

Die verfügbaren Variablen wurden für die Zwecke der vorliegenden Auswertung teilweise transformiert. Im besonderen wurden relevante Nominalskalen dummy-codiert [s. z.B. Bortz, 1989], um sie in multiplen Regressionsanalysen verarbeiten zu können, und Indices aus vorhandenen Variablen gebildet. Die Begriffe "Rohwerte" und "Rohform" beziehen sich im nachfolgenden Text stets auf die ursprünglichen, nicht transformierten Daten.

1.9 Sicherung der Datenqualität

Die Qualität von Fragebogen- und Labordaten wurde durch ein umfangreiches Instrumentarium gesichert, das von der Teilnahme der beteiligten Labors an Ringversuchen über die Schulung des Untersuchungspersonals und der Interviewer vor Ort, über die Kontroll-Lochung bei der Datenerfassung bis zur Plausibilitätskontrolle der Daten und zur spezifischen Analyse der Ausschöpfung der Untersuchung reicht. Nähere Informationen hierzu finden sich bei Krause et al. [1989 a und 1991 a-c], Hoffmeister et al. [1988], Güther und Schwarz [1986], Jöckel und Zachial [1992] und Beckmann und Schwarz [1986].

1.10 Statistische Methoden

Zielsetzung dieses Bandes ist es, die Cadmium-Variablen auf der Basis der verfügbaren Daten möglichst präzise und schlüssig vorhersagen zu können, um auf diese Weise zum Verständnis der Entstehung von Cadmium-Belastungen im menschlichen Körper und innerhalb der Wohnräume der Menschen beizutragen.

Das jeweils zu lösende Problem besteht damit zum einen in der Wahl einer geeigneten mathematischen Form und zum anderen in der Auswahl geeigneter Prädiktoren, die in dieses Modell Eingang finden sollen.

1.10.1 Mathematische Form

Eine gebräuchliche, verfügbare und hoch entwickelte Form für Vorhersage-Modelle ist die multiple Regressionsanalyse, also ein additives Vorhersagemodell, das als lineares Gleichungssystem unter der Nebenbedingung der Minimierung der Fehlerquadrat-Summen vergleichsweise einfach lösbar und in seinem Ergebnis recht gut verständlich ist. Das Verfahren ist als verallgemeinertes lineares Modell auch für die Kombination von intervall- oder höher skalierten Prädiktoren mit nur nominal-skalierten Prädiktoren geeignet. Selbst die Kriterien können nominal skaliert sein, wenn sie bestimmte Bedingungen erfüllen [Bortz und Muchowski, 1988].

Bei intervall- oder absolut-skalierten Kriterien kann die multiple Regressionsrechnung vorteilhaft eingesetzt werden, wenn diese Kriterien näherungsweise normal verteilt sind (vgl. z.B. Hays [1963]). Die hier zu untersuchenden Cadmium-Variablen sind aber durchgängig nicht als normal verteilt zu betrachten, in ihrer schiefen Verteilungsform ähneln sie vielmehr lognormalen Verteilungen. Lognormale Verteilungen entstehen z.B. als Quotienten zweier normalverteilter Zufallsvariablen. In Pharmakologie und Toxikologie sind lognormale Verteilungen üblich und werden dort unter dem Paradigma "Dosis-Wirkungs-Modell" interpretiert: "In der Natur sind viele zufällige Veränderliche lognormal verteilt. Überall dort, wo die Reaktion eines Elements auf eine gegebene Ursache sich proportional verhält zur Intensität der Ursache und zur Größe des Elements, wird die Verteilung lognormal sein" [Ciba-Geigy, 1980, S.203].

Dies aber heißt, daß lognormal verteilte Variablen gerade nicht durch additive Formen wie in der multiplen Regressionsanalyse, sondern besser durch multiplikative Formen modelliert werden sollten.

Die Logarithmierung der hier zu untersuchenden Cadmium-Kriterien löst damit zwei Probleme gleichzeitig:

1. Das der lognormalen Verteilung angemessene multiplikative Modell wird in ein additives Modell transformiert und
2. das Kriterium wird in eine Form überführt, die einer Normalverteilung wesentlich stärker ähnelt als die Ausgangsverteilung, womit die multiple Regressionsanalyse effektiver eingesetzt werden kann.

Die bei der Logarithmierung entstehende mathematische Form wird hier in Anlehnung an die entsprechende Definition von Breslow und Day [1980, S. 57] als "log-lineares Modell" bezeichnet.

1.10.2 Auswahl der zu prüfenden Prädiktoren

Mit steigender Anzahl statistischer Tests steigt auch die Wahrscheinlichkeit, daß mindestens ein Test zu einem signifikanten Ergebnis führt, obwohl die Nullhypothese richtig ist. Jede Datenauswertung hat daher das Bestreben, die Anzahl der statistischen Tests möglichst klein zu halten. Idealerweise prüft man nur solche Prädiktoren auf ihren Zusammenhang mit dem Kriterium, für die sich auch entsprechende Zusammenhangs-Hypothesen begründen lassen. Wegen der großen Zahl möglicher Prädiktoren ist dieser Weg hier aber nicht beschritten worden. Das damit verbundene Auswahlverfahren wäre um ein Vielfaches aufwendiger gewesen als die Prüfung aller Prädiktoren.

Stattdessen wurde hier ein mehrstufiges Auswahlverfahren angewendet:

1. Variablenbereiche, die von vornherein als irrelevant in bezug auf das gestellte Thema erschienen, wurden generell nicht untersucht. Hierzu gehören z.B. zahlreiche Lebensstil-Variablen aus dem Fragebogen der DHP.
2. Für jede der oben genannten 12 Variablengruppen wurde insgesamt geprüft, ob sich eine allgemeine begründbare Zusammenhangshypothese mit der zu untersuchenden Cadmium-Variable formulieren ließ. Wenn dies der Fall war, wurden die Zusammenhänge der gesamten Gruppe mit dem Kriterium untersucht.
3. Ebenso wurde mit Interaktionen erster Ordnung innerhalb und zwischen den Variablengruppen verfahren.
4. Für wesentliche **einzelne** Variablen wurde geprüft, ob sich begründete Zusammenhangshypothesen mit anderen als den **linearen** Formen der Variablen formulieren ließen. Hier wurden dann gegebenenfalls auch logarithmische oder quadratische Terme geprüft. Bei der Betrachtung einzelner wesentlicher Variablen entwickelten sich des öfteren Hypothesen über Indices, die aus zwei oder mehreren Variablen zu bilden waren. Solche Indices wurden ebenfalls geprüft.

1.10.3 Auswahlbedingungen für die Modellbildung

Nur einige wenige der geprüften Prädiktoren werden letztlich in das Vorhersagemodell aufgenommen, während die meisten Prädiktoren verworfen werden, weil sie für das Modell nicht effektiv genug sind. Für die Berücksichtigung eines Prädiktors im resultierenden Vorhersagemodell müssen verschiedene Bedingungen erfüllt werden:

1. Ein Prädiktor muß ein signifikant von Null verschiedenes Beta-Gewicht haben und einen nennenswerten Beitrag zur Aufklärung der Kriteriumsvarianz leisten.
2. Der Prädiktor muß für sich allein oder in Wechselwirkung mit anderen Prädiktoren sinnvoll interpretierbar sein. Der Prädiktor muß dabei im weiteren Sinne als ursächlich oder modifizierend in bezug auf das Kriterium verstanden werden können. Prädiktoren, die ganz oder überwiegend als Folge oder Wirkung des Kriteriums verstanden werden müssen, finden keinen Eingang in das Modell.
3. Wechselwirkungsterme finden nur dann Eingang in ein Vorhersagemodell, wenn sie die Varianzaufklärung durch die der Wechselwirkung zugrundeliegenden Haupteffekte nennenswert verbessern.

1.10.4 Effektstärken

In Verbindung mit den unter 1.10.3 genannten Auswahlbedingungen stellt sich die Frage, was ein "nennenswerter Beitrag zur Aufklärung der Kriteriumsvarianz" ist, d.h., wie die Effektstärke einzelner Prädiktoren zu bewerten ist.

Im folgenden werden Effektstärken-Kategorien rein pragmatisch anhand der Varianzkomponenten $\beta \cdot r$ (dies sind die Produkte aus dem Standardpartialregressionskoeffizienten eines Prädiktors und seiner Korrelation mit dem Kriterium) definiert. Diese Definition gründet sich allein auf die bisherigen Erfahrungen mit der Auswertung der Daten des Vorhabens "UMWELT und GESUNDHEIT":

1. **sehr kleine Effekte:** $\beta \cdot r \leq .002$. Effekte dieser Größe treten mit einem Signifikanzniveau von 5 % oder kleiner in großer Zahl auf. Sie sind überwiegend nicht sinnvoll interpretierbar und nicht stabil gegen Schwankungen der Stichprobengröße oder gegen Schwankungen der im Modell enthaltenen Prädiktoren.
2. **kleine Effekte:** $.002 < \beta \cdot r \leq .01$. Kleine Effekte sind signifikant mit etwa 1 % oder kleinerer Irrtumswahrscheinlichkeit. Sie treten ebenfalls häufiger auf, neigen bei Schwankungen der Stichprobengröße und bei Kreuzvalidierungen (s. Abschnitt 1.13.1) aber zur Labilität. Sie sind zum Teil gut interpretierbar.
3. **mittlere Effekte:** $.01 < \beta \cdot r \leq .05$. Mittelstarke Effekte sind gegen Schwankungen der Stichprobengröße und bei Kreuzvalidierungen stabil. Sie sind bezüglich der aufklärten Kriteriumsvarianz nennenswert, aber nicht herausragend.
4. **große Effekte:** $.05 < \beta \cdot r \leq .20$. Große Effekte bestimmen die Vorhersagemodelle wesentlich. Ihre Anzahl ist beschränkt.
5. **sehr große Effekte:** $.20 < \beta \cdot r$. Sehr große Effekte sind dominant in bezug auf die Vorhersage des Kriteriums.

Sehr kleine Effekte werden in der Regel nicht in die Vorhersagemodelle aufgenommen, es sei denn, es besteht ein besonderes wissenschaftliches Interesse an einem bestimmten Prädiktor. Kleine Effekte werden überwiegend in die Vorhersagemodelle aufgenommen, es sei denn, sie erscheinen in jeder Hinsicht als unverständlich. Mittlere, große und sehr große Effekte werden stets bei der Modellauswahl berücksichtigt.

Der vorstehende Ansatz zur Effektstärken-Klassifikation ist nicht frei von Nachteilen. Ein Nachteil besteht darin, daß die Zufallsverteilung der Varianzanteile $\beta \cdot r$ abhängig von der Stichprobengröße ist. Diese Abhängigkeit wirkt sich bei den hier durchgängig recht großen Stichproben aber nur noch wenig aus. Ein weiterer Nachteil ist die Abhängigkeit der Bewertung von den anderen im Modell enthaltenen Prädiktoren. Stark korrelierende Prädiktoren sind daher zusammenzufassen und gemeinsam hinsichtlich ihrer Effektstärke zu bewerten, sofern dies inhaltlich sinnvoll erscheint.

Die Klassifikationen der Effektstärken von Cohen [1977] wird hier weder bezüglich ihrer Berechnungsvorschrift noch bezüglich ihrer Einteilung übernommen, da sie unerwünschte Variationen der Bewertung in Abhängigkeit von der insgesamt aufklärten Varianz hervorruft.

1.10.5 Multikollinearität

Multikollinearität im statistischen Sinne bezeichnet die mehr oder minder starken linearen Abhängigkeiten und Linearkombinationen zwischen verschiedenen Prädiktoren, also deutlich von Null verschiedene einfache und multiple Korrelationskoeffizienten zwischen den Prädiktoren. Multikollinearität führt zu einer Reihe von Schwierigkeiten bei der Modellbildung, z.B. bezüglich der Prädiktorenauswahl, bezüglich der Interpretierbarkeit und bezüglich der Stabilität des Modells.

Auch in den vorliegenden Analysen war die Multikollinearität der Prädiktoren ein schwieriges Problem. Standardmäßig löst man solche Probleme häufig durch den Einsatz variablenreduzierender Verfahren wie Faktoren- oder auch Cluster-Analysen. Diese Lösungswege wurden im Rahmen dieses Bandes aber äußerst sparsam eingesetzt (s. nächster Abschnitt), weil die praktische Anwendbarkeit von Regressionsgleichungen durch die Einführung abstrakter oder latenter Variablen stark erschwert wird und weil auch die Spezifität des hier zu untersuchenden Metalls dies häufig nicht angemessen erscheinen läßt. So würden sich Faktorenanalysen im Bereich der Ernährungsvariablen oder im Bereich beruflicher Variablen generell durchaus anbieten, allerdings ginge die in bezug auf Cadmium gewünschte Spezifität einiger Merkmale dabei zweifellos verloren.

Für die hier vorliegende Zielsetzung wurde die Problematik multikollinearer Variabler deshalb primär durch die Isolation konfundierter Zusammenhänge, durch die Auflösung von Überanpassungen ["overmatching", vgl. Breslow und Day, 1980] und die Beseitigung von Redundanzen gelöst.

Der Zusammenhang zwischen zwei Variablen wird als "konfundiert" bezeichnet, wenn er, wie der Begriff klar macht, "aus gemeinsamem Grunde" kommt. Konfundierte Zusammenhänge sind relativ leicht zu erkennen, wenn die die Konfundierung begründende Variable valide gemessen zur Verfügung steht. Ist diese Variable dagegen im Datensatz gar nicht enthalten, wohl aber konfundierte Zusammenhänge, so entsteht das als "Scheinkorrelation" bekannte Phänomen, das allein statistisch nicht aufgelöst werden kann.

Konfundierte Zusammenhänge entstehen in der vorliegenden Studie z.B. durch das Rauchen. Rauchen verändert den Stoffwechsel nachhaltig (z.B. Hofstetter et al., [1986]), wobei auch Effekte auf die Ernährungsgewohnheiten und den Getränkekonsum entstehen. Außerdem beeinflußt Rauchen sehr stark den Cadmiumgehalt im Blut. Im Ergebnis sind deutliche "konfundierte" Zusammenhänge zwischen Getränke-Variablen und Cadmium im Blut zu erkennen, die aber - gemessen an den Partialkorrelationen - schnell zusammenbrechen, wenn das Rauchen in der Regressionsgleichung mitberücksichtigt wird.

Überanpassung liegt vor, wenn zwei oder mehr nacheinander folgende Glieder einer Kausalkette im Regressionsmodell enthalten sind. Diese Glieder korrelieren in der Regel stark miteinander und neutralisieren sich damit gegenseitig zumindest teilweise in bezug auf die Prädiktion des Kriteriums; Partialkorrelationen mit dem Kriterium und Beta-Gewichte sind verkleinert. Es wird häufig sinnvoll sein, sich auf einen dieser Prädiktoren zu beschränken und die anderen aus der Regressionsgleichung zu entfernen. Die Auswahl des beizubehaltenden Prädiktors wird dabei inhaltlich, d.h. im Hinblick auf die wissenschaftliche Zielsetzung der Datenanalyse, zu begründen sein. In der vorliegenden Auswertung wurden vor allem die Cadmium-Gehalte der Staubproben sehr vorsichtig als Prädiktoren eingesetzt, weil sie auf dem Wege der Überanpassung die Bedeutung von Expositionsvariablen aus den Fragebögen reduzieren können.

Die Verwendung der Begriffe "Konfundierung" und "Überanpassung" setzt relativ klare Vorstellungen über kausale Abläufe im Rahmen der zu untersuchenden Fragestellungen voraus. Der Gegenstand umweltepidemiologischer Studien muß aber generell als multikausal betrachtet werden [vgl. z.B. Schäfer und Wachtel, 1989], wobei verschiedene Ursachen häufig gemeinsame, d.h. korrelierte, aber eben auch spezifische Anteile aufweisen.

In der vorliegenden Studie mit ihrer sehr großen Variablenzahl kommt hinzu, daß viele Variablen nicht eigentlich Ursachen von Prozessen erfassen, sondern lediglich Indikatoren dafür sind, und daß häufig gleich mehrere, teilweise redundante Indikatoren für das gleiche Phänomen vorhanden sind. Wesentliche Aufgabe der Datenauswertung war es damit, solche Indikatoren zu identifizieren und Redundanz sinnvoll zu eliminieren, ohne dabei wesentliche Spezifität aufzugeben.

So standen zum Beispiel sowohl die industrielle Stickstoffoxide-Emission als auch die industrielle Schwefeldioxid-Emission pro Einwohner in der Region als Variablen zur Verfügung. Beide Variablen sind in der Studie sehr hoch korreliert ($r = .87$) und mithin beide als Indikatoren der generellen industriellen Schadstoff-Emission in der Region zu interpretieren. Die jeweilige Branchenspezifität beider Variablen [s. z.B. Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen, 1987] ist dagegen zumindest in bezug auf die Auswertung der Cadmium-Variablen in den Daten nicht zu erkennen. Wegen des stärkeren Bezugs der industriellen Stickstoffoxide-Emission zur eisenschaffenden Industrie [Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen, 1987] und der Zusammenhänge zwischen eisenschaffender Industrie und Cadmium-Emission [Stoeppler, 1991] wurde schließlich auf die industrielle Schwefeldioxid-Emission als Prädiktor verzichtet.

1.11 Räumliche Variablen

Die für diese Studie untersuchte Stichprobe wurde in einem zweistufigen Verfahren gezogen. Auf der ersten Stufe wurden 100 Erhebungsgebiete gezogen und auf der zweiten Stufe brutto jeweils 40 Probanden aus jedem Erhebungsgebiet. Die Erhe-

bungsgebiete wurden nicht völlig unabhängig voneinander gezogen, vielmehr liegen sie aus organisatorischen Gründen überwiegend paarweise innerhalb einer Gemeinde, so daß sich die 100 Erhebungsgebiete insgesamt nur auf 54 Gemeinden verteilen.

Diese 54 Gemeinden stammen wiederum aus 51 von insgesamt 328 Landkreisen bzw. kreisfreien Städten aus dem Gebiet der alten Bundesrepublik. Die Erhebungsgebiete liegen in 38 von 75 Raumordnungsregionen [BfLR, 1987] und in allen alten Bundesländern sowie in Berlin (West).

Die hier zu untersuchenden Cadmium-Kriterien weisen erhebliche räumliche Abhängigkeiten auf. Für den Logarithmus des Cadmiums im Blut sind z.B. 20 % der Varianz durch die Erhebungsgebiete und noch 14 % durch die Raumordnungsregion aufklärbar. Tab. 1.3 sind die räumlich bedingten Varianzkomponenten für die Logarithmen der Kriterien zu entnehmen.

Tab. 1.3: Räumlich bedingte Varianzanteile (in %) für verschiedene Cadmium-Variablen (logarithmiert):

	Erhebungs- gebiet	Raumordnungs- region
Cadmium im Blut	20	14
Cadmium im Urin	17	12
Cadmium im Haar	12	6
Cadmium im Staubbecher	11	5
Cadmium im Staubsaugerbeutel	23	17

Um diese räumlichen Abhängigkeiten inhaltlich erklären und verstehen zu können, wurden aus sekundären Quellen eine Reihe von räumlichen Variablen beschafft und als Prädiktoren in die Regressionsrechnungen eingesetzt.

Ein Teil der Variablen zur Wirtschafts- und zur Bevölkerungs- und Infra-Struktur war dabei so stark multikollinear, daß eine Aufklärung der Prädiktionsstrukturen dieser Variablen mitunter nicht möglich war. Die Raumordnungsregionen wurden deshalb mit Hilfe dieser Variablen geclustert. Die Cluster wurden dann interpretiert und die Cluster-Zugehörigkeiten der Raumordnungsregionen binär codiert als Prädiktoren eingesetzt (Dummy-Codierung).

Bei der Verwendung solcher regionsbezogener Variablen ist zu beachten, daß diese letztlich nur auf 38 verschiedenen Datenkombinationen beruhen und nicht, wie bei den personen- oder haushaltsbezogenen Variablen, auf 2000 oder mehr unabhängigen Meßwerten. Andererseits ist zu beachten, daß immerhin 38 von 75 Raumordnungsregionen in der Stichprobe repräsentiert sind, d.h. über 50 % der Grundgesamtheit der Regionen. Probleme mit dem Einsatz räumlicher Variablen resultieren daher weniger aus der Zahl der Fälle an sich, sondern aus der Frage, wie gut die Kriterien-Messun-

gen in den Erhebungsgebieten die Cadmium-Belastung in der Region insgesamt repräsentieren und ob nicht die deutlichen Korrelationen zwischen verschiedenen räumlichen Variablen zu Fehlschlüssen führen können.

In varianzanalytischen Begriffen entsprechen die räumlichen Variablen, so wie sie hier verwendet werden, einem mehrfaktoriellen, nicht orthogonalen und nicht vollständig kombinierten Design, wobei die Erhebungsgebiete unter die Zellen des Erhebungsplanes geschachtelt sind.

1.12 Verfahrensvoraussetzungen

In der Literatur werden durchaus verschiedene Voraussetzungen für den Einsatz multipler Regressionsanalysen genannt. Während verschiedene Autoren die multivariate Normalverteilung der beteiligten Variablen fordern, stellen z.B. Gaensslen und Schubö [1973, mit Berufung auf Johnston, 1963] nur Ansprüche an die Verteilungen der Kriteriumsvariablen. Auch die Folgen von Verletzungen der Voraussetzungen sind nicht in jeder Hinsicht klar.

Generell kann man aber im Rahmen des hier vorliegenden Berichtes davon ausgehen, daß die Voraussetzungen des Verfahrens verletzt sind und daß diese Verletzungen hier selbst dann unkritisch sind, wenn sie zu Verzerrungen der spezifizierten Irrtumswahrscheinlichkeiten führen. Solche Verzerrungen sind üblicherweise konservativ, d.h., daß die Irrtumswahrscheinlichkeiten überschätzt werden. Aber selbst progressive Verzerrungen wären hier kaum problematisch: Da die in den Regressionsanalysen ermittelten Irrtumswahrscheinlichkeiten der univariaten und multivariaten Prüfstatistiken ganz überwiegend kleiner als ein Hundertstel Prozent sind, würden selbst progressive Verzerrungen der wahren Irrtumswahrscheinlichkeiten um den Faktor 100 noch immer zu sehr signifikanten Ergebnissen führen.

Die Robustheit der Signifikanzteste bei schiefen binären Verteilungen in allgemeinen linearen Modellen ist bei Bortz und Muchowski [1988] demonstriert.

Die mit den Vorhersagemodellen aufgeklärten Varianzanteile der Kriteriumsvariablen (quadrierte multiple Korrelationen) überschätzen die Zusammenhangsstärken in der Population etwas. Entsprechende "Schrumpfungskorrekturen" der quadrierten multiplen Korrelationen können den Tabellen des Berichtes entnommen werden. Da wegen der durchgängig großen Stichproben diese Überschätzungen hier stets sehr gering ausfallen, wird im Text ausschließlich auf die unkorrigierten Werte Bezug genommen.

1.13 Stabilitätsprüfungen

Zur Prüfung der Anfälligkeit der ermittelten Vorhersagemodelle gegen Stichprobenschwankungen wurden Stabilitätsprüfungen durchgeführt.

1.13.1 Kreuzvalidierungen

Die resultierenden Modelle wurden kreuzvalidiert. Hierzu wurde die Gesamtstichprobe zunächst quasi-zufällig in zwei Teilstichproben unterteilt. Anschließend wurden die Modellparameter für die Teilstichproben bestimmt. Die so errechneten Rohwertgewichte wurden zur Schätzung des Kriteriums in der jeweils anderen Teilstichprobe eingesetzt und die auf diese Weise erzielbare Varianzaufklärung errechnet.

1.13.2 Räumliche Stabilitätsprüfung

Wegen der oben dargestellten Problematik räumlicher Variabler wurde die Gesamtstichprobe nach geradzahligem und ungeradzahligem Raumordnungsregionen ein weiteres Mal geteilt. Anschließend wurde ebenso verfahren wie bei der Kreuzvalidierung. Die Raumordnungsregionen sind von Nord nach Süd numeriert. Für die Auswahl der Erhebungsgebiete waren die Regionen und ihre Numerierung irrelevant, so daß insgesamt erwartet werden kann, daß die Unterteilung in geradzahlige und ungeradzahlige Regionen die räumliche Variation der Teilstichproben nicht zu stark einschränkt.

1.13.3 Weitere Subgruppen-Regressionen

Die Regressionskoeffizienten einzelner Prädiktoren variieren möglicherweise ganz erheblich in Abhängigkeit von den verschiedenen Ausprägungen solcher Variablen wie Geschlecht und Rauchstatus. Bei gegebenem inhaltlichen Interesse wurden daher weitere Regressionen für definierte Subgruppen, wie Männer und Frauen oder Raucher und Nichtraucher, berechnet.

1.14 Genauigkeit der Ergebnisse

Alle in diesem Bericht vorgelegten Ergebnisse wurden mit SPSS-X 3.0 auf einem Großrechner erzeugt. Die Anzahl der vom Programm ausgegebenen Nachkommastellen ist dabei vom Benutzer nicht zu beeinflussen und beträgt in der Regel zwischen drei und fünf Stellen. Ob diese Genauigkeit jeweils angemessen ist oder nicht, bedarf im einzelnen der Diskussion. Wenn eine Variable durchgängig auf zwei Stellen hinter dem Komma genau bestimmt werden kann, mag die Angabe eines Mittelwertes oder einer Standardabweichung mit fünf Nachkommastellen durchaus sinnvoll sein, falls (wie in der vorliegenden Studie) die Stichprobengröße über 1000 liegt. Denn einer Änderung des Mittelwertes auf der letzten Nachkommastelle würde in einem solchen Falle eine signifikante Änderung eines Einzelwertes entsprechen. Das Lebensalter wurde z.B. in dieser Studie jeweils taggenau als Differenz zwischen Geburtsdatum und Erhebungsdatum bestimmt. Die individuellen Altersangaben in Jahren haben damit eine Genauigkeit von mehr als zwei Stellen hinter dem Komma

und der Mittelwert eine Genauigkeit von mehr als fünf Nachkommastellen. Nur durch Fälle, in denen das eine oder das andere Datum nicht korrekt angegeben worden ist, kann diese Genauigkeit herabgesetzt sein.

Auf der anderen Seite gibt es natürlich im Rahmen der vorliegenden Auswertungen viele Variablen, deren Genauigkeit deutlich geringer ist als etwa die des Alters. Dies gilt nicht nur aus meßtechnischen Gründen, wie z.B. bei den Element-Gehalten in den verschiedenen Proben, sondern auch wegen des Stichprobenfehlers der Messungen, also wegen der unvollständigen Repräsentativität der einzelnen Messungen für die untersuchten Individuen und wegen der Abweichungen der untersuchten Stichprobe von der zugrunde liegenden Population.

Gleichwohl wurden wegen des immensen Arbeitsaufwands, der mit einer Rundung verbunden gewesen wäre, sämtliche Ergebnisse der Auswertungen ohne weitere Rundungen in diesen Bericht übernommen.

1.15 Grafische Darstellungen der Ergebnisse

Die in dem vorliegenden Bericht entwickelten Vorhersagemodelle enthalten in der Regel eine größere Zahl von Prädiktoren. Mit der Anzahl der Prädiktoren werden die Ergebnisse natürlich auch unübersichtlicher. Es sind deshalb eine Reihe von grafischen Darstellungen in den Bericht aufgenommen worden, in denen die Zusammenhangsstrukturen einzelner Prädiktoren mit dem Kriterien zeichnerisch wiedergegeben sind. Solche Zeichnungen können natürlich nur dann erstellt werden, wenn die nicht dargestellten Prädiktoren rechnerisch konstant gehalten werden. Leider sind diese anderen Prädiktoren real oft keineswegs unabhängig von den gerade dargestellten (vgl. Abschnitt 1.10.5 über die Multikollinearität), so daß die gezeichneten Regressionskurven in gewisser Weise Abstraktionen sind, bei denen ein bestimmter Aspekt isoliert betrachtet wird, der empirisch aber nicht isoliert auftritt.

Ergänzt werden die Darstellungen der Regressionsfunktionen teilweise durch geometrische Mittelwerte ausgewählter Unterstichproben. Diese geometrischen Mittelwerte weichen zum Teil deutlich von den zugehörigen Regressionskurven ab, weil sie die für diese gesetzten Normierungsbedingungen nicht erfüllen. Teilweise kommen die Abweichungen zwischen geometrischen Mitteln und Regressionsfunktionen auch dadurch zustande, daß die den Mittelwerten zugrunde liegenden Intervalle nicht homogen besetzt sind.

Der Leser sollte sich von solchen Abweichungen nicht irritieren lassen; die dargestellten Ergebnisse sind in jedem Falle Lösungen, die dem Kriterium der kleinsten Fehlerquadrate folgen.

KAPITEL 2: VORHERSAGE-MODELLE FÜR DIE CADMIUM-VARIABLEN

2.1 Auswahl der Kriterien

Für Cadmium im Blut, Cadmium im Urin (volumenbezogen), Cadmium im Haar, Cadmium im Staubbecher und Cadmium im Staubsaugerbeutel werden i.f. die ermittelten Regressionsmodelle dargestellt. Cadmium im Urin mit Kreatininbezug wird nur in Ergänzung zu Cadmium im Urin (volumenbezogen) dargestellt, weil beide Variablen statistisch sehr ähnlich sind.

Die Cadmium-Variablen aus den beiden Wasserproben werden nicht als Kriterien untersucht, weil es nicht Ziel der Studie war, Ursachen der Wasser-Zusammensetzung zu untersuchen. Wohl aber werden beide Variablen als Prädiktoren für die intrakorporalen Cadmium-Variablen geprüft.

2.2 Deskription der Cadmium-Variablen

Den Bänden I [Krause et al., 1989 a] und III [Krause et al., 1991 a-c] zu dieser Studie sind detaillierte statistische Kennwerte zu den Cadmium-Variablen als Schätzungen von Populationsparametern und auch einige grafische Darstellungen der Verteilungen zu entnehmen. Für die Variablen

- CDB: Cadmium im Blut
- CDU: Cadmium im Urin, volumenbezogen
- CDUC: Cadmium im Urin, kreatininbezogen
- CDH: Cadmium im Haar
- CDBCH: Cadmium im Staubbecher
- CDBT: Cadmium im Staubsaugerbeutel
- CDSPON: Cadmium im Leitungswasser, Spontanprobe
- CDSTAG: Cadmium im Leitungswasser, Stagnationsprobe

sind die wichtigsten der Kennwerte in der Tabelle 2.2.1 noch einmal zusammengestellt.

Tab. 2.2.1: Kennwerte der Cadmium-Variablen für gewichtete Daten.

Mit "*" markierte Werte liegen unterhalb der Nachweisgrenze.

	CDB	CDU	CDUC	CDH	CDBCH	CDBT	CDSPON	CDSTAG:
Einheit:	µg/l	µg/l	µg/g	µg/g	µg/(m² d)	µg/g	µg/l	µg/l
Nachweisgrenze:	0.1	0.05	≤0.36	≤0.0013	≤0.0044	0.02	0.05	0.05
Fälle:	2331	2545	2434	1341	2184	2631	2716	2577
10. Perzentil:	0.05*	0.03*	0.02	0.03	.007	0.34	0.03*	0.10
Median:	0.4	0.19	0.13	0.10	.016	1.72	0.20	0.20
90. Perzentil:	2.5	1.00	0.74	0.29	.039	4.94	0.50	0.70
Maximum:	11.5	6.88	5.63	4.07	.485	91.48	4.60	7.90
arithmetisches Mittel:	0.952	.387	.285	.152	.021	2.507	.259	.338
Standardabweichung:	1.330	.557	.419	.233	.022	3.684	.295	.445
geometrisches Mittel:	0.452	.160	.116	.098	.016	1.508	.163	.210
Schiefte:	3.06	3.65	3.95	9.42	8.81	10.6	4.01	6.32

Wie aus den Kennwerten zu entnehmen ist, sind die Variablen überwiegend deutlich linksgipflig verteilt, weisen also im unteren Wertebereich große Häufigkeiten, im oberen Wertebereich dagegen vergleichsweise geringe Häufigkeiten und schließlich eine Reihe von einzelnen, extrem hohen Werten auf. Alle Kennwerte sind für gewichtete Daten ermittelt worden, d.h., bekannte Abweichungen zwischen Stichproben- und Populations-Struktur wurden rechnerisch kompensiert. Werte unterhalb der Nachweisgrenze sind in Höhe der halben Nachweisgrenze in die Berechnungen eingegangen. Nähere Angaben finden sich bei Krause et al. [1989 a] und Krause et al. [1991 a-c].

Die Schiefen der logarithmierten Verteilungen bewegen sich recht nahe um Null (zwischen -.721 für CDBT und .168 für CDU); diese Verteilungen sind also recht symmetrisch. Gleichwohl weichen sie mit Ausnahme des Cadmiums im Haar ganz erheblich von theoretischen Normalverteilungen ab; entsprechende Chi²-Tests sind hochsignifikant [s. Bortz, 1989]. Die Abweichungen sind z.T. auf die fehlende Auflösung der Daten unterhalb der Nachweisgrenze zurückzuführen. Die Abbildungen 2.2.1 bis 2.2.5 zeigen die logarithmierten Kriteriums-Verteilungen (f: Anzahl der Fälle, Nachweisgrenzen s. auch S. 51).

Abb. 2.2.1: Häufigkeitsverteilung
des Cadmiums im Blut

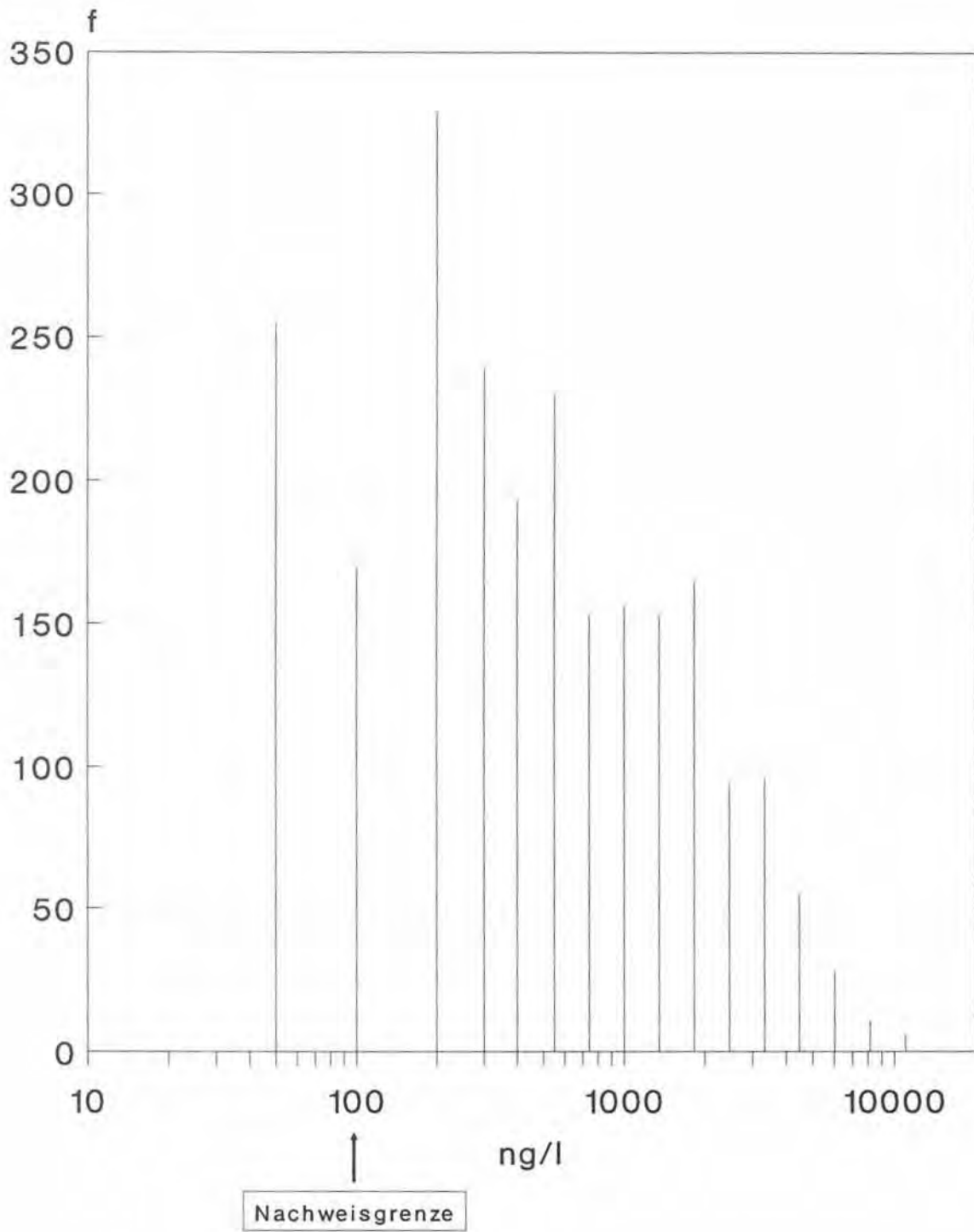


Abb. 2.2.2: Häufigkeitsverteilung
des Cadmiums im Urin

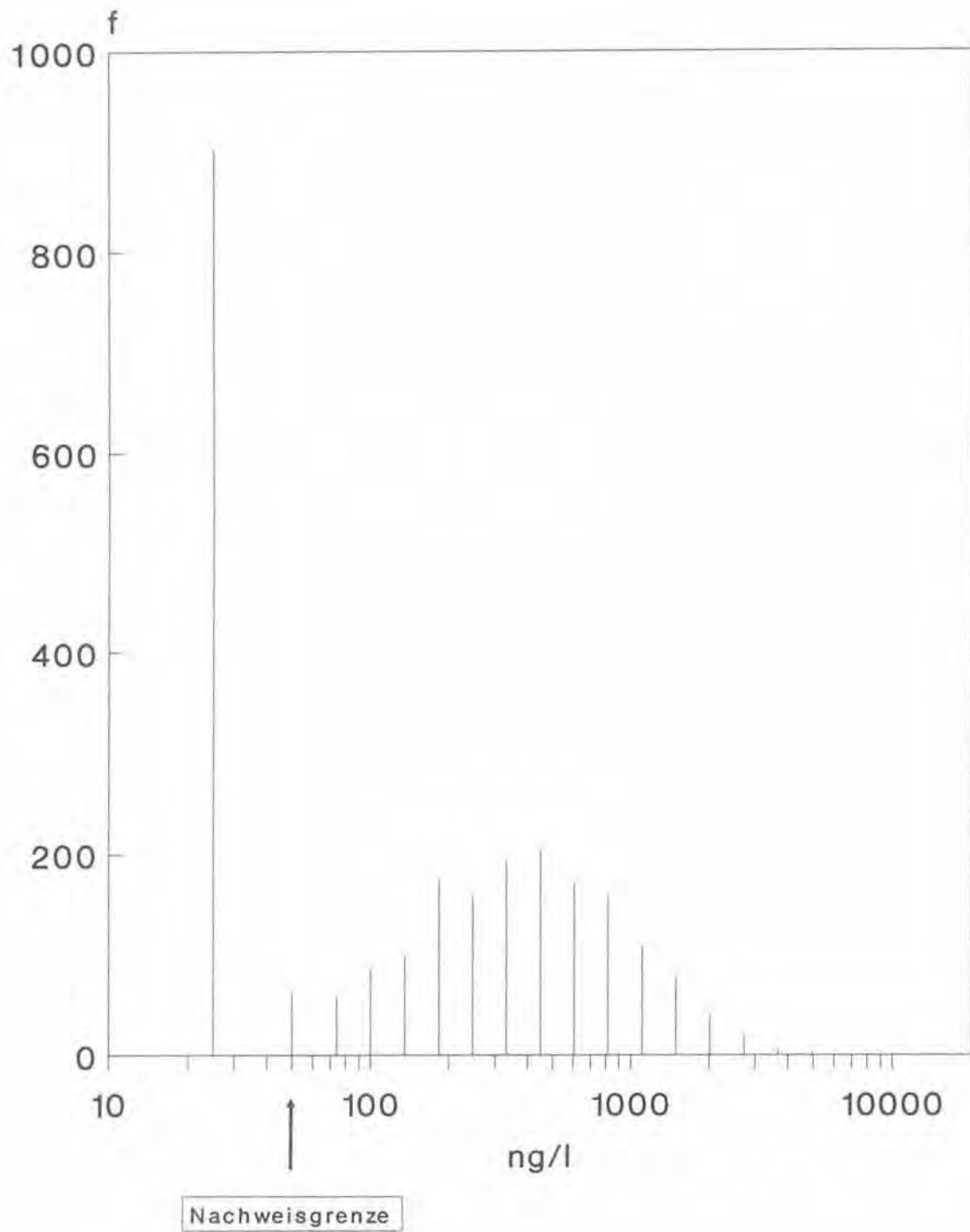


Abb. 2.2.3: Häufigkeitsverteilung
des Cadmiums im Haar

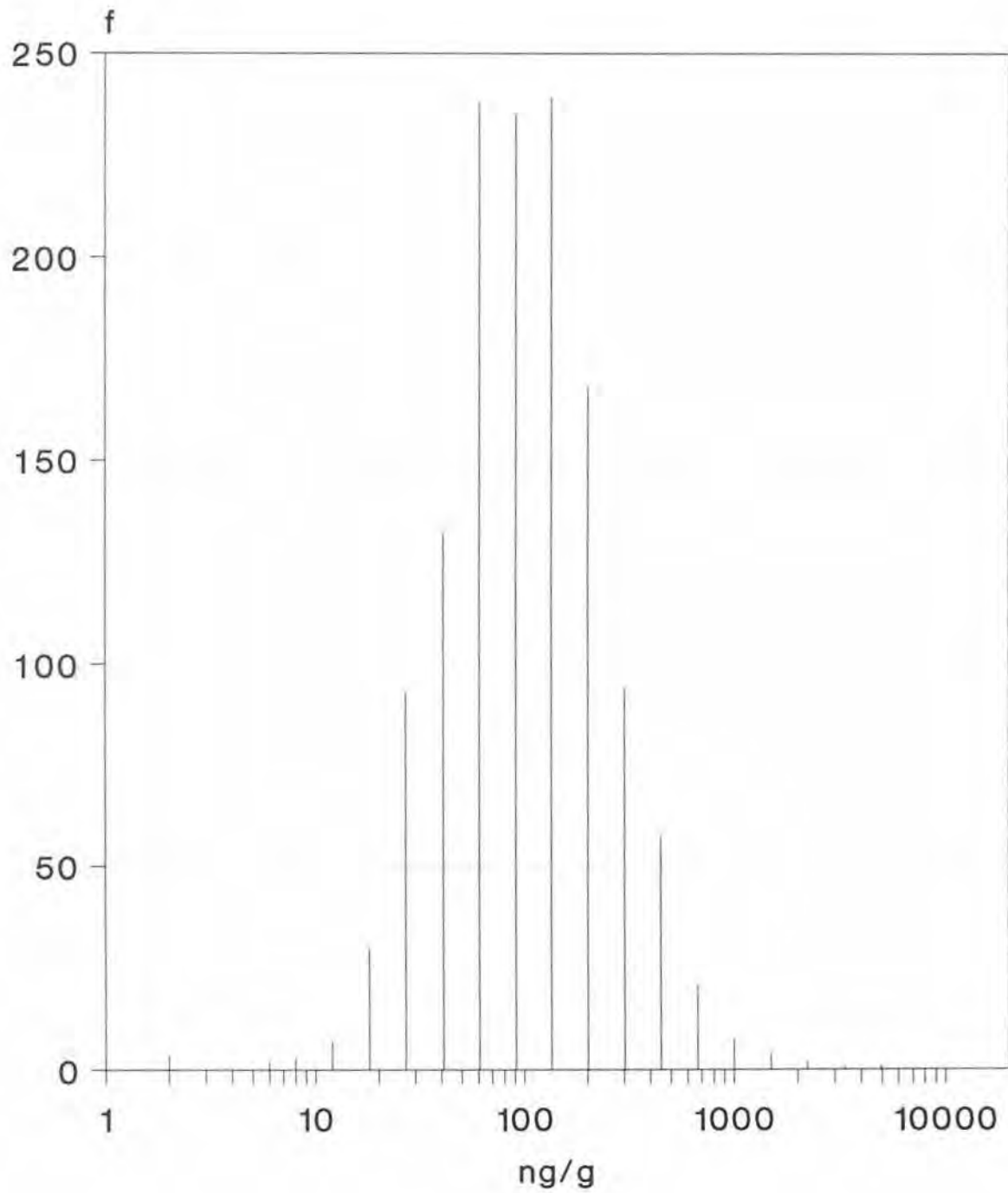


Abb. 2.2.4: Häufigkeitsverteilung des Cadmiums im Inhalt des Staubsaugerbeutels

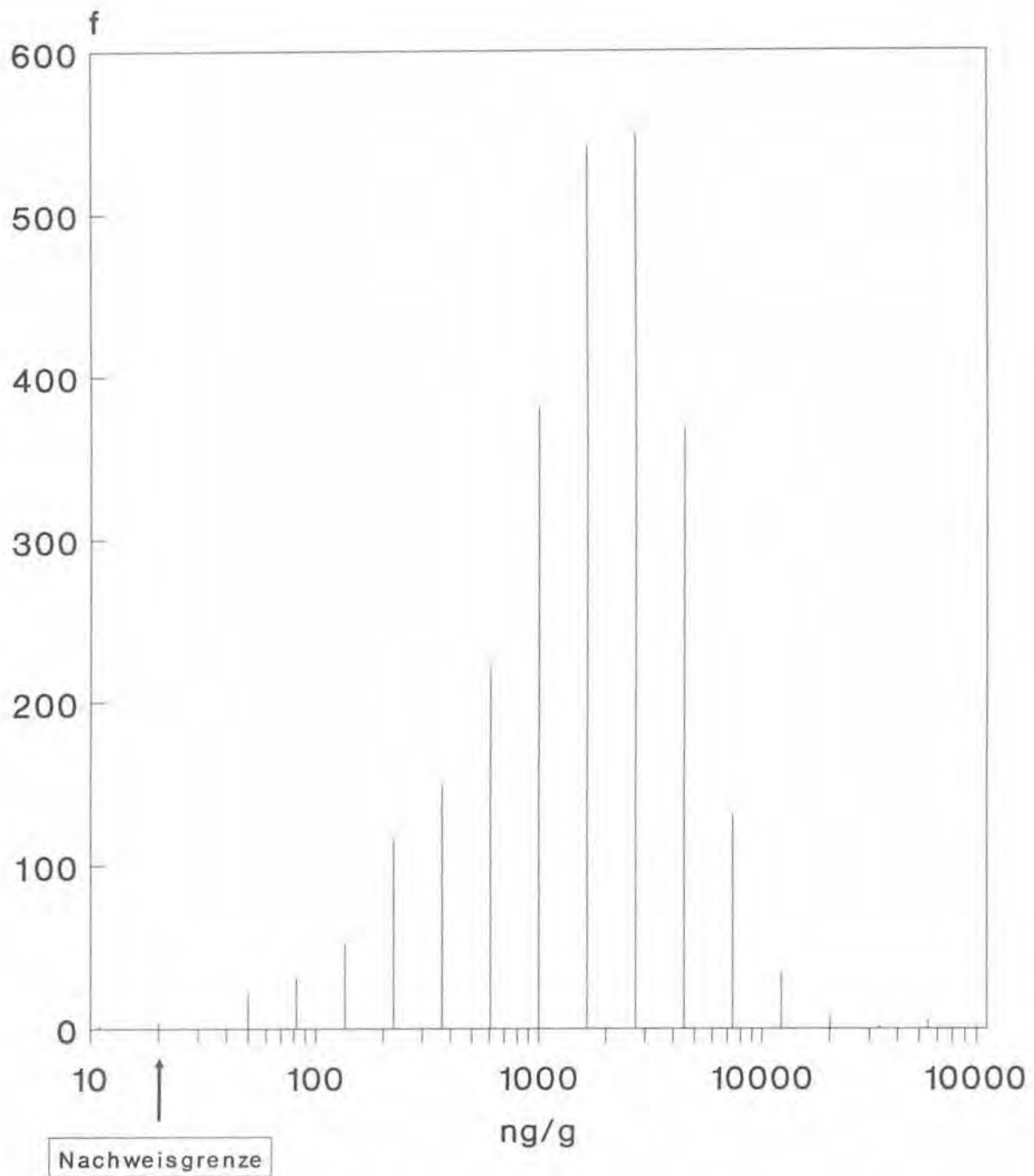
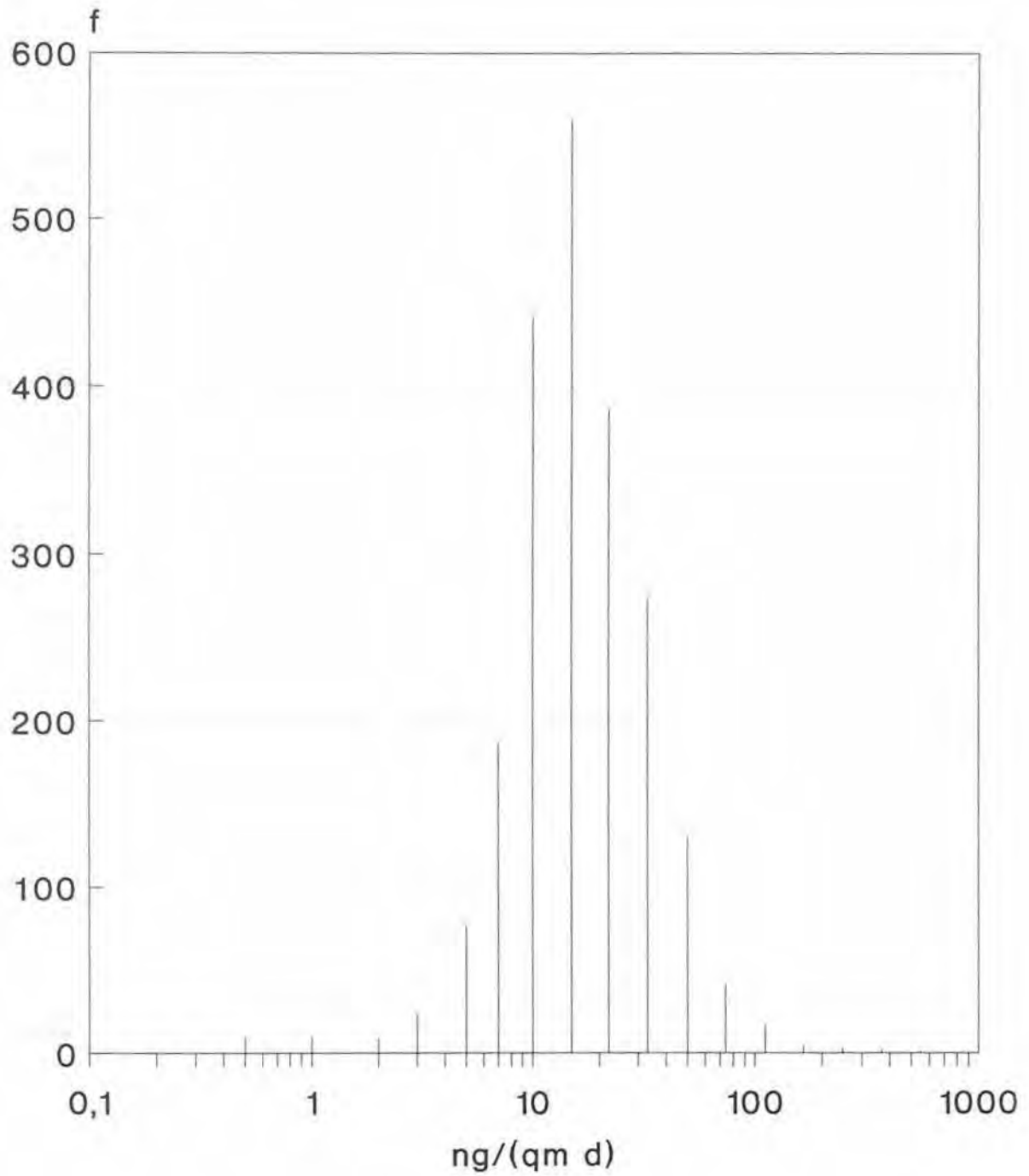


Abb. 2.2.5: Häufigkeitsverteilung des Cadmiums im Staubniederschlag



2.3 Zusammenhänge der Cadmium-Variablen untereinander

Die nachstehende Tab. 2.3.1 enthält die Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizienten der natürlichen Logarithmen der Cadmium-Variablen. Für die Rohdaten fallen diese Zusammenhangsmaße durchgängig niedriger aus.

Die Präzision der in Tab. 2.3.1 angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten p ist wegen der Verletzungen der Verteilungsvoraussetzungen herabgesetzt.

Der höchste Zusammenhang besteht bei den beiden Cadmium-Urin-Variablen (CDU und CDUC) mit $r = .94$. Die Höhe des Zusammenhangs ist ein Indikator dafür, daß die Wahl der Bezugsgröße (Urinvolumen oder Kreatinin-Gehalt) in der hier vorliegenden Stichprobe nicht von sehr großer Bedeutung ist. Zur Problematik der Normierung des Cadmiums im Urin vgl. z.B. Alessio et al. [1985], Berlin et al., [1985], Kowal und Zirkes [1983].

Den zweithöchsten Zusammenhang zeigen mit $r = .48$ die beiden Wasser-Variablen CDSPON und CDSTAG untereinander. Mit $r^2 = .23$ ist die gemeinsame Varianz beider Variablen aber nicht mehr sehr hoch. Valide Messungen vorausgesetzt, spricht dies entweder für eine starke Variation des Cadmium-Gehaltes im Leitungswasser innerhalb recht kurzer Zeiträume oder aber für einen starken Einfluß des Leitungssystems auf den Cadmium-Gehalt im Wasser. Da der Mittelwert des Cadmiums, ebenso wie der anderer Elemente [vgl. Krause et al., 1991 b], in der Stagnationsprobe deutlich höher liegt als in der Spontanprobe, ist die geringe gemeinsame Variation der beiden Cadmium-Gehalte im Leitungswasser offensichtlich vor allem auf die Einflüsse des Leitungssystems zurückzuführen.

Die dritthöchsten Zusammenhänge bestehen mit $r = .32$ bzw. $r = .33$ zwischen Cadmium im Blut einerseits und den beiden Urin-Variablen andererseits. Da die Urinausscheidung der physiologische Weg zur Stabilisierung der Konzentrationen von Blut-Inhaltsstoffen ist, variieren die Urin-Konzentrationen im Gegensatz zu den Blut-Konzentrationen generell recht stark. Geringe Zusammenhänge zwischen Blut- und Urin-Konzentrationen sind deshalb nicht sehr überraschend.

In bezug auf Cadmium weisen Friberg et al. [1986 b] darauf hin, daß der Cadmiumgehalt im Blut tendenziell ein Expositions-Indikator und der Cadmiumgehalt im Urin eher ein Indikator für die körperliche Gesamtbelastung ist, was z.B. daran erkennbar ist, daß das Cadmium im Blut auf eine einzelne Cadmium-Exposition viel stärker und schneller reagiert als Cadmium im Urin.

Zwischen den beiden Staubvariablen CDBCH und CDBT besteht ein Zusammenhang von $r = .14$. Die geringe Höhe dieses Zusammenhangs erscheint zunächst verständlich, wenn man berücksichtigt, daß beide Variablen ganz unterschiedlich normiert sind: Die Variable CDBT ist eine Konzentration, also ein Anteil an einer Gesamt-

Tab. 2.3.1: Interkorrelationen der logarithmierten Cadmium-Variablen mit Angabe der Fallzahlen (in Klammern) und der Irrtumswahrscheinlichkeiten p (einseitige Fragestellung)

	CDB	CDU	CDUC	CDH	CDBCH	CDBT	CDSPON	CDSTAG
CDB	1.0000 (2333) $P=.$ 000	.3191 (2311) $P=.$ 000	.3336 (2232) $P=.$ 000	.0810 (1250) $P=.$ 002	.0815 (1955) $P=.$ 000	.0034 (2254) $P=.$ 436	.0627 (2322) $P=.$ 001	.0481 (2323) $P=.$ 010
CDU		1.0000 (2536) $P=.$ 000	.9388 (2436) $P=.$ 000	.0112 (1321) $P=.$ 342	.0081 (2092) $P=.$ 356	.0450 (2448) $P=.$ 013	.0090 (2524) $P=.$ 325	.0109 (2517) $P=.$ 292
CDUC			1.0000 (2436) $P=.$ 000	.0176 (1270) $P=.$ 266	.0059 (2002) $P=.$ 397	.0514 (2352) $P=.$ 006	.0133 (2424) $P=.$ 257	.0076 (2427) $P=.$ 355
CDH				1.0000 (1339) $P=.$ 002	.0548 (1115) $P=.$ 034	.0359 (1297) $P=.$ 098	.0465 (1333) $P=.$ 045	.0518 (1333) $P=.$ 029
CDBCH					1.0000 (2177) $P=.$ 000	.1394 (2124) $P=.$ 000	-.0246 (2174) $P=.$ 125	-.0224 (2129) $P=.$ 150
CDBT						1.0000 (2623) $P=.$ 000	-.0329 (2622) $P=.$ 046	.0025 (2496) $P=.$ 450
CDSPON							1.0000 (2714) $P=.$ 000	.4773 (2573) $P=.$ 000
CDSTAG								1.0000 (2582) $P=.$ 000

menge, während die Variable CDBCH eine Menge, bezogen auf das Produkt von Zeitintervall und Fläche ist und damit natürlich ganz andere Eigenschaften hat als CDBT. Allerdings ändert sich das Bild nicht wesentlich, wenn man CDBCH ebenfalls

in eine Konzentration CDBK (Quotient aus niedergeschlagener Menge Cadmium und der insgesamt niedergeschlagenen Menge Staub) umrechnet. Die Korrelation zwischen CDBK und CDBT ist dann mit $r = .11$ sogar noch etwas niedriger als die zwischen CDBCH und CDBT. Man kann daraus folgern, - Validität der Messungen immer vorausgesetzt - daß sich in den beiden Staubvariablen ganz unterschiedliche Prozesse abbilden müssen.

Alle anderen Korrelationskoeffizienten in Tab. 2.3.1 liegen absolut unter .10, wenn auch die ausgewiesenen Irrtumswahrscheinlichkeiten zu einem erheblichen Teil noch unter .05 liegen. Festzuhalten bleibt noch, daß Zusammenhänge zwischen den intrakorporalen Variablen einerseits und den Meßergebnissen in Staub und Wasser nur sehr schwach sind.

2.4 Cadmium im Blut

Der Cadmium-Spiegel im Blut liefert Anhaltspunkte für das Ausmaß der aktuellen Belastung mit Cadmium. Die statistische Analyse kann daher Hinweise auf aktuelle Expositionsfaktoren geben.

2.4.1 Vorhersagemodell

Für die Logarithmen des Cadmiumgehaltes im Blut (LNCDB) von 2234 Fällen (mit kompletten Datensätzen bezüglich aller im Modell enthaltener Variablen) wurde eine quadrierte multiple Korrelation von $R^2 = .472$ mit 8 und 2225 Freiheitsgraden und $p = .0000$ ermittelt. Von allen geprüften Prädiktoren wurden die nachstehenden acht wegen ihrer statistischen Bedeutung für den Cadmiumgehalt im Blut für das Vorhersagemodell ausgewählt:

- | | |
|-------------|--|
| 1. D1RSTAT: | Raucherstatus (Raucher = 1, Nichtraucher = 0) |
| 2. D3RSTAT: | früheres Rauchen (Ex-Raucher = 1, Nichtraucher und Raucher = 0) |
| 3. SJ4: | Anzahl täglich gerauchter Zigaretten |
| 4. QSJ4: | quadrierte Anzahl täglich gerauchter Zigaretten |
| 5. ALTER: | Lebensalter in Jahren |
| 6. LNCRE: | Natürlicher Logarithmus des Kreatiningehalts im Urin (in mg/100 ml) |
| 7. D3DYNR: | Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik = 1, andere Regionen = 0 (der Begriff der "wirtschaftlichen Dynamik" wird auf S. 89 näher erläutert) |
| 8. WARM: | mittlere Tageshöchsttemperatur während der Untersuchungsperiode ($^{\circ}$ C) |

Tab. 2.4.1 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der beteiligten Variablen, Tab. 2.4.2 ihre Interkorrelationen und Tab. 2.4.3 die Kenngrößen des Vorhersagemodells. Die Spalten in Tab. 2.4.3 enthalten:

1. den Variablennamen (Spalte "Variable"),
2. den Partialregressionskoeffizienten b (Spalte "B"),
3. den Standardfehler dieses Koeffizienten (Spalte "SE B"),
4. und 5. die untere und obere Grenze des 95 %-Vertrauensintervalls dieses Koeffizienten (Spalten "95% Confdnce Intrvl B"),
6. den Standardpartialregressionskoeffizienten β (Spalte "Beta"),
7. die Produkt-Moment-Korrelation von Prädiktor und Kriterium (Spalte "Correl"),
8. die (um die Einflüsse der anderen Prädiktoren bereinigte) Partial-Korrelation zwischen Prädiktor und Kriterium (Spalte "Partial"),
9. den t-Wert für die Nullhypothese $\beta = 0$ (Spalte "T") und
10. die dazugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit p (Spalte "Sig T").

Tab. 2.4.1: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen

	AM	s		AM	s
LNCDB	-.785	1.279	LNCRE	4.958	.498
D1RSTAT	.338	.473	D3DYNR	.311	.463
SJ4	5.645	10.091	WARM	11.396	8.306
QSJ4	133.643	353.556			
D3RSTAT	.256	.437	Anzahl der Fälle =	2234	
ALTER	44.855	12.325			

Tab. 2.4.2: Interkorrelationen der Variablen

	LNCDB	D1RSTAT	SJ4	QSJ4	D3RSTAT	ALTER	LNCRE	D3DYNR	WARM
LNCDB	1.000	.588	.576	.418	-.180	.017	-.073	-.236	-.180
D1RSTAT	.588	1.000	.778	.527	-.419	-.192	.090	-.013	-.028
SJ4	.576	.778	1.000	.897	-.328	-.176	.045	-.030	-.011
QSJ4	.418	.527	.897	1.000	-.222	-.126	.007	-.011	.003
D3RSTAT	-.180	-.419	-.328	-.222	1.000	.071	-.022	-.017	-.003
ALTER	.017	-.192	-.176	-.126	.071	1.000	-.353	-.050	-.035
LNCRE	-.073	.090	.045	.007	-.022	-.353	1.000	.049	.017
D3DYNR	-.236	-.013	-.030	-.011	-.017	-.050	.049	1.000	.497
WARM	-.180	-.028	-.011	.003	-.003	-.035	.017	.497	1.000

Tab. 2.4.3: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Blut

Multipl. R	.68671	<u>Varianzanalyse</u>			
R ²	.47157		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.46967	Regression	8	1723.59579	215.44947
Standardfehler	.93169	Residuen	2225	1931.41171	.86805
		F =	248.19932	Signif F =	.0000

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 2.4.3 (Fortsetzung)

Variable	B	SE B	95% Confidence Interval B	Beta	Correl	Partial	T	Sig T
D1RSTAT	.778172	.086252	.609030 .947314	.287771	.588233	.187863	9.022	.0000
D3RSTAT	.232685	.049774	.135077 .330293	.079396	-.179681	.098624	4.675	.0000
SJ4	.083411	.007570	.068566 .098257	.657881	.575921	.227463	11.018	.0000
QSJ4	-.001062	1.5960E-04	-.001375 -.7.49405E-04	-.293592	.418044	-.139732	-6.656	.0000
ALTER	.011172	.001741	.007758 .014586	.107626	.017305	.134813	6.418	.0000
LNCRE	-.197112	.042469	-.280394 -.113830	-.076682	-.072514	-.097924	-4.641	.0000
D3DYNR	-.463879	.049311	-.560579 -.367179	-.167826	-.235559	-.195581	-9.407	.0000
WARM	-.011517	.002740	-.016890 -.006145	-.074770	-.179898	-.088768	-4.204	.0000
(Constant)	-.684542	.252351	-1.179410 -.189673				-2.713	.0067

2.4.2 Varianzkomponenten

Nachstehend werden in Tab. 2.4.4 den einzelnen Prädiktoren bzw. verschiedenen Prädiktorengruppen Varianzkomponenten zugewiesen, aus denen erkennbar wird, wie stark sie zur Aufklärung von insgesamt 47,2 % der Kriteriumsvarianz beitragen. Hierfür werden zwei Verfahren eingesetzt: Zum einen werden die Produkte $\beta \cdot r$ (standardisierte Vorhersage-Gewichte mal Korrelationen zwischen Prädiktoren und Kriterium, Spalten 6 und 7 in Tab. 2.4.3) berechnet, da

$$R^2 = \sum \beta \cdot r.$$

Zum anderen werden die Änderungen δR^2 ausgewiesen, die durch die zusätzliche Aufnahme eines Prädiktors oder einer Prädiktorgruppe in das Vorhersagemodell entstehen.

Das erstgenannte Verfahren hat den Vorteil, von der Reihenfolge der Prädiktoren unabhängig zu sein. Dafür können allerdings negative Varianzkomponenten entstehen, wenn die Prädiktoren untereinander korreliert sind und dabei suppressive Effekte auftreten. In solchen Fällen wird die Betrachtung der Varianzkomponenten zusammenhängender Prädiktoren sinnvoller sein als die Betrachtung der Einzelkomponenten. Das zweite Verfahren weist Varianzkomponenten des Kriteriums, die durch mehr als einen Prädiktor aufgeklärt werden können (redundante Prädiktoren, s. Abschnitt 1.10.5), stets den Prädiktoren zu, die zuerst in das Modell aufgenommen wurden. Es ist damit von der Reihenfolge der Prädiktoren abhängig. Das zweite Verfahren läßt besser erkennen, was der Verzicht auf einen weiteren Prädiktor bedeutet, außerdem können dabei keine negativen Varianzkomponenten auftreten.

In der Prädiktoren-Reihenfolge der Tab. 2.4.4 sind übrigens alle Änderungen der quadrierten multiplen Korrelation mit $p = .000$ signifikant.

Tab. 2.4.4: Varianzkomponenten der Prädiktoren für die Vorhersage der Logarithmen des Cadmiums im Blut

	$\beta \cdot r$	δR^2
D1RSTAT	.169	.346
D3RSTAT	-.014	.005
Rauchstatus, gesamt:	.155	.351
SJ4	.379	.036
QSJ4	-.123	.012
Zigaretten, gesamt:	.256	.048
Rauchen insgesamt:	.411	.399
ALTER	.002	.021
LNCRE	.006	.006
Prozessvariablen, ges.:	.007	.027
D3DYNR	.040	.042
WARM	.013	.004
Summe:	.472	.472

Aus Tab. 2.4.4 wird zunächst deutlich, daß der größte Anteil der Varianzaufklärung, nämlich etwa 40 der 47 %, auf die Rauchvariablen zurückzuführen ist, und zwar auf das aktuelle Rauchen. Der Varianzbeitrag des Ex-Rauchens (D3RSTAT) ist dagegen recht gering. Weitere knapp drei Prozent der Kriteriumsvariablen können durch das Alter und den Kreatiningehalt im Urin der Probanden aufgeklärt werden. Weitere etwa 5 % der Kriteriumsvarianz sind auf die beiden ortsabhängigen Variablen D3DYNR und WARM zurückzuführen.

Gemäß der in Abschnitt 1.10.4 vorgenommenen Einteilung der Effektstärken ist der Effekt des Rauchstatus hier als "groß" zu bewerten, der der Zigarettenzahl ebenfalls als "groß" und die Effektstärke des Rauchens insgesamt als "sehr groß". Die Einflüsse des Alters und des Kreatinins sind demgegenüber als "klein", die der Region und der Außentemperatur als "mittelstark" zu bewerten.

2.4.3 Rohwerte-Modell

Die aus Tab. 2.4.3 ableitbare Regressionsgleichung gilt für die Logarithmen des Cadmiums im Blut. Für die nicht logarithmierten Cadmium-Rohwerte ergibt sich durch entsprechende Umformung folgende Rohwerte-Regressionsgleichung:

Cadmium im Blut

= 0.5043 $\mu\text{g/l}$

- 2.1775^{D1RSTAT} Rauchstatus (Raucher = 1, Nichtraucher = 0)
- 1.2620^{D3RSTAT} Ex-Rauchen (Ex-Raucher = 1, Nichtraucher und Raucher = 0)
- 1.0870^{SJ4} Zahl der Zigaretten pro Tag
- 0.9989^{QSJ4} Quadrat der Zahl der Zigaretten pro Tag
- 1.0112^{ALTER} Lebensalter in Jahren
- 0.8211^{LNCRE} Natürlicher Logarithmus des Kreatinins im Urin (in mg/100 ml)
- 0.6288^{D3DYNR} Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik = 1, andere Regionen = 0
- 0.9885^{WARM} mittlere Tageshöchsttemperatur ($^{\circ}\text{C}$).

Die Rohwerte-Regressionsgleichung bedeutet inhaltlich, daß für eine statistische Vorhersage des Cadmiums im Blut der geschätzte Cadmium-Wert für Raucher zunächst mehr als zu verdoppeln ist (2.1775^{D1RSTAT}) und sodann für jede täglich gerauchte Zigarette noch weiter zu erhöhen ist. Diese weitere Erhöhung erfolgt nun in einer quadratischen Form mit einem Maximum bei etwa 39 Zigaretten (vgl. Abb. 2.4.1). Für die erste Zigarette ist der vorhergesagte Blut-Cadmium-Wert (unter Beachtung des linearen und des quadratischen Faktors) um 8,6 % zu erhöhen. Für die nachfolgenden Zigaretten ist die Steigerung geringer, so daß sich für 10 Zigaretten pro Tag eine Erhöhung um 107 %, für 20 Zigaretten um 247 %, für 30 Zigaretten um 370 % und für 40 Zigaretten pro Tag um 414 % ergibt. Jenseits von 39 Zigaretten sinkt der Erhöhungsfaktor wieder; für 50 Zigaretten pro Tag ist eine Erhöhung von 355 % zu kalkulieren.

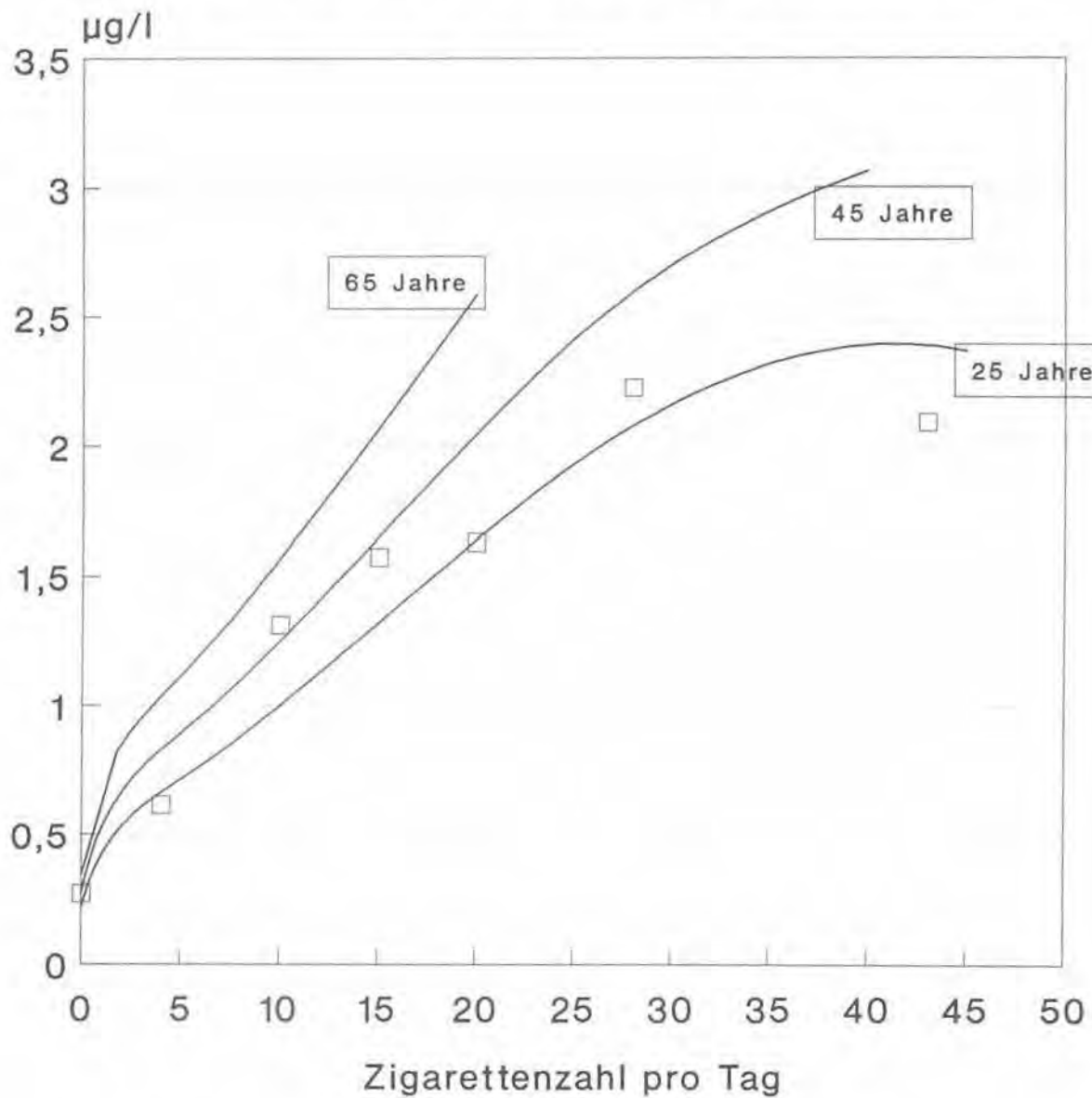
Für den von der Teilstichprobe der Raucher angegebenen Mittelwert von etwa 17 Zigaretten pro Tag ist neben dem Faktor 2.1775 für den Raucherstatus der lineare Faktor 1.0870 und der quadratische Faktor 0.9989 für diese 17 täglich gerauchten Zigaretten zu kalkulieren, insgesamt also

$$2.1775 \cdot 1.0870^{17} \cdot 0.9989^{17 \cdot 17} = 6.6144.$$

Damit wird für einen Raucher im Vergleich zu einem Nichtraucher im Mittel ein 6,6-facher Cadmium-Gehalt im Blut geschätzt, bzw. eine Erhöhung um etwa 560 %.

Abb. 2.4.1 enthält neben den Regressionsfunktionen noch einige geometrische Mittelwerte. Hierzu wurden die untersuchten Probanden aufgrund der Anzahl der täglich von ihnen gerauchten Zigaretten in Kategorien verschiedener Breite eingeordnet.

Abb. 2.4.1: Regressionsfunktionen des
Cadmiums im Blut
nach Zigarettenzahl pro Tag und Alter.
Geometrische Mittel nach Zigarettenzahl.



□ geometr. Mittel

Funktionen gültig für: 140 mg Kreatinin / 100 ml Urin
keine Regionen mit hohem Wachstum
12 Grad Außentemperatur, keine Ex-Raucher

WaBoLu, 1992

Die für die Kategorien errechneten Mittelwerte wurden dann in der Abbildung der Kategorienmitte zugeordnet. Die geometrischen Mittelwerte weichen von den Regressionskurven mehr oder minder deutlich ab, weil sie die für die Kurven gesetzten Normierungsbedingungen in der Regel nicht erfüllen (vgl. die Erläuterungen in Abschnitt 1.15).

Für Personen, die früher geraucht haben, jetzt aber nicht mehr rauchen, wird ein um ca. 26 % höherer Blut-Cadmium-Wert vorhergesagt ($1.26198^{D3RSTAT}$) als für Personen, die nie geraucht haben (s. Abb. 2.4.2 und 2.4.3).

Im Gegensatz zum Rauchen ist die rechnerische Wirkung des Alters gering. Im Rahmen der Altersvariation der Stichprobe (25 bis unter 70 Jahre) wird für jedes Lebensjahr eine Erhöhung des Cadmium-Gehaltes im Blut um 1,1 % vorhergesagt (1.0112^{ALTER} , vgl. Abb. 2.4.2). Abb. 2.4.2 enthält neben den Regressionsfunktionen auch einige geometrische Mittelwerte des Cadmiumgehaltes im Blut für Fünfjahresaltersklassen, getrennt nach Rauchern und Nichtrauchern.

Der Kreatinin-Gehalt im Urin weist eine negative Beziehung zum Cadmium-Gehalt im Blut auf. Der Ausdruck " 0.8211^{LNCRE} " beinhaltet eine Verminderung des vorhergesagten Cadmium-Gehaltes im Blut um etwa 18 %, wenn sich der natürliche Logarithmus des Kreatiningehaltes im Urin (bezogen auf 100 ml Urin) um eine Einheit erhöht. Die Umformung

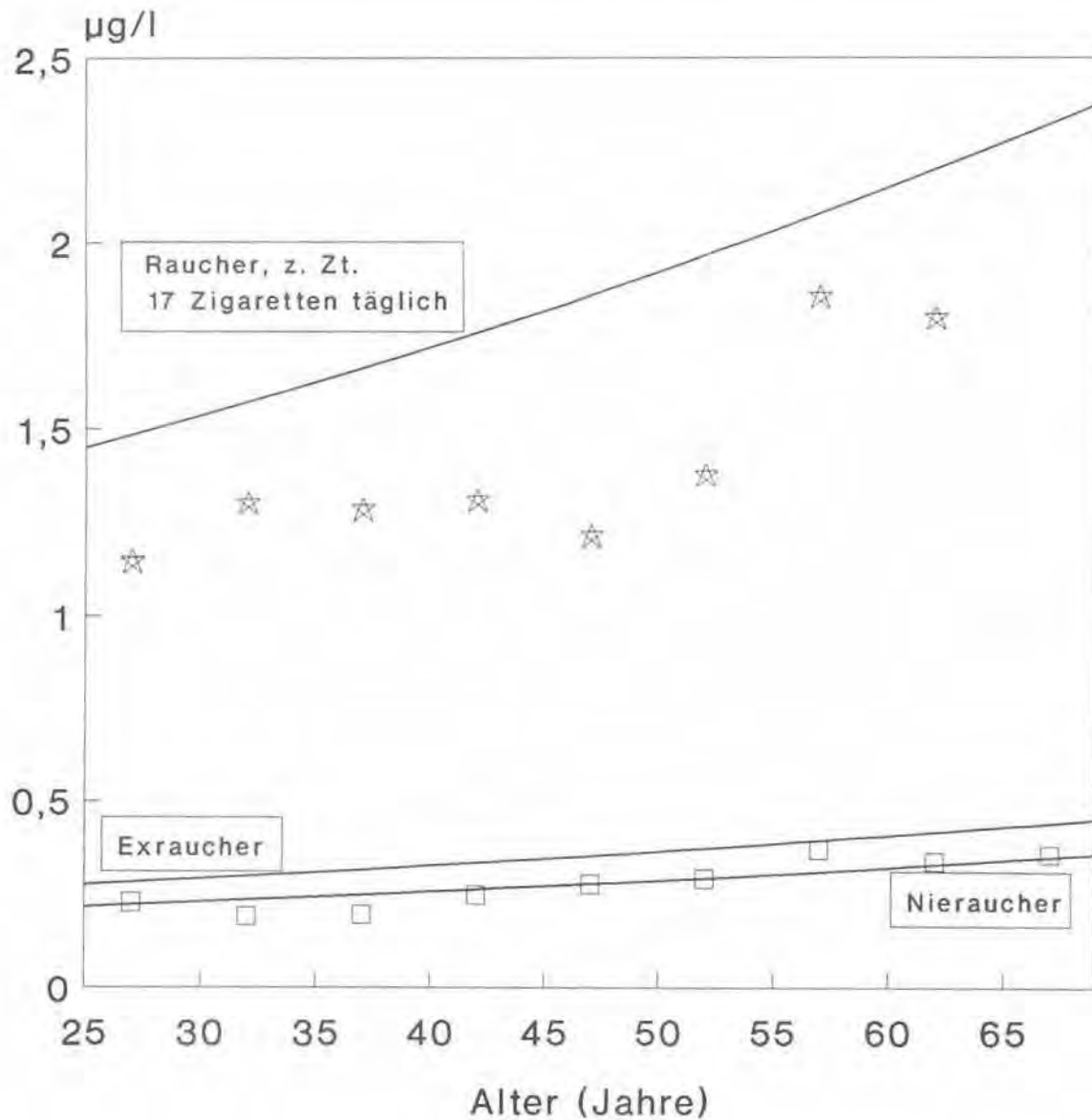
$$0.8211^{LNCRE} = CREAT^{-.1971}$$

(mit CREAT: mg Kreatinin in 100 ml Urin) läßt an der geringen Größe des Exponenten erkennen, daß sich das vorhergesagte Cadmium im Blut relativ wenig verändert, wenn der Kreatinin-Gehalt im Urin variiert. So führt eine Verdoppelung des gemessenen Kreatinin-Gehalts im Urin nur zu einer Verminderung des vorhergesagten Blut-Cadmium-Wertes um etwa 13 % (Abb. 2.4.3).

Den in Abb. 2.4.3 zusätzlich eingetragenen geometrischen Mittelwerten für Raucher und Nichtraucher liegen Intervalle von jeweils 60 mg Kreatinin pro 100 ml Urin zugrunde.

Der Faktor 0.6288^{D3DYNR} zeigt, daß für Personen aus Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik ein um etwa 37 % verminderter Cadmium-Gehalt im Blut im Vergleich zu Personen aus anderen Regionen vorhergesagt wird (s. Abb. 2.4.4). Von den 75 Raumordnungsregionen der alten Bundesrepublik [vgl. BfLR, 1987] sind 18 Regionen dieser Gruppe zuzuordnen (Raumordnungsregionen Emsland, Paderborn, Osthessen, Untermain, Franken, Würzburg, Main-Rhön, Oberpfalz-Nord, Westmittelfranken, Ingolstadt, Regensburg, Donau-Wald, Landshut, München, Allgäu, Oberland, Südoberbayern, Berlin-West).

Abb. 2.4.2: Regressionsfunktionen und geometrische Mittel des Cadmiums im Blut nach Alter und Rauchen

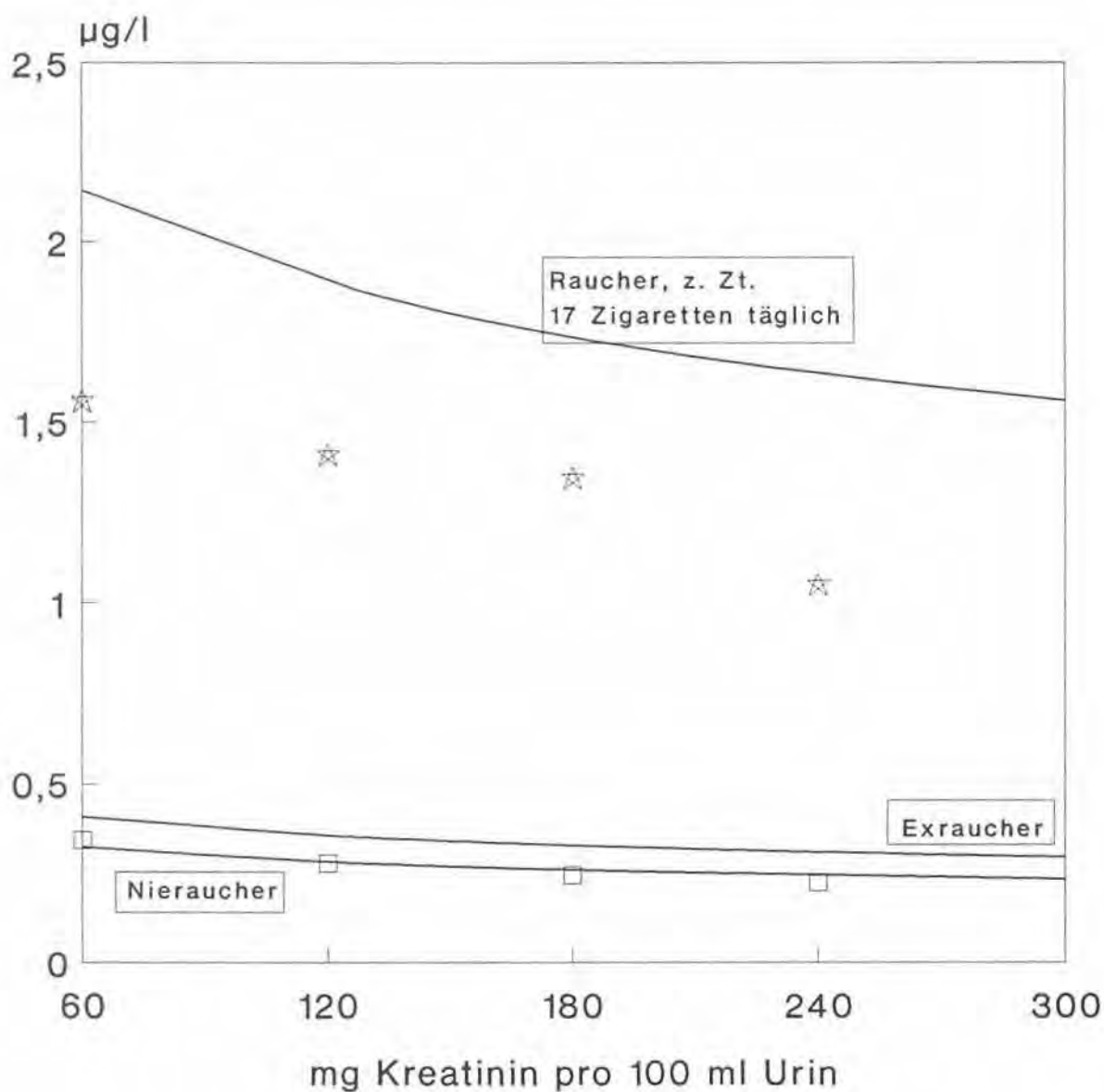


□ Nichtraucher ☆ Raucher

Funktionen gültig für: 140 mg Kreatinin / 100 ml Urin
keine Regionen mit hohem Wachstum
12 Grad Außentemperatur

WaBoLu, 1992

Abb. 2.4.3: Regressionsfunktionen und geometrische Mittel des Cadmiums im Blut nach Urin-Kreatinin und Rauchstatus

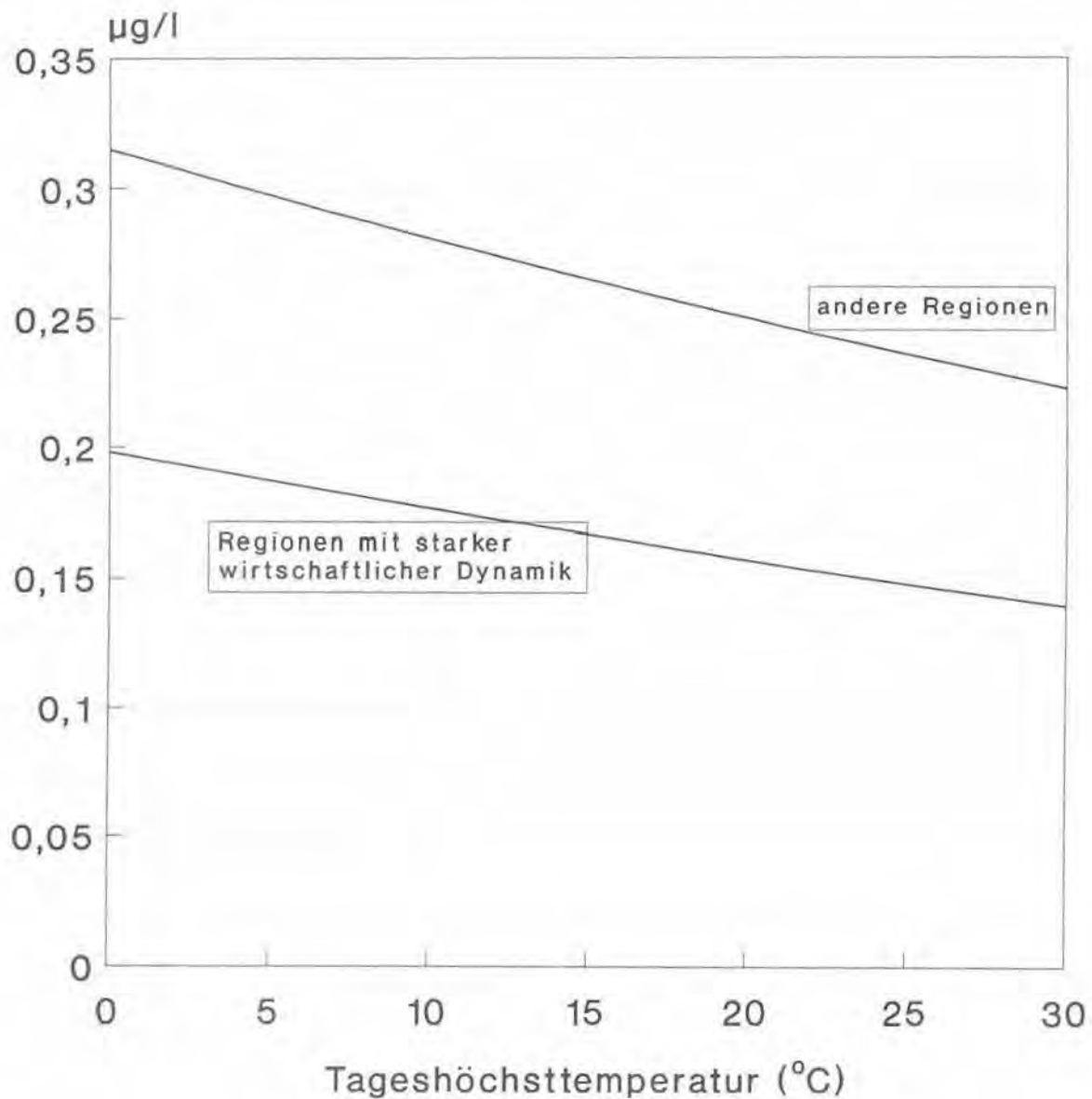


□ Nichtraucher ☆ Raucher

Funktionen gültig für: Alter: 45 Jahre
keine Regionen mit hohem Wachstum
12 Grad Außentemperatur

WaBoLu, 1992

Abb. 2.4.4: Regressionsfunktionen des
Cadmiums im Blut
nach Außentemperatur und Region



gültig für: Nieraucher, 45 Jahre alt
140 mg Kreatinin / 100 ml Urin

WaBoLu, 1992

Ermittelt wurde diese Gruppe im Rahmen einer Cluster-Analyse über Variablen der wirtschaftlichen und infrastrukturellen Dynamik. Die Gruppe zeichnet sich dadurch aus, daß sich die Bruttowertschöpfung (dies ist etwa der regionale Beitrag zum Brutto-sozialprodukt) zwischen 1980 und 1982 im Mittel um mehr als 11 % und die Zahl der Arbeitsplätze zwischen 1983 und 1986 um mehr als 5 % erhöht haben.

Von den 38 Raumordnungsregionen, die in dieser Studie enthalten sind, gehören 11 Regionen mit ca. 31 % der untersuchten Fälle zu dieser Gruppe.

Für jede Erhöhung der Tageshöchsttemperatur um 1° C ist eine Minderung des Cadmium-Gehaltes im Blut von gut 1 % zu kalkulieren (0.9885^{WARM} , Abb. 2.4.4).

2.4.4 Diskussion

2.4.4.1 Rauchen

Der Einfluß des Rauchens auf den Cadmium-Gehalt im Blut ist bekannt [Brockhaus et al., 1983, Elinder et al., 1983, Moreau et al., 1983, Schaller et al., 1984, Ewers et al., 1990, Staessen et al., 1990]. Ursache ist die Cadmium-Belastung des Tabaks, die aus der starken Affinität der Tabakpflanze zu dem im Boden befindlichen Cadmium [WHO, 1979] herrührt. Der Effekt des aktuellen Rauchens geht weit über alle anderen hier festgestellten Zusammenhänge hinaus.

In der vorliegenden Studie erweisen sich mehrere Prädiktoren des aktuellen Rauchens als bedeutsam für die Modellbildung, nämlich der (binäre) Rauchstatus DIRSTAT, die Menge täglich gerauchter Zigaretten SJ4 und auch das Quadrat hiervon, QSJ4. Diese Prädiktoren sind zugleich sehr hoch miteinander korreliert (vgl.

Tab. 2.4.2: $r_{\text{DIRSTAT}, \text{SJ4}} = .78$, $r_{\text{DIRSTAT}, \text{QSJ4}} = .53$, $r_{\text{SJ4}, \text{QSJ4}} = .90$).

Es stellt sich deshalb die Frage, ob nicht einer oder zwei Prädiktoren ausreichend sein würden, und, falls dies nicht der Fall ist, was die spezifischen Beiträge der Prädiktoren zur Aufklärung der Kriteriumsvarianz jeweils sind. Leicht zu erklären ist sicher der spezifische Beitrag des quadratischen Prädiktors QSJ4; er sorgt dafür, daß die Regression bei geringen Zigarettenzahlen pro Tag steil und bei sehr hohen Zigarettenzahlen flach verläuft (vgl. Abb. 2.4.1) und außerdem bei etwa 39 Zigaretten täglich ein Maximum aufweist. Ursachen hierfür könnten sowohl Anpassungsprozesse des Organismus an die Cadmium-Exposition sein als auch nicht erfaßte Zusammenhänge zwischen der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten und der Stärke des Tabaks oder der Inhalationstiefe.

Der quadratische Prädiktor führt zu einer zusätzlichen Varianzaufklärung von etwa einem Prozent (s. Tab. 2.4.4). Dies ist bei insgesamt etwa 40 % der Varianz, die vom Rauchen abhängig ist, nicht sehr viel, aber doch noch etwa doppelt soviel wie beim Extrauchen (s.u.).

Watanabe et al. [1983] haben eine Abflachung des Anstiegs des Blut-Cadmium-Gehaltes oberhalb der Klasse von 20 bis 29 Zigaretten pro Tag festgestellt. Die Autoren führen dies auf abweichendes Rauchverhalten bei großen Zigarettenmengen

zurück. Generell geben Vielraucher häufig an, daß sie einzelne Zigaretten oft ganz oder teilweise verglimmen lassen und kaum daran ziehen. Die Aufnahme von Cadmium wäre dementsprechend pro Zigarette verringert.

Moreau et al. [1983] fanden bei einer Stichprobe der französischen Bevölkerung in der obersten der von ihnen gebildeten Raucherklassen (ab 21 Zigaretten täglich) ebenfalls keine Steigerung des Blut-Cadmium-Spiegels mehr. Sie führen eine beschleunigte Eliminationskinetik für Cadmium, die beim Überschreiten einer bestimmten Expositionsschwelle einsetzt, als mögliche Erklärung an.

Es wäre zu erwarten gewesen, daß die Zahl täglich gerauchter Zigaretten ein deutlich besserer Prädiktor wäre als der Rauchstatus, da die Information über den Rauchstatus ja implizit in der Zigarettenzahl enthalten ist und letztere als spezifische Information noch zusätzliche Angaben über die Rauchmenge enthält. Tatsächlich ist der Rauchstatus als **einzelner** Prädiktor des aktuellen Rauchens aber etwas stärker als die Zigarettenzahl. Fügt man den Rauchstatus als zweiten Prädiktor des aktuellen Rauchens nach der Zigarettenzahl in das Regressionsmodell ein, so erhöht sich die aufgeklärte Kriteriumsvarianz um etwa 6 %, fügt man ihn als dritten Prädiktor nach dem Quadrat der Zigarettenzahl ein, so steigt die aufgeklärte Varianz noch um knapp 2 %. Die Wirkung dieses Prädiktors besteht darin, daß er noch stärker als das quadratische Glied die vorhergesagten Cadmium-Werte für geringe Zigarettenzahlen anhebt und für höhere Zigarettenzahlen etwas nivelliert. Besonders deutlich wird dies an dem sehr steilen Anstieg der Regressionskurven in Abb. 2.4.1 zwischen null und einer Zigarette. Ursache hierfür könnten wiederum Anpassungsprozesse des Organismus in dem Sinne sein, daß Cadmium eliminierende Mechanismen im Körper erst dann aktiv werden, wenn die Exposition eine bestimmte Schwelle überschreitet. Denkbar ist wiederum auch, daß Raucher mit geringem Konsum besonders tief inhalieren. Schließlich ist noch zu erwägen, daß der Rauchstatus einfach valider erfragt sein könnte als die Zigarettenzahl. Es ist z.B. denkbar, daß die Probanden auf die Frage "Rauchen Sie zur Zeit?" noch recht ehrlich geantwortet haben, während sie bei der später folgenden Frage "Wieviel rauchen Sie jetzt gewöhnlich pro Tag?" tendenziell zu geringe Mengen angegeben haben.

Elinder et al. [1983] haben die Wirkung des Rauchens einer Zigarette (pro Tag) auf eine Erhöhung des Blut-Cadmium-Spiegels um etwa $0,1 \mu\text{g/l}$ geschätzt. Anhand der vorliegenden Ergebnisse läßt sich dieser Wert für mittlere Zigarettenzahlen (etwa 10 bis 25 Stück pro Tag) und höhere Altersgruppen bestätigen, für ein Alter von 45 Jahren und mittlere Zigarettenzahlen würde man aufgrund der hier vorliegenden Daten eher eine Erhöhung der Blut-Cadmium-Konzentration um $0,08 \mu\text{g/l}$ pro Zigarette kalkulieren. Hierbei bliebe aber sowohl der starke Effekt von sehr wenigen täglich gerauchten Zigaretten als auch die Abflachung bei hohen Zigarettenzahlen (vgl. Abb. 2.4.1) außer Betracht.

2.4.4.2 Früheres Rauchen

Etwa ein Drittel der Probanden in der Stichprobe raucht zur Zeit, ein weiteres Viertel gibt an, früher geraucht zu haben. Der Prädiktor für früheres Rauchen (D3RSTAT) erhöht die aufgeklärte Varianz im Vergleich zum aktuellen Rauchen nur geringfügig, nämlich ca. um 0,5 %. Gleichwohl ist mit früherem Rauchen eine Erhöhung der Schätzung des Cadmium-Gehaltes im Blut von 26 % verbunden gegenüber Personen, die nie geraucht haben. Andere Autoren haben ebenfalls erhöhte Blut-Cadmium-Werte bei Exrauchern nachweisen können, fanden aber wesentlich stärkere Effekte [z.B. Moreau et al., 1983; etwa + 50 % bei Exrauchern im Vergleich zu Nierauchern, Elinder et al., 1983; etwa + 100 %]. Ewers [1990] berichtet über langfristige Erhöhungen des Blut-Cadmium-Gehaltes bei ehemaligen Rauchern.

Cadmium weist eine starke Tendenz zur Anreicherung im menschlichen Organismus auf. Es wird im ganzen Körper verteilt und dabei insbesondere in Leber und Niere angereichert. Ein gewisser Teil der im Blut zirkulierenden Cadmium-Menge wird mit dem Urin, in geringem Maße auch mit der Gallenflüssigkeit sowie durch Haare, Schweiß und Milch ausgeschieden. Die Zeitspanne, nach deren Ablauf der menschliche Organismus die Hälfte der von ihm absorbierten Cadmium-Menge durch Stoffwechselvorgänge ausgeschieden hat (sog. biologische Halbwertszeit), wird auf 15 bis 30 Jahre geschätzt [Friberg et al., 1986 a, Stoeppler, 1991]. In der Folge bildet sich im Körper ein wachsendes Cadmium-Depot, das bei einem 50-jährigen Nichtraucher auf ca. 15 mg, bei einem gleichaltrigen Raucher auf 30 mg geschätzt wird [Stoeppler, 1984]. Der Effekt des Exrauchens auf den Blut-Cadmium-Gehalt drückt ganz offensichtlich die höhere körperliche Gesamtbelastung aus, die durch das Rauchen entsteht. Es bestätigt sich damit, daß neben dem dominierenden Einfluß der aktuellen Exposition anhand des Cadmium-Gehalts im Blut auch die körperliche Gesamtbelastung bzw. langfristige Effekte [Friberg et al., 1986 b] sichtbar werden können. Der Effekt des Exrauchens wird im übrigen an der Rohwertkorrelation mit dem Cadmium im Blut nur verzerrt und mit umgekehrtem Vorzeichen sichtbar ($r = -.18$), was auf die gemeinsame statistische Analyse von Rauchern, Nierauchern und Exrauchern und die Eigenart der Variablencodierung zurückzuführen ist. Erst die zusätzliche Berücksichtigung des Rauchstatus D1RSTAT macht den Effekt z.B. anhand der Partialkorrelation ($r = .10$) von Exrauchen und Cadmium sichtbar (vgl. Tab. 2.4.3).

2.4.4.3 Alter

Wie beim früheren Rauchen ist auch beim Alter der Zusammenhang mit dem Cadmium-Gehalt im Blut an der Rohwertkorrelation nicht sichtbar ($r_{\text{LNCDB,ALTER}} = .02$). Auch hier wird der Effekt erst an der Partialkorrelation ($r = .13$, Tab. 2.4.3) deutlich. Ursache für diese Verdeckung ist vor allem der Zusammenhang zwischen

Alter und Rauchen ($r_{\text{ALTER,DIRSTAT}} = -0.20$, Tab. 2.4.2). Durch die Abnahme des Raucheranteils mit steigendem Alter ergibt sich tendenziell eine negativ korrelierende Komponente zwischen Alter und Cadmium im Blut, die den Cadmium-Anstieg von etwa 1 % für jedes Lebensjahr in der Gesamtkorrelation überdeckt. Dies ist wiederum ein Hinweis auf den Einfluß der körperlichen Gesamtbelastung auf den Cadmium-Gehalt im Blut. Wird das Alter nach dem Rauchen als zusätzlicher Prädiktor in die Regressionsgleichung aufgenommen, so steigt die Varianzaufklärung um etwa 2 % (Tab. 2.4.4). Die Varianzkomponente $\beta \cdot r$ für das Alter ist dagegen zwangsläufig sehr niedrig, weil die Korrelation zwischen Alter und dem Kriterium fast Null ist.

In verschiedenen Arbeiten [Kowal et al., 1979, Moreau et al., 1983, Schaller et al., 1984, Römer et al., 1988] konnte kein Altersgang des Cadmiums im Blut nachgewiesen werden, wobei allerdings nicht immer zu erkennen ist, wie gut das Rauchen kontrolliert wurde. Einige Arbeiten, in denen Nichtraucher (ausschließlich oder separat) untersucht wurden, zeigen Alterseffekte [Elinder et al., 1983, Watanabe et al., 1983, Ewers, 1990].

2.4.4.4 Kreatinin im Urin

Der Verwendung der Kreatininkonzentration im Urin in zahlreichen epidemiologischen Studien liegt zum Teil die Vorstellung zugrunde, daß das Kreatinin intra- und interindividuell gleichförmig über die Niere ausgeschieden wird, und daß damit der Kreatiningehalt einer Urinprobe geeignet ist, die der Probe zugrunde liegende Filtrationszeit implizit zu messen. Auf diese Weise würde die Verwendung von Morgen- und Spontanurinproben möglich, wo keine 24-Stunden-Urinproben gesammelt werden können (vgl. auch Abschnitt 2.6).

Diese Vorstellung geht auf Folin [1909, zitiert nach Chattaway, 1969] zurück, der von einer intraindividuellen Konstanz der Kreatininausscheidung bei fleischloser Ernährung gesprochen hat. Tatsächlich variiert die Kreatinin-Ausscheidung sowohl interindividuell als auch intraindividuell deutlich, u.a. mit dem Alter, der Muskelmasse, der Ernährung und der Tageszeit. Die Möglichkeit, anhand der Kreatinin-Ausscheidung die Vollständigkeit von 24-Stunden-Sammelurinen zu prüfen, ist daher auch lange widerlegt [Chattaway, 1969, Paterson, 1967, Edwards et al., 1969, Bolm-Audorff et al., 1986]. Andererseits wird die absolute Kreatininmenge einer Urinprobe auch eine zeitabhängige Varianzkomponente aufweisen, so daß die Variable "Kreatiningehalt im Urin" in statistischen Analysen durchaus ein brauchbarer Indikator für die Konzentration des Urins sein kann.

Der hier vorgefundene Zusammenhang zwischen dem Kreatiningehalt des Urins und dem Cadmium-Gehalt des Blutes läßt sich im Sinne einer Indikatorfunktion für die Urinkonzentration nicht sinnvoll interpretieren; es wäre dann nämlich der Cadmium-Gehalt im Blut umso höher, je stärker der Urin verdünnt ist. Zu erwarten wäre aber eher, daß der Cadmium-Gehalt im Blut um so geringer ist, je mehr Wasser ausge-

schieden wird, weil die ausgeschiedene Cadmium-Menge mit dem Volumen des Urins eher etwas ansteigt [vgl. Alessio, 1983].

Auch die Abhängigkeit der Kreatinin-Ausscheidung vom Lebensalter kann nicht die Ursache des Effektes sein, weil das Lebensalter selbst schon als Prädiktor im Vorhersagemodell enthalten ist. An Hand der Daten läßt sich auch keine nachhaltige Unterstützung dafür finden, daß der hier vorliegende Effekt mit den Abhängigkeiten der Kreatinin-Ausscheidung von der Muskelmasse oder der Ernährung zu tun hätte.

Eine konsistente Interpretation des Effektes ist möglich, wenn man den Kreatiningehalt des Urins als Indikator der glomerulären Filtrationsleistung der Nieren deutet: Aus Kreatinin im Urin, Kreatinin im Serum, dem Urinvolumen und dem der Urinprobe zugrundeliegenden Zeitintervall läßt sich eine "Kreatinin-Clearance" schätzen, die angibt, wieviel Blutplasma pro Minute durch die Glomeruli der Nieren filtriert wird. Leider ist aber die Berechnung einer Kreatinin-Clearance mit den Daten der vorliegenden Studie nicht möglich, weil aufgrund der Morgenurin-Probe weder das Urinvolumen noch das zugehörige Zeitintervall bekannt sind.

Könnte man das Urinvolumen und das zugehörige Zeitintervall oder doch mindestens den Quotienten beider Größen als konstant annehmen, so wäre die Variable "Kreatinin im Urin" ein starker Indikator der Nierenleistung. Eine gewisse Varianzreduktion der Urinkonzentration ist sicherlich dadurch erreicht worden, daß die Zeitpunkte der Probenahmen nicht über den gesamten Tag variieren.

Soweit der Kreatiningehalt des Urins als Indikator der glomerulären Nierenleistung gelten kann, ergäbe sich also aus dem vorliegenden Effekt, daß der Cadmium-Gehalt des Blutes um so geringer ist, je stärker die glomeruläre Nierenleistung ist. Eine Abhängigkeit des Cadmium-Blutgehaltes von der Nierenfiltration ist mit den derzeitigen Vorstellungen über den Cd-Transport im menschlichen Körper ohne weiteres vereinbar (vgl. z.B. Ohnsorge [1985], Szadkowski [1981]). Staessen et al. [1992] berichten über einen entsprechenden Zusammenhang zwischen der Kreatinin-Clearance und dem Blutbleispiegel.

Verschiedene Autoren [Elinder et al., 1983, Watanabe, 1983, Ewers, 1990, Staessen, 1990] berichten über erhöhte Cadmium-Werte im Blut von Frauen, während andere Arbeiten [Kowal et al., 1979, Brockhaus, 1983, Schaller, 1984, Römer, 1988] keinen **Geschlechts-Effekt** nachweisen konnten. Da Kreatinin im Urin deutlich mit dem Geschlecht korreliert ist, enthält der Prädiktor "Kreatinin im Urin" implizit auch einen Geschlechtseffekt. Legt man die geometrischen Mittelwerte dieser Studie für die Geschlechter zugrunde (Männer: 155 mg / 100 ml, Frauen: 123 mg Kreatinin / 100 ml Urin; vgl. Krause et al. [1989 a]), so ergibt sich für Frauen ein um 4,7 % höher geschätzter Blut-Cadmium-Wert als für Männer. In der vorliegenden Studie ist das Geschlecht für das Cadmium im Blut nur solange ein wesentlicher Prädiktor, wie das

Kreatinin im Urin nicht berücksichtigt wird. Wird Kreatinin im Urin aber in die Regression aufgenommen, so ist das Geschlecht redundant.

2.4.4.5 Regionale Effekte

Für ältere Frauen konnten Ewers et al. [1985] einen Zusammenhang zwischen der Cadmium-Belastung der Region und den Blut-Cadmiumgehalten ihrer Bewohner belegen. Für allgemeinere räumliche Merkmale, wie etwa die Stadt-Land-Gliederung, konnten dagegen bisher keine Zusammenhänge mit dem Cadmium-Gehalt im Blut nachgewiesen werden [z.B. Brockhaus, 1983, Römer, 1988, Ewers, 1990]. Aus Immissionsmessungen des Cadmium-Gehaltes im Schwebstaub wird erkennbar, daß weniger großräumige Aggregationen als vielmehr lokale Emittenten für die räumliche Variation der Cadmium-Belastung entscheidend sind [Landesanstalt für Immissionsschutz Nordrhein-Westfalen, 1992].

Bei den Daten dieser Studie kann durch die Erhebungsgebiete, aus denen die Probanden stammen, etwa ein Fünftel der gesamten gemessenen Varianz des Cadmiums im Blut aufgeklärt werden (vgl. Tab. 1.3), womit allerdings nur räumliche Unterschiede an sich belegt sind, aber noch keine systematische Zusammenhangsstruktur deutlich wird.

Der Prädiktor D3DYNR ist geeignet, einen Beitrag zum Verständnis dieser räumlichen Effekte zu leisten. Er klärt etwa 4 % der Gesamtvarianz und damit etwa ein Fünftel der räumlich bedingten Varianz des Kriteriums auf. Die Variable D3DYNR erhöht als achter in die Regression aufgenommener Prädiktor die Varianzaufklärung des Kriteriums um 4,2 % (vgl. Tab. 2.4.4). In der gegebenen Prädiktorreihenfolge leistet sie nach dem Rauchstatus damit den zweithöchsten zusätzlichen Varianzbeitrag. Die Bedeutung dieser Variablen ist also erheblich.

In Regionen, in denen die Bruttowertschöpfung (1980 - 1982) besonders hoch war und auch die Arbeitsmarktentwicklung (1983 - 1986) besonders positiv war, wird im Vergleich zu anderen Regionen ein um 37 % geringerer Blut-Cadmium-Gehalt geschätzt (s. Abb. 2.4.4). Die positive Arbeitsmarktentwicklung betrifft dabei keineswegs nur den tertiären Sektor, sondern gilt ebenso für das produzierende Gewerbe.

Die unterschiedlichen Bezugsjahre der beiden ökonomischen Variablen sind allein auf die Verfügbarkeit der Angaben zurückzuführen.

Es könnte sein, daß dort, wo besonders viel investiert wurde (Arbeitsplatzentwicklung) oder in jüngerer Vergangenheit schon besonders viel investiert worden war (Entwicklung der Bruttowertschöpfung), bezüglich der Schadstoff-Freisetzung besonders saubere Arbeitsplätze und besonders saubere Produktionsanlagen verfügbar sind, die sowohl die Arbeitnehmer als auch die Region insgesamt wenig belasten. Das Resultat zeigt sich in verminderter Blut-Cadmium-Belastung bei den Probanden aus den entsprechenden Regionen.

Die vorstehende Interpretation ist in verschiedenen Hinsichten zu relativieren. Die wirtschaftliche Dynamik der Region zeigt sich nämlich nicht nur in bezug auf den Blut-Cadmium-Gehalt als bedeutsamer und günstiger Faktor. Ein vergleichbarer Effekt ist auch in bezug auf den Cadmium-Gehalt im Urin (vgl. Abschnitt 2.5) und darüber hinaus auch beim Blutdruck und beim Kreatinin-Gehalt im Serum feststellbar. Durchgängig zeigen sich dabei in den wirtschaftlich dynamischen Regionen die (im medizinischen Sinne) günstigeren Werte.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß all diese Effekte durch einen hohen technischen Standard der Arbeitsplätze und der Produktionsanlagen hervorgerufen werden. Denkbar wäre aber auch, daß sich die Wirtschaft dort dynamisch entwickelt, wo besonders vitale Arbeitskraft-Reserven verfügbar sind.

Möglich ist es aber auch, daß die Zusammenhänge zwischen der wirtschaftlichen Dynamik und den genannten Kriterien durch unbekannte räumliche Faktoren konfundiert sind. Hierbei ist zu beachten, daß zwar einige der Regionen mit hoher wirtschaftlicher Dynamik in Norddeutschland liegen (Berlin-West, Paderborn und Emsland), die große Mehrzahl dieser Regionen aber in zwei Anhäufungen im süddeutschen Raum liegt: Die eine Anhäufung umfaßt das südliche und östliche Bayern einschließlich des Münchener Raumes, die andere enthält die westlichen fränkischen und südliche hessische Regionen mit Würzburg im Zentrum.

Diese räumlichen Häufungen lassen es als möglich erscheinen, daß noch andere räumliche Faktoren für die genannten Zusammenhänge ursächlich sind. Es ist aber nicht gelungen, solche konfundierenden räumlichen Faktoren mit dem vorliegenden Datenmaterial zu isolieren. Lediglich die Trinkwasser-Härte ist geeignet, die Effekte der Variablen D3DYNR etwas zu reduzieren.

Bezüglich des Nachweises räumlicher Einflußfaktoren haben die statistischen Analysen des Cadmiums im Blut weiterhin gezeigt, daß einfachere räumliche Konzepte, die etwa Stadt-Land-Unterschiede postulieren oder einen Zusammenhang der Cadmium-Belastung mit der Stärke metallverarbeitender Industrie vermuten, höchstwahrscheinlich zu einfach sind. In den Städten, besonders in den Großstädten, liegen inzwischen sehr hohe Anteile der Arbeitsplätze im Dienstleistungsbereich, der bezüglich direkter Schwermetall-Emissionen unkritisch ist. Bezüglich der Auswirkungen einzelner Industriezweige auf die Schadstoff-Emission deutet sich an, daß nicht die Industriezweige allein, sondern eher die in der Region vorhandenen Betriebsgrößen und die allgemeinen Strukturmerkmale der Region, vielleicht in Kombination mit einzelnen Industriezweigen, relevant für die Cadmium-Belastung der Bevölkerung sein könnten.

2.4.4.6 Außentemperatur

Die Außentemperatur (genauer: die mittlere Tageshöchsttemperatur am Ort während des Untersuchungszeitraumes) hängt ebenfalls mit dem Blut-Cadmium-Gehalt zusammen. Der Effekt korrespondiert mit dem deutlichen Jahresgang der Cadmium-Immissionskonzentrationen, der im Winter hohe und im Sommer niedrige Werte aufweist: "Die Schwermetalle Arsen und Cadmium weisen die stärksten Unterschiede zwischen den höchsten Konzentrationen im Winter und den niedrigsten im Sommer auf, ihre Jahresgänge sind dem des SO_2 am ähnlichsten" [Niedersächsisches Umweltministerium, 1992]. Die Variation des Cadmium-Gehaltes im Blut ist somit von der Variation der Exposition im Jahresverlauf abhängig.

Zu beachten ist eine mögliche Konfundierung des Zusammenhangs durch räumliche Effekte, die vor allem deshalb nicht auszuschließen ist, weil die Terminpläne für die Untersuchungen in den Erhebungsgebieten nach logistischen Gesichtspunkten aufgestellt wurden. Obwohl zwei Untersuchergruppen zeitparallel durch Nord- bzw. durch Süddeutschland gereist sind, konnten gewisse Zusammenhänge zwischen der Jahreszeit und räumlichen Merkmalen nicht vermieden werden.

Aus dem letztgenannten Grund ist die Temperaturvariable WARM auch mit dem räumlichen Prädiktor D3DYNR deutlich korreliert (vgl. Tab. 2.4.2; $r = .50$). Wird der gemeinsame Varianzanteil der Variablen WARM und D3DYNR allein dem Prädiktor WARM zu geschlagen, so reduziert sich die zusätzliche Varianzaufklärung von D3DYNR von 4,2 % auf 2,2%. Der räumliche Prädiktor behält damit seinen eigenständigen Beitrag.

Wegen der Zusammenhänge zwischen Untersuchungszeitpunkt und nicht erfaßten räumlichen Merkmalen kann der hier festgestellte Effekt sowohl über- als auch unterschätzt sein. Watanabe et al. [1983] haben in Japan keinen saisonalen Effekt feststellen können.

2.4.5 Stabilitätsprüfungen

2.4.5.1 Kreuzvalidierung

Die Gesamtstichprobe wurde nach einem Quasi-Zufalls-Kriterium in zwei Teilstichproben zerlegt. In Teilstichprobe 1 wurde mit den oben genannten Prädiktoren eine Varianzaufklärung von 50,1 % erzielt, in Teilstichprobe 2 eine Aufklärung von 45,0 %. Beide Teilstichproben bestanden aus je 1117 Fällen. Die β -Gewichte der Prädiktoren waren in beiden Teilstichproben durchgängig signifikant von Null verschieden.

Die ermittelten Partialregressionskoeffizienten wurden zur Prädiktion des Kriteriums in der jeweils anderen Teilstichprobe eingesetzt und die mit diesem Verfahren erzielbare Varianzaufklärung bestimmt. In Teilstichprobe 1 betrug der mit Hilfe der Koeffizienten aus Teilstichprobe 2 zurückgerechnete Varianzanteil $R^2_{1|2} = .488$, für Teilstichprobe 2 lautete der entsprechende Wert $R^2_{2|1} = .438$.

Der Verlust an Varianzaufklärung durch die Kreuzvalidierung liegt also nur bei 1,3 % bzw. bei 1,2 %. Die Stabilität des Modells ist sehr gut.

2.4.5.2 Stabilität nach Regionen

In einer zweiten Stabilitätsprüfung wurden zwei Teilstichproben nach geraden und ungeraden Nummern der Raumordnungsregionen gebildet (vgl. Abschnitt 1.13.2). Für die Teilstichprobe u der ungeraden Nummern wurde für die oben ausgewählten Prädiktoren $R^2_u = .411$ ($n_u = 1106$) errechnet und für die Teilstichprobe g der geraden Nummern $R^2_g = .530$ ($n_g = 1128$). Alle Prädiktoren wiesen signifikant von Null verschiedene β -Gewichte auf. Die geringere Varianzaufklärung in Teilstichprobe u war recht gleichmäßig auf geringere Korrelationen und kleinere β -Gewichte aller Prädiktoren verteilt, der räumliche Prädiktor D3DYNR war hiervon kaum stärker betroffen als die anderen Prädiktoren.

Die ermittelten Partialregressionskoeffizienten wurden wieder in die jeweils andere Stichprobe eingesetzt. Es ergaben sich zurückgerechnete Kennwerte $R^2_{u|g} = .409$ bzw. $R^2_{g|u} = .528$, also äußerst kleine Informationsverluste. Die regionale Stabilität des Modells ist damit ebenfalls sehr gut.

2.4.5.3 Geschlechts-Spezifität

Bildet man zwei Teilstichproben M und F aus Männern und Frauen, so ergeben sich mit dem oben dargestellten Prädiktorsatz $R^2_M = .525$ ($n_M = 1156$) und $R^2_F = .409$ ($n_F = 1078$). Alle Standardpartialregressionskoeffizienten bleiben signifikant von Null verschieden. Die Unterschiede in der Varianzaufklärung zwischen beiden Teilstichproben sind vor allem auf die unterschiedlichen Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückzuführen. Bei den Frauen ist der Anteil der Raucher und die Menge der gerauchten Zigaretten geringer, auch der Anteil der Ex-Raucher ist deutlich kleiner. Auf der anderen Seite wird das Alter bei den Frauen zu einem wesentlich besseren Prädiktor als bei den Männern, wenngleich es bei beiden Geschlechtern signifikant bleibt.

Trotz der erheblichen Unterschiede in den Mittelwerten und den Varianzen der Rauch-Prädiktoren bei beiden Geschlechtern funktioniert auch hier die Vorhersage des Kriteriums mit den Partialregressionskoeffizienten der jeweils anderen Stichprobe noch recht gut. Für die Männer beträgt der zurückgerechnete Wert $R^2_{M|F} = .506$ und

für die Frauen $R^2_{F|M} = .390$. Mit einem Verlust von jeweils ca. 2 % der aufgeklärten Varianz ist die Modellstabilität nach Geschlechtern recht hoch.

Verbessert man die Modelle für die nach Geschlechtern gebildeten Teilstichproben durch die weiteren verfügbaren Prädiktoren, so ist für die Männer vorteilhafterweise das Alter durch die Zahl der Lebensjahre zu ersetzen, während derer der Proband geraucht hat (auch für Ex-Raucher; für Nieraucher ist die Variable gleich Null), und zusätzlich das Thiozyanat als Prädiktor mit aufzunehmen.

Die aufgeklärte Varianz steigt dann für die Teilstichprobe der Männer auf $R^2 = .540$ (FG: 9, 1141, $p = .0000$).

Die Ergebnisse machen noch einmal die herausragende Bedeutung des Rauchens, aber auch die langfristig bedingte Varianzkomponente des Cadmium-Gehaltes im Blut deutlich. Bei den Männern liegt der Raucheranteil mit 45 % so hoch, daß nunmehr eine vierte Variable aktuellen Rauchens, nämlich das Thiozyanat, Eingang in die Regressionsgleichung findet. Thiozyanat ist u.a. auch ein Abbauprodukt der im Tabakrauch vorkommenden Zyanid-Verbindungen, das in dieser Teilstichprobe vielleicht gut geeignet sein könnte, nicht erfaßte Rauchmerkmale wie z.B. das Inhalationsverhalten abzubilden oder das auch fehlerhafte Angaben über die täglich gerauchten Zigarettenmengen indirekt korrigieren könnte. In der Analyse der Gesamtstichprobe ist Thiozyanat dagegen ein deutlich schwächerer Prädiktor, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß er bei den Nichtrauchern vor allem mit der Schwefeldioxid-Belastung der Außenluft [Heinrich et al., 1991] und Ernährungsgewohnheiten zusammenhängen dürfte.

Bei den Männern liegt der Anteil ehemaliger Raucher bei 34 %, so daß insgesamt nur 11 % der Männer angeben, nie geraucht zu haben. Dagegen bezeichnen sich immerhin 56 % der Frauen als Nieraucher. Bei diesen Relationen ist es nicht erstaunlich, daß für die Männer nicht mehr das Lebensalter, sondern die Rauchdauer der wesentlichere Faktor für das Cadmium im Blut ist. Rauchdauer und Lebensalter sind aber deutlich korreliert und beziehen sich beide auf die langfristig bedingte Varianzkomponente des Blut-Cadmium-Gehaltes.

2.4.5.4 Differenzierung nach Raucherstatus

In einem weiteren Schritt wurde geprüft, wie sich die Aufteilung der Gesamtstichprobe nach Rauchern und Nichtrauchern auswirkt. Wegen des Ausfalls der rauchabhängigen Prädiktoren (D1RSTAT, SJ4, QSJ4) mußte bei den Nichtrauchern damit gerechnet werden, daß etwa 40 % der aufgeklärten Varianz (vgl. Tab. 2.4.4) verlorengehen würden und somit eine Aufklärung um 10 % zu erwarten war. Die aufgeklärten Varianzen lagen aber bei $R^2_N = .164$ für die Nichtraucher und bei $R^2_R = .261$ für die Raucher. Bis auf die wegen des Stichprobenkriteriums notwendigerweise entfallenden

Prädiktoren blieben alle Prädiktoren des Modells der Gesamtstichprobe auch in diesen beiden Teilstichproben signifikant. Eine Kreuzvalidierung ist wegen der unterschiedlichen Prädiktoren-Sätze nicht sinnvoll.

Zusätzlich zur Stabilitätsprüfung wurde für die Teilstichproben der Nichtraucher und der Raucher geprüft, ob mit den vorhandenen Prädiktoren eine weitere Verbesserung der Vorhersagemodelle gegenüber dem Modell für die Gesamtstichprobe möglich war. Bei den Nichtrauchern führte dies zu einer Verbesserung der Varianzaufklärung auf $R^2_N = .201$ (7 und 1333 Freiheitsgrade, $p = .0000$, $n_N = 1341$). Die sieben Prädiktoren dieses Modells enthalten nach wie vor die Variablen ALTER, D3DYNR und WARM, jedoch mit stärkeren Korrelationen mit dem Kriterium als sie die Gesamtstichprobe zeigt (s. Tab. 2.4.6). Statt des Ex-Rauchens (D3RSTAT) ist nun aber die Variable NICHTR im Modell enthalten. NICHTR gibt die Anzahl der Jahre an, seit denen der Proband nicht mehr raucht. Für Nieraucher ist diese Variable gleich dem Alter. Der Logarithmus des Kreatiningehaltes im Urin ist durch das Geschlecht (Variable SEX, Männer = 0, Frauen = 1) ersetzt. Zusätzlich aufgenommene Prädiktoren sind die Variablen CDSPON (Cadmium-Gehalt des Trinkwassers, Spontanprobe, in $\mu\text{g/l}$) und PBLAST (Bleibelastung am Arbeitsplatz (nein = 1, etwas = 2, deutlich = 3, stark = 4)). Die Tabellen 2.4.5 bis 2.4.7 enthalten die Kennwerte der Regressionsanalyse für die Unterstichprobe der Nichtraucher.

Tab. 2.4.5: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen (Nichtraucher)

	AM	s		AM	s
LNCD8	-1.357	1.038	SEX	.522	.500
ALTER	46.264	12.123	PBLAST	1.163	.426
D3DYNR	.346	.476	CDSPON	.259	.303
WARM	12.070	8.468			
NICHTR	31.947	20.225	Anzahl der Fälle =	1341	

Tab. 2.4.6: Interkorrelationen der Variablen (Nichtraucher)

	LNCD8	ALTER	D3DYNR	WARM	NICHTR	SEX	PBLAST	CDSPON
LNCD8	1.000	.223	-.339	-.241	-.051	.056	.077	.077
ALTER	.223	1.000	-.101	-.084	.408	-.009	.043	.000
D3DYNR	-.339	-.101	1.000	.516	-.023	-.054	.012	.018
WARM	-.241	-.084	.516	1.000	-.008	.007	.005	-.071
NICHTR	-.051	.408	-.023	-.008	1.000	.316	-.120	.017
SEX	.056	-.009	-.054	.007	.316	1.000	-.310	.000
PBLAST	.077	.043	.012	.005	-.120	-.310	1.000	.025
CDSPON	.077	.000	.018	-.071	.017	.000	.025	1.000

Tab. 2.4.7: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Blut (Nichtraucher)

Ab. 2.4.7: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Blut (Nichtraucher)

Multiples R	.44856	<u>Varianzanalyse</u>			
R ²	.20121		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.19701	Regression	7	290.49498	41.49928
Standardfehler	.93015	Residuen	1333	1153.27186	.86517
		F =	47.96661	Signif F =	.0000

Variable	B	SE B	95% Confdnce Intrvl B		Beta	Correl	Partial	T	Sig T
CDSPON	.266538	.084381	.101005	.432071	.077728	.076826	.086195	3.159	.0016
ALTER	.023041	.002345	.018441	.027641	.269115	.223411	.259892	9.826	.0000
SEX	.279242	.056649	.168111	.390372	.134430	.056355	.133799	4.929	.0000
WARM	-.009299	.003525	-.016213	-.002385	-.075864	-.241431	-.072077	-2.638	.0084
PBLAST	.206710	.062881	.083352	.330067	.084845	.077253	.089675	3.287	.0010
NICHTR	-.010327	.001472	-.013215	-.007440	-.201223	-.051268	-.188709	-7.016	.0000
D3DYNR	-.594068	.062790	-.717246	-.470891	-.272353	-.339077	-.250853	-9.461	.0000
(Constant)	-2.230389	.139105	-2.503278	-1.957500				-16.034	.0000

Die Analyse der Nichtraucher gibt einige neue Hinweise auf Zusammenhänge mit dem Cadmium im Blut, die bisher unter dem überragenden Einfluß des Rauchens verdeckt blieben. So werden jetzt berufliche Einflüsse (PBLAST, Bleibelastung am Arbeitsplatz) und Einflüsse der Ernährung (CDSPON, Cadmium-Gehalt des Trinkwassers) erkennbar. Beide Prädiktoren sind sehr signifikant, aber von bescheidener Bedeutung; sie tragen jeweils etwa 0,6 % zur Aufklärung von insgesamt 20 % der Kriteriumsvarianz bei. Dem gegenüber steht in dieser Analyse ein Varianzbeitrag etwa des räumlichen Prädiktors D3DYNR von mehr als 9 % oder des Alters von etwa 6 %. Für jede Erhöhung des Cadmium-Gehaltes im Trinkwasser (Spontanprobe) um 0,1 µg/l wird übrigens bei Nichtrauchern eine Erhöhung des Blut-Cadmium-Gehaltes um 2,7 % geschätzt. Würde man den Cadmium-Gehalt im Trinkwasser für 50 % der Bevölkerung unter die Nachweisgrenze senken können (derzeit liegen dort nur 15 %, vgl. Krause et al., 1991 b), so ergäben sich bei einem 50. Perzentil von 0,2 µg/l (Krause et al., 1991 b) geschätzte Minderungen zwischen 0 % und 5 % des derzeitigen Blut-Cadmium-Gehaltes von Nichtrauchern. Würde man den Cadmium-Gehalt im Trinkwasser sogar für 98 % der Bevölkerung unter die Nachweisgrenze senken können, so ergäben sich bei einem 98. Perzentil von 1,1 µg/l (Krause et al., 1991 b) geschätzte Minderungen zwischen 0 % und 25 % des derzeitigen Blut-Cadmium-Gehaltes von Nichtrauchern.

Der Cadmium-Gehalt in der Trinkwasser-Stagnationsprobe ist im Mittel höher als der der Spontanprobe (vgl. Tab. 2.1), die Prädiktion in bezug auf den Blut-Cadmium-Gehalt aber schwächer. Dies entspricht insofern den Erwartungen, als die Spontanprobe ja entsprechend den Verbrauchsgewohnheiten der Probanden entnommen wurde, während die Stagnationsprobe ohne Rücksichten auf solche Gewohnheiten gewonnen wurde.

Die Bleibelastung am Arbeitsplatz wurde aufgrund der verfügbaren Fragebogen-Daten von einem Arbeitsmediziner eingeschätzt. Es gibt auch eine eingeschätzte Cadmium-Belastung am Arbeitsplatz, die mit der Bleibelastung zu .78 korreliert, als Prädiktor aber schlechter geeignet ist. Es könnte sein, daß Belastungs-Einschätzungen des Arbeitsplatzes so wenig valide sind, daß PBLAST hier eher als allgemeiner Indikator der Belastung mit Schwermetallen am Arbeitsplatz zu interpretieren ist und nicht so sehr elementspezifisch. Denkbar ist aber auch, daß die Einschätzung durchaus valide ist und eine Wechselwirkung zwischen der Bleibelastung und dem Blut-Cadmiumgehalt existiert.

Der Austausch des Prädiktors für Extrauchen (D3RSTAT) gegen die Angabe, seit wievielen Jahren die Probanden nicht (mehr) rauchen (NICHTR), liefert einen Hinweis darauf, daß ein durch die langfristigen Effekte des Rauchens erhöhter Cadmium-Blut-Spiegel mit der Zeit auch wieder reduziert werden kann, wenn das Rauchen eingestellt wird. Jedenfalls wird ein umso geringerer Cadmium-Gehalt im Blut vorhergesagt, je länger die Probanden nicht mehr rauchen, und zwar wird die Minderung auf gut 1 % pro Jahr geschätzt.

Der erhebliche Unterschied zwischen Rauchern und ehemaligen Rauchern (s. Abb. 2.4.2 und 2.4.3) bezüglich des Blut-Cadmium-Spiegels ist wahrscheinlich verantwortlich dafür, daß der Prädiktor in der Analyse der Gesamtstichprobe nicht von Vorteil für die Prädiktion ist, weil er bei Einbeziehung der Raucher (mit NICHTR = 0) stark nichtlinear in bezug auf Blut-Cadmium sein dürfte.

Für die Raucher ergibt sich ein Modell mit sieben Prädiktoren ($R^2_R = .305$, FG: 7, 745, $p = .0000$, $n_R = 753$), das nach wie vor die Prädiktoren SJ4, QSJ4, D3DYNR, ALTER, LNCRE und WARM enthält. Die Prädiktoren D1RSTAT und D3RSTAT mußten wegen der Auswahl der Teilstichprobe entfallen. Zusätzlich aufgenommen ist der Prädiktor THIO, der Thiozyanatgehalt im Serum (in $\mu\text{mol/l}$). Die Stärke des Prädiktors Thiozyanat dürfte - wie schon bei der Teilstichprobe der Männer - darauf zurückzuführen sein, daß es bei den Rauchern dominant durch die Cyanid-Aufnahme mit dem Tabakrauch determiniert wird, während bei Nichtrauchern vor allem Ernährungsgewohnheiten eine Rolle spielen. Thiozyanat könnte gut geeignet sein, nicht erfaßte Rauchmerkmale wie z.B. das Inhalationsverhalten abzubilden oder auch feh-

lerhafte Mengenangaben indirekt zu korrigieren. Die Tab. 2.4.8 bis 2.4.10 enthalten die Kennwerte der Regressionsanalyse für die Unterstichprobe der Raucher.

Tab. 2.4.8: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen (Raucher)

	AM	s		AM	s
LNCDB	.270	1.024	D3DYNR	.303	.460
SJ4	16.643	10.871	WARM	11.095	8.259
QSJ4	395.009	517.210	THIO	126.940	46.627
ALTER	41.566	11.656			
LNCRE	5.019	.509	Anzahl der Fälle =	753	

Tab. 2.4.9: Interkorrelationen der Variablen (Raucher)

	LNCDB	SJ4	QSJ4	ALTER	LNCRE	D3DYNR	WARM	THIO
LNCDB	1.000	.396	.269	.079	-.151	-.183	-.128	.426
SJ4	.396	1.000	.913	-.077	-.069	-.052	.031	.459
QSJ4	.269	.913	1.000	-.053	-.079	-.009	.036	.343
ALTER	.079	-.077	-.053	1.000	-.265	.006	-.005	.068
LNCRE	-.151	-.069	-.079	-.265	1.000	.032	-.033	-.172
D3DYNR	-.183	-.052	-.009	.006	.032	1.000	.440	.012
WARM	-.128	.031	.036	-.005	-.033	.440	1.000	.019
THIO	.426	.459	.343	.068	-.172	.012	.019	1.000

Tab. 2.4.10: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Blut (Raucher)

Multiple R	.55239	<u>Varianzanalyse</u>			
R ²	.30514		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.29861	Regression	7	240.69586	34.38512
Standardfehler	.85774	Residuen	745	548.11210	.73572
		F =	46.73664	signif F =	.0000

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 2.4.10 (Fortsetzung)

Variable	B	SE B	95% Confidence Interval B	Beta	Correl	Partial	T	Sig T
THIO	.005537	7.8849E-04	.003989 .007085	.252080	.425877	.249166	7.022	.0000
D3DYNR	-.252346	.076654	-.402830 -.101863	-.113282	-.182775	-.119742	-3.292	.0010
ALTER	.006187	.002809	6.71316E-04 .011702	.070410	.078970	.080417	2.202	.0280
LNCRE	-.152793	.064903	-.280208 -.025378	-.075883	-.151236	-.085931	-2.354	.0188
QSJ4	-8.33360E-04	1.5278E-04	-.001133 -5.33432E-04	-.420846	.268987	-.195969	-5.455	.0000
WARM	-.011148	.004235	-.019462 -.002835	-.089903	-.127904	-.096010	-2.633	.0086
SJ4	.062295	.007733	.047114 .077475	.661234	.395843	.283074	8.056	.0000
(Constant)	-.430787	.399117	-1.214314 .352739				-1.079	.2808

2.4.6 Weitere Informationen

Rauchen

Der Prädiktor SJ4 (Anzahl täglich gerauchter Zigaretten) ist eine Summe aus vier Angaben, nämlich der Anzahl täglich gerauchter

- Filterzigaretten,
- filterloser Zigaretten,
- selbstgedrehter Zigaretten und
- Zigarren, Zigarillos, Stumpen.

Die drei Zigarettenarten sind auch als einzelne Prädiktoren signifikant, verbessern aber die Varianzaufklärung kaum, so daß hier die Summenvariable benutzt wird. Eine höhere Gewichtung der Zigarren, Zigarillos und Stumpen gegenüber den Zigaretten verbessert die Brauchbarkeit des Prädiktors SJ4 nicht. Der Prädiktor wird etwas schwächer, wenn auch die Anzahl der gerauchten Pfeifen für die Summenbildung mitgezählt werden.

Der quadratische Zusammenhang zwischen Zigarettenzahl und Cadmium im Blut und insbesondere der prognostizierte Abfall des Kriteriums jenseits von 39 Zigaretten sollte nicht überbewertet werden. Zwar geben noch etwa 4,5 % der Raucher an, 40 Zigaretten täglich zu rauchen. Darüber liegen mit Angaben zwischen 45 und 80 Zigaretten aber nur noch ca. 1,5 % der Raucher, so daß vermutlich eher die Sättigung des Cadmium-Anstiegs bei hohen Zigarettenmengen bedeutsam ist als ein Abfall bei extremen Rauchern. Werden nur die Raucher ausgewertet, wird das Belastungsmaximum bei 37 Zigaretten geschätzt.

In einer linearen Näherung (ohne quadratischen Term) sind in der Regressionsgleichung für den Rauchstatus ein Faktor von 3.060 und pro Zigarette ein Faktor von 1.038 (also +3,8 % für jede Zigarette) zu kalkulieren.

Thiozyanat

Thiozyanat kann auch für die Gesamtstichprobe als signifikanter Prädiktor in die Regressionsgleichung aufgenommen werden, es verbessert dann die Prädiktion um einige Promille. Da sich die Variable jedoch als recht instabil bei Schwankungen der Stichprobengröße durch fehlende Daten erwies, wurde sie für die Analyse der Gesamtstichprobe nicht als Prädiktor ausgewiesen.

Cotinin

Cotinin ist ein im Urin nachweisbares Abbauprodukt des Nikotins, das im Gegensatz zu Thiozyanat ausschließlich von den Rauchgewohnheiten determiniert sein soll. Es wurde für eine Unterstichprobe von etwa 400 Fällen bestimmt und in bezug auf seinen Zusammenhang mit dem Rauchen untersucht. Dabei war festzustellen, daß der Zusammenhang zwischen Cotinin und Rauchen zwar deutlich und zweifelsfrei vorhanden, aber doch wesentlich schwächer als beim Thiozyanat ist. Verständlich wird dies vielleicht dadurch, daß Cotinin statistisch stärker durch langfristige Prozesse bestimmt ist als das Thiozyanat, was sich beim Cotinin in (größeren) Effekten des Lebensalters und der Anzahl der Jahre des Nichtrauchens ausdrückt.

Passiv-Rauchen

Als Passiv-Raucher waren diejenigen Probanden definiert, die angaben, nicht selbst zu rauchen und zugleich die Frage

"Halten Sie sich häufiger tagsüber oder abends in Räumen auf, in denen stark geraucht wird?"

bejahten. Ein direkter Zusammenhang des so definierten Passivrauchens mit dem Cadmium-Gehalt im Blut war nicht nachweisbar, jedoch zeigte die Wechselwirkung aus Heizperiode und Passivrauchen ein signifikant von Null verschiedenes β -Gewicht derart, daß für Passivraucher im Winterhalbjahr eine leichte Erhöhung des Blut-Cadmium-Gehaltes vorhergesagt wurde. Die zusätzliche Varianzaufklärung durch diesen Prädiktor war aber so gering (+ 0,13 %), daß er nicht in der Regressionsgleichung beibehalten wurde.

Auch in Untersuchungen von Brockhaus et al. [1983], Watanabe et al. [1983] und Willers et al. [1988, Untersuchung an Kindern] konnte kein Einfluß des Passivrauchens auf den Cadmium-Gehalt im Blut nachgewiesen werden. Warum ein solcher Effekt kaum sichtbar wird, ist nicht geklärt, da schätzungsweise immerhin die Hälfte der in einer Zigarette enthaltenen Cadmium-Menge in den Nebenstrom-Rauch gelangt und damit nicht direkt vom Raucher inhaliert wird [Zimmerli, 1985]. Hieraus ergibt sich bei einem mittleren Gehalt von etwa $0,9 \mu\text{g}$ Cadmium in deutschen Zigaretten aus der ersten Hälfte der achtziger Jahre [Schenker, 1984, Watanabe et al., 1987] eine mittlere Raumluftbelastung mit Cadmium von 28 ng/m^3 , wenn man einen Raum von 50 m^3 mit einfachem Luftwechsel und drei gerauchte Zigaretten pro

Stunde zugrundelegt. Dies ist etwa das 10fache bis 30fache des Jahresmittels der Cadmium-Konzentration im Schwebstaub der Außenluft [Landesanstalt für Immissionschutz Nordrhein-Westfalen 1992, Niedersächsisches Umweltministerium 1992].

Bezüglich des Bleigehaltes des Blutes sollen durchaus Passivrauch-Effekte erkennbar sein [Zimmerli, 1985].

Scherer et al. [1990] haben gezeigt, daß Passivraucher vor allem die gasförmigen Bestandteile des Tabakrauches resorbieren, während partikelförmige Bestandteile generell ohne deutliche Wirkung bleiben.

Alter

In logarithmischer oder quadratischer Form ist das Lebensalter kein besserer Prädiktor als in seiner Rohform.

Ernährung

Die in dieser Studie verfügbaren Ernährungsvariablen sind fast gar nicht für die Prädiktion des Cadmium-Blutgehaltes geeignet. Der einzige nennenswerte Zusammenhang konnte in der Teilstichprobe der Nichtraucher mit dem Cadmium-Gehalt des Trinkwassers nachgewiesen werden. Daneben gab es noch einige schwache Zusammenhänge mit Ernährungsvariablen, die jeweils zu einer Verbesserung der Varianzaufklärung in Höhe von maximal zwei Promille führten und deshalb im Vorhersagemodell nicht ausgewiesen wurden.

Die in der Studie eingesetzte Häufigkeitsliste, mit der die Verzehrshäufigkeiten von 23 Lebensmittelgruppen abgefragt wurden, mag als zu grob und unempfindlich für den Nachweis eines Zusammenhangs mit intrakorporalem Cadmium kritisiert werden. Dem ist jedoch entgegenzuhalten, daß einzelne Variablen dieser Liste sehr wohl Zusammenhänge mit anderen Kriterien aufweisen (z.B. mit Kreatinin im Urin oder mit Blei im Blut). Auch waren durch das Rauchen vermittelte Scheinkorrelationen zwischen Ernährungsvariablen (wie z.B. der Häufigkeit des Kaffeetrinkens) und dem Cadmium-Gehalt im Blut sehr wohl festzustellen.

Aus den in der Studie durchgeführten statistischen Analysen ergibt sich vielmehr der Eindruck, daß die Bedeutung der Ernährung zumindest für die Cadmium-Belastung des Blutes bisher eher überschätzt wurde. So bedarf es erheblicher Variation in den Ernährungsgewohnheiten, wie sie z.B. zwischen Vegetariern und Nichtvegetariern auftreten, um eine signifikante Differenz zwischen Blut-Cadmium-Gehalten nachweisen zu können [Krause et al., 1989b]. Möglicherweise ist die interindividuelle Variation des mit der Nahrung aufgenommenen Cadmiums allgemein recht gering.

Nennenswerte Einflüsse der Alkoholtrinkgewohnheiten auf den Cadmium-Gehalt im Blut ließen sich nicht nachweisen. Elinder et al. [1983] und Maranelli et al. [1990] kamen zu einem entsprechenden Ergebnis.

Zuckerkrankheit

Personen, die angeben, Mittel gegen Zuckerkrankheit einzunehmen oder zuckerkrank zu sein, zeigen etwas geringere Cadmium-Blut-Gehalte als andere. Der Effekt ist recht stabil, aber nicht sehr varianzstark (+ 0,2 % Varianzaufklärung).

Zum Verständnis dieses Effektes sei auf die diabetische Nephropathie hingewiesen, die als eine der schwerstwiegenden Folgen des Diabetes mellitus auftritt. Die diabetische Nephropathie tritt vor allem als Glomerulosklerose in Erscheinung, d.h. als diffuse Verdickung der Kapillarenknäuel, die in der Niere für die Filtration des Blutes verantwortlich sind. In frühen Stadien treten Hypertrophierungen der Nieren und ihrer Nephronen mit deutlichen Erhöhungen der Filtrationsleistung auf, womit auch eine verstärkte Filtration von Blut-Cadmium verbunden sein kann. Veränderungen der Tubuli und resorptive Störungen sind ebenfalls belegt und könnten möglicherweise noch einen indirekten Einfluß auf den Cadmium-Gehalt des Blutes haben.

Cadmium im Urin als Prädiktor

Wird Cadmium im Urin zusätzlich als Prädiktor in die Regressionsgleichung aufgenommen, so läßt sich die Varianzaufklärung des Kriteriums noch um 1,3 % erhöhen. Im Vergleich zur Rohwertkorrelation von $r = .32$ (Tab. 2.3.1) ist dies nicht mehr sehr viel, was darauf hinweist, daß die schon im Modell enthaltenen Prädiktoren teilweise auch mit Cadmium im Urin korrelieren (s. Abschnitt 2.5).

Deuten ließe sich die zusätzliche Varianzaufklärung z.B. im Sinne des Einflusses der körperlichen Cadmium-Gesamtbelastung auf den Cadmium-Blut-Gehalt. Wahrscheinlicher ist aber, daß diese Varianzkomponente des Cadmiums im Urin ganz oder teilweise nicht Ursache, sondern vielmehr Folge des Cadmium-Gehaltes im Blut ist, daß also der Cadmium-Gehalt im Blut die Cadmium-Ausscheidung mitbestimmt. Wegen der Mehrdeutigkeit des Cadmiums im Urin wurde dieser Prädiktor nicht in die Regressionsgleichung aufgenommen.

Beruf

Schulbildung, berufliche Stellung und Branchenzugehörigkeiten blieben ebenso wie die Mehrzahl der abgefragten Tätigkeitsmerkmale fast völlig ohne nachweisbaren Zusammenhang mit dem untersuchten Kriterium. Einzige Ausnahme blieb der Zusammenhang mit der Bleibelastung am Arbeitsplatz (nach Einschätzung der Fragebogen-Angaben durch einen Experten) in der Teilstichprobe der Nichtraucher. Dieser Zusammenhang war aber nicht sehr varianzstark.

Staessen et al. [1990] fanden ebenfalls keinen Effekt der Schulbildung.

Staub, Heizung

Die Art der Heizung war ebenso ohne direkt erkennbaren Einfluß auf den Cadmium-Gehalt im Blut wie die Cadmium-Gehalte der untersuchten Staubproben. Die Korre-

lation zwischen dem Cadmium-Gehalt im Staubbiederschlag und dem Cadmiumgehalt im Blut (Tab. 2.3.1; $r = .08$) war gegen Schwankungen der Stichprobengröße durch fehlende Daten nicht stabil und mithin von fragwürdiger Bedeutung.

2.5 Cadmium im Urin

Der Cadmium-Gehalt des Urins gilt als Indikator des sich langfristig akkumulierenden Cadmium-Körperdepots. Die statistische Analyse dieser Variablen scheint daher geeignet, langfristig wirksame Expositionsfaktoren und entsprechende Zusammenhänge zu untersuchen.

2.5.1 Vorhersagemodell

Für 2109 Fälle (mit kompletten Datensätzen bezüglich aller im Modell enthaltenen Variablen) wurde eine quadrierte multiple Korrelation von $R^2 = .320$ mit 12 und 2096 Freiheitsgraden und $p = .0000$ ermittelt. Das Vorhersagemodell für die Logarithmen des Cadmiums im Urin (LNCDU) enthält die nachstehenden zwölf Prädiktoren:

1. RAUCHD:	Rauchdauer (Jahre, 0 für Nieraucher)
2. SJ4:	Anzahl täglich gerauchter Zigaretten
3. D2RSTAT:	Passivrauchen bei Nichtrauchern (ja = 1, nein = 0)
4. ALTER:	Lebensalter in Jahren
5. QALT:	quadriertes Lebensalter
6. SEX	Geschlecht (Männer = 0, Frauen = 1)
7. LNCRE:	Natürlicher Logarithmus des Kreatinin-Gehalts im Urin (in mg/100 ml)
8. STOF	Harnstoff-Gehalt im Serum (mmol/l)
9. D3FR2019	Häufigkeit des Konsums von Wein oder Sekt (seltener als einmal pro Woche = 0, sonst 1)
10. INOXEWR	industrielle Stickstoffoxide-Emission pro Einwohner in der Raumordnungsregion, 1980 (t / 1000 Einwohner)
11. D3DYNR:	Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik = 1, andere Regionen = 0 (der Begriff der "wirtschaftlichen Dynamik" wird auf S. 127 näher erläutert)
12. D1SIED	Siedlungsstruktur am Wohnort des Probanden (städtisch = 1, andere = 0; nach Interviewer-Einschätzung)

Tab. 2.5.1 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der beteiligten Variablen, Tab. 2.5.2 ihre Interkorrelationen und Tab. 2.5.3 die Kenngrößen des Vorhersagemodells. Die Spalten in Tab. 2.5.3 enthalten wie schon beim Cadmium im Blut:

1. den Variablennamen (Spalte "Variable"),
2. den Partialregressionskoeffizienten b (Spalte "B"),
3. den Standardfehler dieses Koeffizienten (Spalte "SE B"),
4. und 5. die untere und obere Grenze des 95 %-Vertrauensintervalls dieses Koeffizienten (Spalten "95% Confdnce Intrvl B"),
6. den Standardpartialregressionskoeffizienten β (Spalte "Beta"),

7. die Produkt-Moment-Korrelation zwischen Prädiktor und Kriterium (Spalte "Correl"),
8. die (um die Einflüsse der anderen Prädiktoren bereinigte) Partial-Korrelation zwischen Prädiktor und Kriterium (Spalte "Partial"),
9. den t-Wert für die Nullhypothese $\beta = 0$ (Spalte "T") und
10. die dazugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit p (Spalte "Sig T").

Tab. 2.5.1: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen

	AM	s		AM	s
LNC DU	-1.854	1.409	STOF	5.550	1.551
RAUCHD	11.720	13.092	D3FR2019	.303	.460
SJ4	5.574	9.969	INOXEW	11.997	12.080
D2RSTAT	.096	.294	D3DYNR	.321	.467
ALTER	45.061	12.345	D1SIED	.224	.417
QALT	2182.847	1137.459			
SEX	.486	.500	Anzahl der Fälle =	2109	
LNCRE	4.955	.498			

Tab. 2.5.2: Interkorrelationen der Variablen

	LNC DU	RAUCHD	SJ4	D2RSTAT	ALTER	QALT
LNC DU	1.000	.342	.218	-.131	.287	.272
RAUCHD	.342	1.000	.459	-.148	.260	.255
SJ4	.218	.459	1.000	-.182	-.183	-.182
D2RSTAT	-.131	-.148	-.182	1.000	-.071	-.076
ALTER	.287	.260	-.183	-.071	1.000	.992
QALT	.272	.255	-.182	-.076	.992	1.000
SEX	.028	-.311	-.163	-.007	.061	.066
LNCRE	.110	-.037	.051	.014	-.346	-.348
STOF	-.016	.053	-.132	-.012	.304	.304
D3FR2019	-.110	-.041	-.088	.041	-.025	-.030
INOXEW	.201	.060	.051	.018	.025	.026
D3DYNR	-.170	-.044	-.029	-.007	-.064	-.065
D1SIED	.102	.069	.030	-.012	-.016	-.010

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 2.5.2 (Fortsetzung)

	SEX	LNCRE	STOF	D3FR2019	INOXEW	D3DYNR	D1SIED
LNCDU	.028	.110	-.016	-.110	.201	-.170	.102
RAUCHD	-.311	-.037	.053	-.041	.060	-.044	.069
SJ4	-.163	.051	-.132	-.088	.051	-.029	.030
D2RSTAT	-.007	.014	-.012	.041	.018	-.007	-.012
ALTER	.061	-.346	.304	-.025	.025	-.064	-.016
QALT	.066	-.348	.304	-.030	.026	-.065	-.010
SEX	1.000	-.235	-.227	-.048	-.001	-.030	.035
LNCRE	-.235	1.000	.062	.051	.035	.057	-.003
STOF	-.227	.062	1.000	.001	.010	.045	-.047
D3FR2019	-.048	.051	.001	1.000	-.048	-.002	.022
INOXEW	-.001	.035	.010	-.048	1.000	-.397	.023
D3DYNR	-.030	.057	.045	-.002	-.397	1.000	.030
D1SIED	.035	-.003	-.047	.022	.023	.030	1.000

Tab. 2.5.3: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Urin

Multiple R	.56572	<u>Varianzanalyse</u>					
R ²	.32004		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat		
Korrigiertes R ²	.31614	Regression	12	1338.68170	111.55681		
Standardfehler	1.16489	Residuen	2096	2844.20933	1.35697		
		F =	82.21022	Signif F =	.0000		
Variable	B	SE B	95% Confidence Interval B	Beta	Correl	Partial	T Sig T
D1SIED	.297020	.061387	.176635 .417405	.087903	.102394	.105100	4.839 .0000
LNCRE	.777442	.056578	.666487 .888396	.274767	.109616	.287472	13.741 .0000
D2RSTAT	-.258541	.088541	-.432179 -.084903	-.054026	-.131182	-.063651	-2.920 .0035
INOXEW	.014094	.002304	.009577 .018612	.120862	.201440	.132464	6.118 .0000
STOF	-.087320	.018189	-.122989 -.051650	-.096124	-.016246	-.104290	-4.801 .0000
D3FR2019	-.257146	.055730	-.366438 -.147855	-.083947	-.109624	-.100277	-4.614 .0000
RAUCHD	.021327	.002514	.016397 .026257	.198218	.342317	.182214	8.484 .0000
D3DYNR	-.293596	.059617	-.410511 -.176681	-.097366	-.170153	-.106951	-4.925 .0000
SEX	.366994	.057619	.253997 .479992	.130248	.028047	.137795	6.369 .0000
SJ4	.022628	.003121	.016507 .028749	.160142	.218400	.156403	7.250 .0000
QALT	-9.61772E-04	1.7386E-04	-.001303 -6.20818E-04	-.776613	.272089	-.119959	-5.532 .0000
ALTER	.129846	.016028	.098413 .161279	1.137935	.287345	.174240	8.101 .0000
Constant	-9.566789	.470429	-10.489346 -8.644232				-20.336 .0000

2.5.2 Varianzkomponenten

Nachstehend werden in Tab. 2.5.4 den einzelnen Prädiktoren bzw. verschiedenen Prädiktorengruppen Varianzkomponenten zugewiesen, aus denen erkennbar wird, wie stark sie zur Aufklärung von insgesamt 32,0 % der Kriteriumsvarianz beitragen. Hierfür werden wieder die Produkte $\beta \cdot r$ und die Änderungen δR^2 ausgewiesen, die durch die zusätzliche Aufnahme eines Prädiktors oder einer Prädiktorgruppe in das Vorhersagemodell entstehen. Die Änderungen in der Varianzaufklärung gelten wiederum nur für die Prädiktor-Reihenfolge der Tab. 2.5.4.

Tab. 2.5.4: Varianzkomponenten der Prädiktoren für die Vorhersage der Logarithmen des Cadmiums im Urin

	$\beta \cdot r$	δR^2
RAUCHD	.068	.117
SJ4	.035	.005
D2RSTAT	.007	.005
Rauchen, gesamt:	.110	.127
ALTER	.327	.058
QALT	-.211	.010
(Alter, gesamt:	.116	.068)
SEX	.004	.012
LNCRE	.030	.058
STOF	.002	.009
Prozessvariablen, inkl. Alter, gesamt:	.151	.145
D3FR2019	.009	.007
Ernährung:	.009	.007
INOXEW	.024	.026
D3DYNR	.017	.007
D1SIED	.009	.008
räumliche Var., gesamt:	.050	.040
Summe:	.320	.320

In dieser Prädiktoren-Reihenfolge sind alle Änderungen der quadrierten multiplen Korrelation bis auf eine mit $p = .000$ signifikant. Die Aufnahme des Prädiktors SJ4 erhöht die Varianzaufklärung signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = .001$.

Aus Tab. 2.5.4 wird sofort deutlich, daß für die Vorhersage des Cadmiums im Urin langfristige Aspekte wie das Lebensalter und die Rauchdauer dominieren, während der beim Cadmium im Blut noch beherrschende Aspekt des aktuellen Rauchens nur untergeordnet ist. Rauchvariablen und das Alter tragen jeweils etwa zu einem Drittel zur gesamten Varianzaufklärung bei, wobei zwischen dem Alter und anderen intrakorporalen Variablen allerdings komplexe suppressive Effekte auf das Cadmium im Urin auftreten. Intrakorporale Prozesse sind generell von wesentlich deutlicherem Einfluß als beim Cadmium im Blut. Mit etwa 5 % sind die räumlichen Variablen dagegen beim Cadmium im Urin von vergleichbar starker Bedeutung für die Varianzaufklärung wie beim Cadmium im Blut.

Ein Prozent der Varianzaufklärung des Cadmiums im Urin ist noch auf die Trinkhäufigkeit von Wein und Sekt zurückzuführen.

Die Rauchdauer ist ein großer, die Zigarettenzahl ein mittlerer Effekt, der Passivrauch-Effekt ist dagegen klein. Rauchen insgesamt zeigt ebenfalls einen großen Effekt, ebenso wie das Alter. Der Einfluß des Geschlechtes ist klein, wie auch der des Harnstoffgehaltes im Serum. Der Zusammenhang mit dem Kreatiningehalt des Urins ist dagegen mittelstark. Einen kleinen Effekt zeigen noch der Wein/Sekt-Verzehr und die Siedlungsstruktur am Wohnort. Die anderen beiden räumlichen Variablen (wirtschaftliche Dynamik und industrielle Emission von Stickstoffoxiden) zeigen jeweils mittlere Effekte.

2.5.3 Rohwerte-Modell

Die aus Tab. 2.5.3 ableitbare Regressionsgleichung gilt für die Logarithmen des Cadmiums im Urin. Für die nicht logarithmierten Cadmium-Rohwerte ergibt sich durch entsprechende Umformung folgende Rohwerte-Regressionsgleichung:

Cadmium im Urin

= 0.00007 $\mu\text{g/l}$

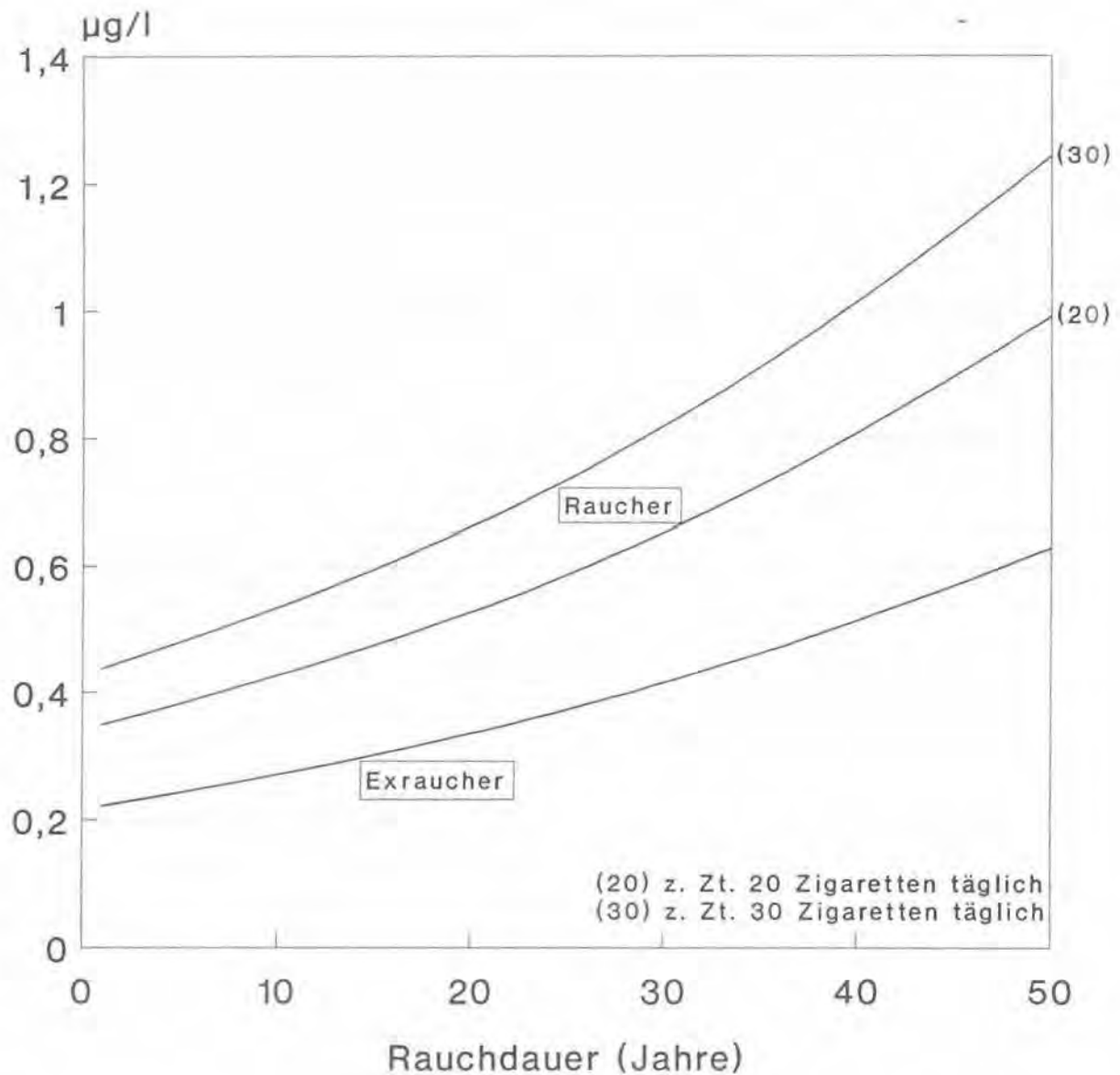
- 1.0216^{RAUCHD} Rauchdauer (Jahre, 0 für Nieraucher)
- 1.0229^{SJ4} Zahl der Zigaretten pro Tag
- 0.7722^{D2RSTAT} Passivrauchen bei Nichtrauchern (ja = 1, nein = 0)
- 1.1387^{ALTER} Lebensalter in Jahren
- 0.9990^{QALT} Quadrat des Lebensalters
- 1.4434^{SEX} Geschlecht (Männer = 0, Frauen = 1)
- 2.1756^{LNCRE} Natürlicher Logarithmus des Kreatinins im Urin (in mg/100 ml)
- 0.9164^{STOF} Harnstoff-Konzentration im Serum (mmol/l)
- 0.7733^{D3FR2019} Verzehrshäufigkeit von Wein und Sekt (seltener als einmal pro Woche = 0, sonst 1)
- 1.0142^{INOXEW} industrielle Stickstoffoxide-Emission in der Raumordnungsregion, 1980 (t / 1000 Einwohner)
- 0.7456^{D3DYNR} Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik = 1, andere Regionen = 0
- 1.3458^{D1SIED} Siedlungsstruktur am Wohnort des Probanden (städtisch = 1, andere = 0; nach Interviewer-Einschätzung)

Die Rauchdauer wird für Raucher als Differenz zwischen Lebensalter und Rauchbeginn und für Ex-Raucher als Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Aufgabe des Rauchens und dem Rauchbeginn berechnet, für Nieraucher wird die Variable gleich Null gesetzt. Für jedes Jahr des Rauchens wird eine Erhöhung des Cadmium-Gehaltes im Urin um 2,2 % vorhergesagt (1.0216^{RAUCHD}).

Für jede zur Zeit täglich gerauchte Zigarette ist der Schätzwert um weitere 2,3 % zu erhöhen (1.0229^{SJ4}). Abb. 2.5.1 zeigt die Regressionskurven des Cadmiums im Urin für einen 65-jährigen Mann in Abhängigkeit von der Rauchdauer und der Zigarettenmenge.

Der vorhergesagte Cadmium-Gehalt im Urin ist dagegen für passivrauchende Nichtraucher um etwa 23 % kleiner als für Nichtraucher, die nicht auf diese Weise exponiert sind (0.7722^{D2RSTAT}).

Abb. 2.5.1: Regressionsfunktionen des
Cadmiums im Urin
nach Rauchdauer und Rauchstatus



Funktionen gültig für: 65 J. alten Mann, 6 mmol/l Harnstoff
120 mg Kreatinin pro 100 ml Urin, selten Wein/Sekt
industr. NO_x-Emission: 12 t p.a. und 1000 Einw.,
städtische Lage, normales ökon. Wachstum

WaBoLu, 1992

Für das Lebensalter wurde eine quadratische Schätzfunktion ermittelt, die geschätzte Veränderung ist damit vom Alter abhängig. Für einen 25jährigen Nieraucher wird geschätzt, daß sich der Cadmium-Gehalt des Urins innerhalb eines Jahres um 8,4 % erhöht, für einen 45jährigen beträgt die geschätzte Steigerung noch 4,3 % und für einen 65jährigen nur noch 0,4 %. Das Konzentrations-Maximum wird für Nieraucher bei 67,5 Jahren vorhergesagt (s. Abb. 2.5.2). Für Raucher ist die Angelegenheit etwas komplizierter, weil mit zunehmendem Alter sich auch die Rauchdauer erhöht. Dies führt dazu, daß der maximale Cadmium-Gehalt im Urin für Raucher erst für ein Alter von knapp 79 Jahren vorhergesagt wird und zwar unabhängig vom Alter, in dem mit dem Rauchen begonnen wurde. Da der untersuchte Altersbereich in der vorliegenden Studie aber unterhalb von 70 Jahren endet, ist das errechnete Maximum für Raucher sicher nicht zuverlässig. Abb. 2.5.2 enthält Regressionskurven für männliche Probanden, die nie geraucht haben, solche die früher geraucht haben und zwar 10 Jahre lang, sowie für Männer, die seit dem 17. Lebensjahr und zur Zeit täglich 20 Zigaretten rauchen. Abb. 2.5.2 enthält außerdem geometrische Mittelwerte für Fünfjahresaltersklassen und die drei genannten Ausprägungen des Rauchstatus.

Der Faktor 1.4434^{SEX} zeigt, daß für Frauen um 44 % höhere Werte vorhergesagt werden als für Männer.

Bezüglich des Kreatinin-Gehalts im Urin bedeutet der Ausdruck 2.1756^{LNCRE} zunächst, daß der vorhergesagte Cadmium-Gehalt im Urin um etwa 118 % steigt, sich also mehr als verdoppelt, wenn sich der natürliche Logarithmus des Kreatiningehaltes im Urin (in mg bezogen auf 100 ml Urin) um eine Einheit erhöht. Die Umformung

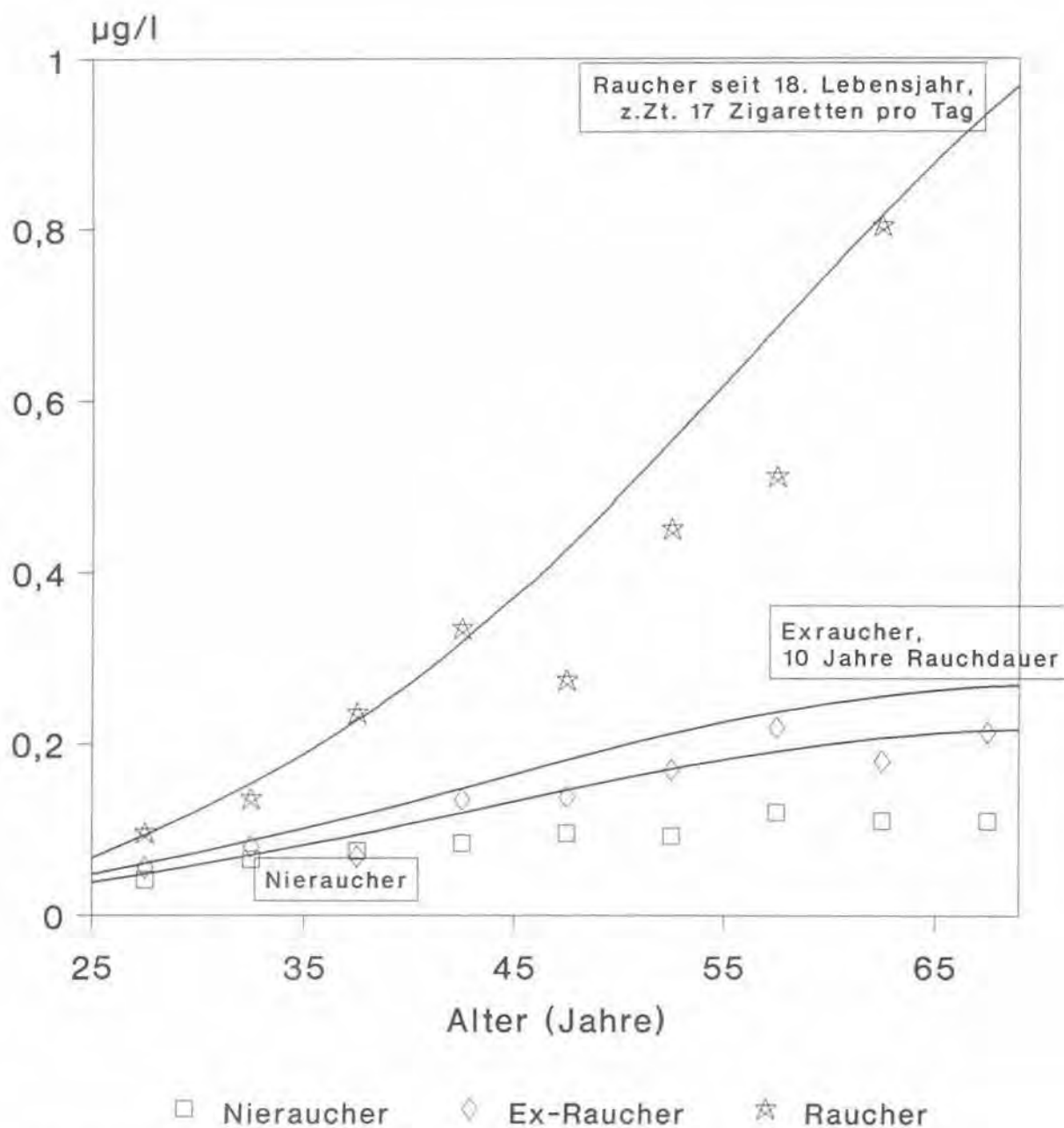
$$2.1756^{\text{LNCRE}} = \text{CREAT}^{.7774}$$

(mit CREAT: mg Kreatinin in 100 ml Urin) läßt an der Größe des Exponenten erkennen, daß der vorhergesagte Cadmiumgehalt im Urin mit einer Änderung des Kreatinin-Gehaltes schwächer variiert als der Kreatinin-Gehalt im Urin selbst. So führt eine Verdoppelung des gemessenen Kreatinin-Gehalts im Urin zu einer Erhöhung des vorhergesagten Urin-Cadmium-Wertes um etwa 71 % (Abb. 2.5.3).

Je höher die Harnstoff-Konzentration im Serum ist, desto geringer ist der vorhergesagte Gehalt an Cadmium im Urin. Für eine Erhöhung der Harnstoff-Konzentration im Serum um 1 mmol/l wird eine Senkung der Cadmium-Konzentration im Urin um über 8 % vorhergesagt (0.9164^{STOF}). Abb. 2.5.3 zeigt u.a. Regressionskurven für Harnstoff- Serum-Konzentrationen von 4 mmol/l und von 7 mmol/l.

Wer angibt, mindestens einmal pro Woche Wein oder Sekt zu trinken, hat um etwa 23 % geringere geschätzte Cadmium-Urin-Werte als Personen, die angeben, seltener Wein oder Sekt zu trinken (0.7733^{D3FR2019} , Abb. 2.5.4).

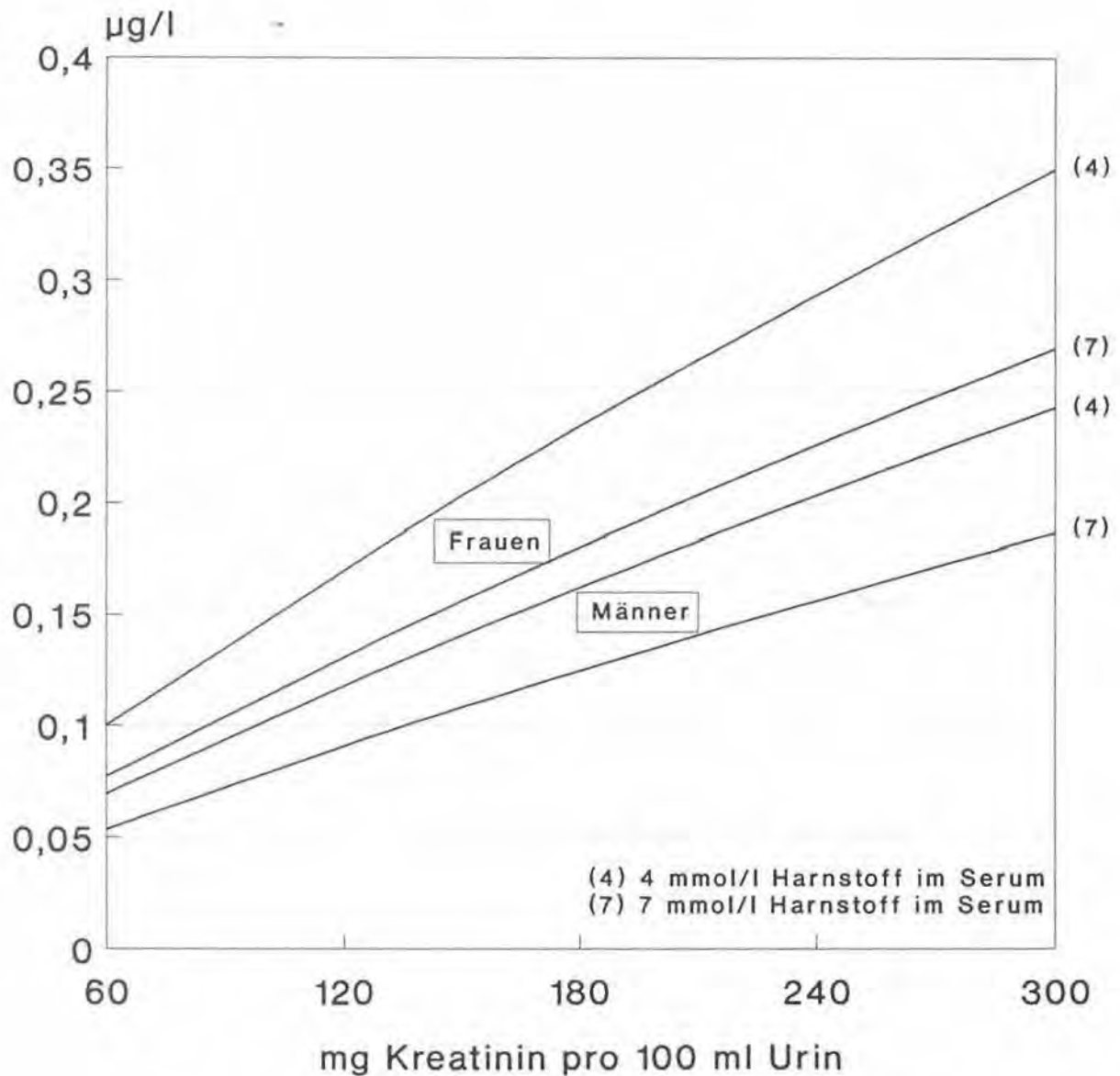
Abb. 2.5.2: Regressionsfunktionen und geometrische Mittel des Cadmiums im Urin nach Alter und Rauchstatus (Männer)



Funktionen gültig für: Männer, selten Wein trinkend, 175 mg Kreatinin / 100 ml Urin, 6 mmol/l Serumharnstoff, industr. NOx-Emission: 12 kg p.a. und Einw., ländliche Lage

WaBoLu, 1992

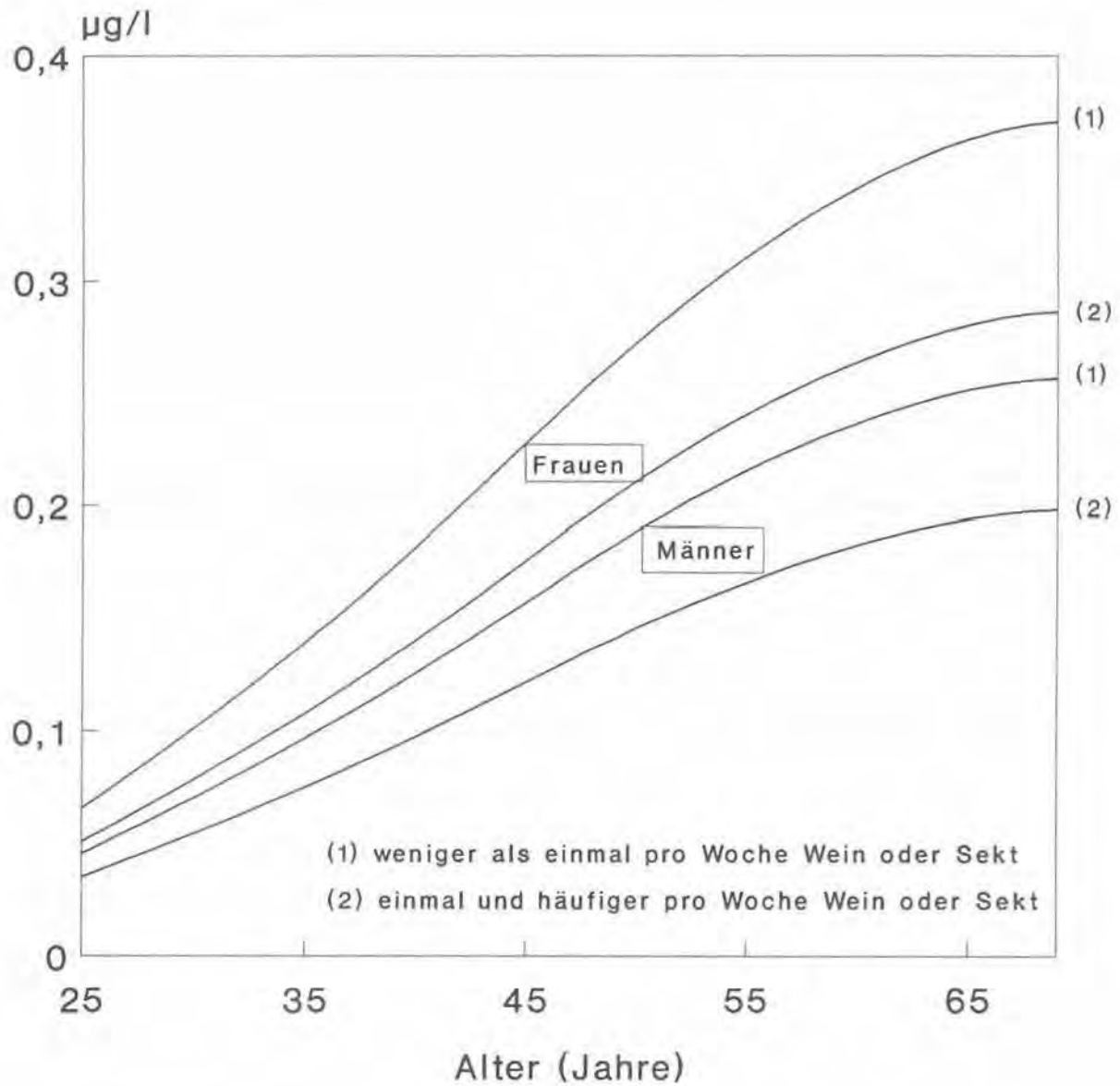
Abb. 2.5.3: Regressionsfunktionen des Cadmiums im Urin nach Urin-Kreatinin, Geschlecht und Serum-Harnstoff



gültig für: Alter: 45 Jahre, Nieraucher, kein Passivrauchen
 selten Wein, Sekt, normales ökonomisches Wachstum,
 industr. NO_x-Emission: 12 t p.a. und 1000 Ew.,
 ländliche Struktur

WaBoLu, 1992

Abb. 2.5.4: Regressionsfunktionen des Cadmiums im Urin nach Alter, Geschlecht und Weinkonsum



gültig für: 140 mg Kreatinin / 100 ml Urin
Nieraucher, kein Passivr., 5,5 mmol/l Harnstoff,
industr. NO_x-Emission: 12 t p.a. und 1000 Einw.,
städtische Lage, normales ökon. Wachstum

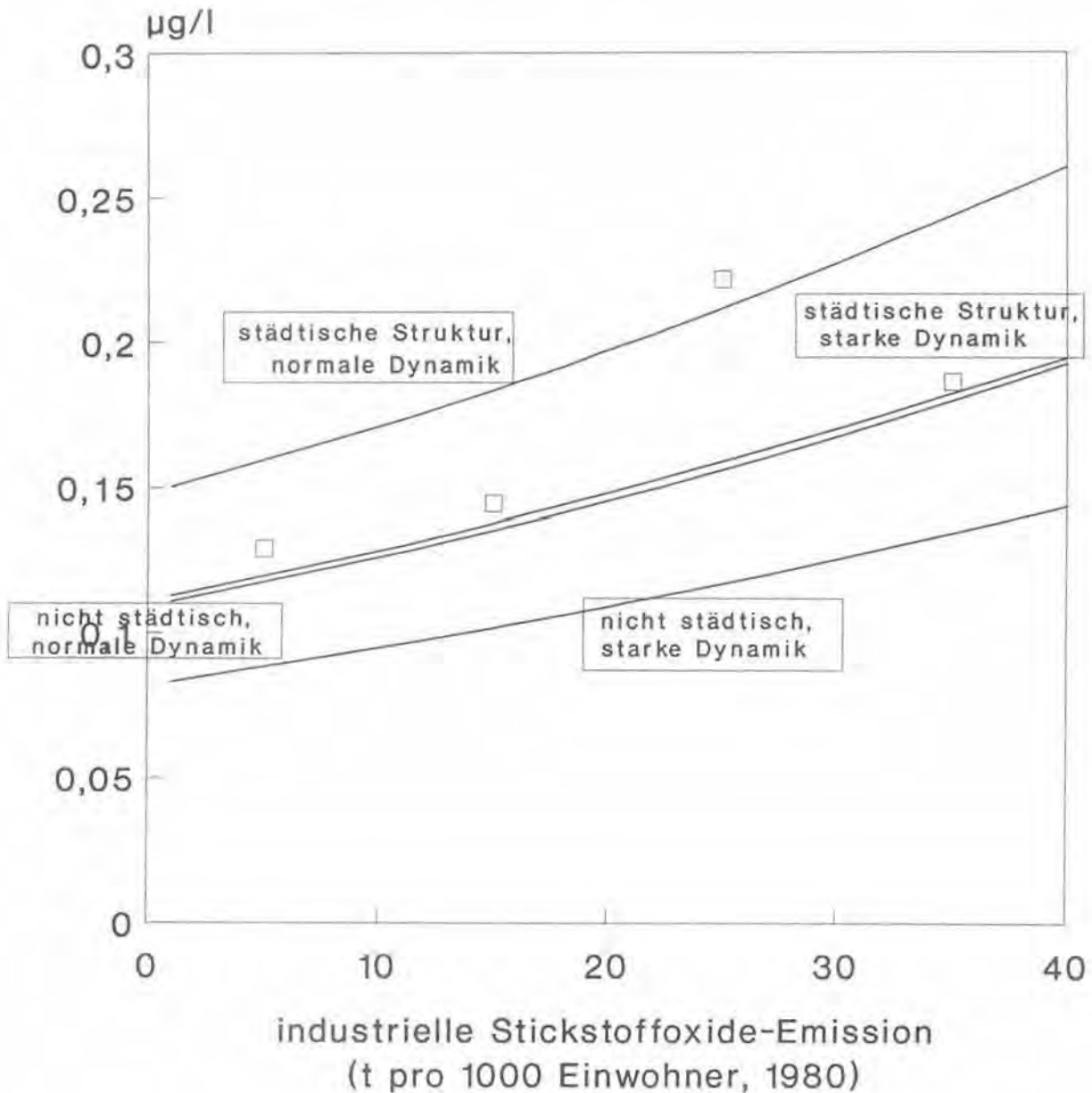
WaBoLu, 1992

Aus dem Faktor $1.0142^{\text{INOXEW}}_{\text{R}}$ geht hervor, daß für jede zusätzliche industriell emittierte Tonne Stickstoffoxide pro 1000 Einwohner in der Raumordnungsregion (1980) 1,4 % höhere Cadmium-Konzentrationen im Urin geschätzt werden (s. Abb. 2.5.5).

Der Faktor $0.7456^{\text{D3DYN}}_{\text{R}}$ zeigt, daß für Personen aus Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik ein um etwa 25 % verminderter Cadmium-Gehalt im Urin im Vergleich zu Personen aus anderen Regionen vorhergesagt wird (s. Abb. 2.5.5). Wie schon beim Cadmium im Blut sind die Raumordnungsregionen Emsland, Paderborn, Osthessen, Untermain, Franken, Würzburg, Main-Rhön, Oberpfalz-Nord, Westmittelfranken, Ingolstadt, Regensburg, Donau-Wald, Landshut, München, Allgäu, Oberland, Südostoberbayern und Berlin-West der Gruppe der Regionen mit starker wirtschaftlicher Dynamik zuzuordnen (weitere Informationen s. Abschnitt 2.4 "Cadmium im Blut").

Die die Befragung durchführenden Interviewer haben auch die Siedlungsstruktur in der Wohngegend des Befragten nach den Kategorien "Land/ländlich", "vorstädtisch" und "städtisch" eingeschätzt. Für diejenigen Probanden, deren Wohngegend als "städtisch" eingestuft wurde, werden um 35 % höhere Cadmium-Urin-Werte vorhergesagt als für andere Probanden ($1.3458^{\text{DISIED}}_{\text{R}}$). Abb. 2.5.5 zeigt Regressionskurven des Cadmiums im Urin nach industrieller Stickstoffoxide-Emission, wirtschaftlicher Dynamik und Siedlungsstruktur. Die beiden Kurven in der Mittellage (starke Dynamik, städtische Struktur vs. normale Dynamik, nicht städtische Struktur) fallen in Abb. 2.5.5 nahezu zusammen.

Abb. 2.5.5: Regressionsfunktionen des Cadmiums im Urin nach industrieller Stickstoffoxide-Emission, ökonomischer Dynamik und Siedlungsstruktur. Geometrische Mittel nur nach Emission.



Funktionen gültig für: 45jährigen Mann, Nieraucher, selten Wein, Sekt, 160 mg Kreatinin / 100 ml Urin, 5,5 mmol/l Harnstoff im Serum, kein Passivrauchen

WaBoLu, 1992

2.5.4 Diskussion

2.5.4.1 Rauchen

Die Rauchdauer ist ein sehr starker Prädiktor für das Cadmium im Urin. Sie zeigt von allen Prädiktoren des Modells die höchste Einzelkorrelation mit dem Kriterium (vgl. Tab. 2.5.2; $r_{\text{LNCDU, RAUCHD}} = .34$). Es bestätigt sich hiermit recht klar die schon eingangs (vgl. Abschnitt 1.5) dargestellte Einschätzung, daß Cadmium im Urin ein Indikator für die im Körper akkumulierte Cadmium-Menge ist [Lauwerys et al., 1979, Friberg et al., 1986 b] und daß das Cadmium-Körperdepot bei Rauchern wesentlich höher ist als bei Nichtrauchern. Nach Stoeppler [1991] ist das Cadmium-Depot im Körper eines 50jährigen Rauchers mit etwa 30 mg ungefähr doppelt so hoch wie bei einem gleichaltrigen Nichtraucher.

Aufgrund der vorliegenden Analyse wird für einen 50jährigen Raucher, der seit 30 Jahren raucht und zur Zeit 17 Zigaretten pro Tag angibt, ein 2,8 mal höherer Urin-Cadmium-Wert geschätzt als für einen entsprechenden Nieraucher. Bei 20 Zigaretten und 35 Jahren Rauchdauer ergibt sich sogar ein Faktor von 3,4 gegenüber einem Nichtraucher. Sofern Cadmium im Urin und das Cadmium-Körperdepot direkt proportional sind, ergibt sich aus den vorliegenden Daten also eher die dreifache als die doppelte Cadmium-Belastung für einen 50jährigen Raucher.

Auch Kowal et al. [1988] haben für Raucher signifikant höhere Cadmium-Werte im Urin gefunden, die Meßwerte liegen aber (für Raucher und Nichtraucher) auf einem deutlich höheren Niveau als in dieser Studie. Römer et al. [1988] fanden ebenfalls etwas höhere Werte bei Rauchern.

Die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten (SJ4) erhöht die Varianzaufklärung nach der Rauchdauer um 0,5 %. Diese Erhöhung ist mit $p = .001$ signifikant. Augenscheinlich gibt es auch eine gewisse Varianzkomponente im Cadmium im Urin, die durch die aktuelle Cadmium-Belastung bestimmt ist und nicht nur durch langfristige Effekte bzw. das Cadmium-Körperdepot. Diese Komponente scheint allerdings nicht sehr stark zu sein. Die Interpretation ist leider nicht ganz eindeutig, weil die Zigarettenzahl und die Rauchdauer deutlich korreliert sind ($r_{\text{SJ4, RAUCHD}} = .46$, s. Tab. 2.5.2). In jedem Fall überwiegt aber die Bedeutung der Rauchdauer die der Zigarettenzahl erheblich, wie sich zeigen läßt, wenn man die eine oder die andere Variable aus dem Modell entfernt.

Es wäre ein Fehler, auf den Prädiktor SJ4 ganz zu verzichten, da er auch die prädiktiven Eigenschaften des Kreatinins im Urin und des Alters etwas verstärkt. Nimmt man die Zigarettenzahl nicht als zweiten, sondern als letzten Prädiktor in die Regressionsgleichung auf, so steigt die Varianzerklärung immerhin um 1,7 % ($p = .000$).

2.5.4.2 Passivrauchen

Die Frage

"Halten Sie sich häufiger tagsüber oder abends in Räumen auf, in denen stark geraucht wird?"

wurde gestellt, um die Hypothese prüfen zu können, daß Passivraucher höhere intrakorporale Cadmium-Belastungen aufweisen als andere Nichtraucher.

Konnte beim Cadmium im Blut ein nur sehr varianzschwacher und deshalb zu vernachlässigender Effekt in der erwarteten Richtung festgestellt werden (s. Abschnitt 2.4.6), so ist nun beim Cadmium im Urin ein viel deutlicherer Effekt zu erkennen. Dieser Effekt geht jedoch in die umgekehrte Richtung. Passivraucher zeigen im Vergleich zu anderen Nichtrauchern keine Erhöhung, sondern eine Verminderung der Cadmium-Ausscheidung, und zwar um etwa 23 %.

Es wurde zunächst vermutet, daß es sich hierbei vielleicht um ein nur zufälliges Ergebnis ohne weitere Bedeutung handelt. Eine weitere Prüfung ergab aber, daß ein ähnlicher, noch deutlicherer Effekt des Passivrauchens auch beim (chemisch ähnlichen) Quecksilber im Urin festzustellen war. Außerdem ließen sich aus den vorliegenden Daten auch keinerlei Hinweise auf eine Konfundierung des Passivrauchens und der Cadmium-Konzentration im Urin durch dritte Variablen erkennen.

Ist der Befund also ernst zu nehmen, so stellt sich die Frage, wie er zu deuten ist. Wenn Cadmium im Urin nichts weiter ist als ein Indikator des Cadmium-Depots im Körper, so müßte Passivrauchen die Cadmium-Resorption vermindern. Da zugleich Cadmium im Blut bei Passivrauchern nicht vermindert, sondern eher erhöht erscheint, müßte die oben zitierte Frage nach dem Passivrauchen zugleich vor allem langfristige Effekte und nicht die aktuelle Resorption erfassen. Diese Deutung ist zwar nicht widerlegbar, aber sie scheint auch nicht sehr plausibel und ist an viele Annahmen geknüpft.

Geht man umgekehrt davon aus, daß der hier sichtbare Effekt nichts mit dem Cadmium-Körperdepot, sondern mit der aktuellen Cadmium-Belastung zu tun hat, so müßte der gleiche Effekt noch viel stärker auch beim Cadmium im Blut sichtbar werden.

Am plausibelsten erscheint der Effekt, wenn Cadmium im Urin wie bisher schon vorwiegend als Indikator der Cadmium-Belastung gesehen wird, wenn aber zugleich angenommen wird, daß die Variable durch weitere Stoffwechsel-Randbedingungen bedeutsam modifiziert werden kann. Passivrauchen wäre dann als ein den Stoffwechsel beeinflussender Faktor zu sehen, der den Cadmium-Gehalt im Urin indirekt modifiziert. Es sei in diesem Zusammenhang an die schon in Abschnitt 2.4 zitierte Arbeit von Scherer et al. [1990] erinnert, nach der Passivraucher gasförmige Bestandteile des Zigarettenrauches ähnlich wie Raucher aufnehmen, während Partikel des Zigaretten-

rauches kaum resorbiert werden. Die Zusammensetzung des Blutes verändert sich danach bei Passivrauchern im Vergleich zu anderen Nichtrauchern erheblich in Bezug auf gasförmige Bestandteile. Da Cadmium im Blut bei Passivrauchern nicht vermindert ist, sollten sich durch das Passivrauchen bedingte modifizierende Prozesse vor allem in der Niere auswirken.

Eine mögliche Deutung, die zu den zuvor angestellten Überlegungen passen würde, besteht darin, Passivrauchern einen erhöhten Getränkekonsum zu unterstellen und daraus zu schließen, daß vermehrt Flüssigkeit ausgeschieden wird. Letzteres hätte wiederum zur Folge, daß die Cadmium-Konzentration im Urin herabgesetzt wäre, also lediglich ein Verdünnungseffekt sichtbar wird. Wie schon oben dargelegt, findet diese Deutung leider in den vorliegenden Daten keine Unterstützung; die Angaben zu den Getränkemengen sind nicht geeignet, das Phänomen zu reduzieren oder gar aufzuklären.

2.5.4.3 Lebensalter

Der Einfluß des Lebensalters auf die Cadmium-Konzentration im Urin ist beachtlich und sehr viel stärker als beim Cadmium im Blut. Damit wird wiederum die langfristige Komponente des Cadmiums im Urin deutlich bzw. seine Indikatorfunktion für das körperliche Cadmium-Depot. Bereits bei der Diskussion des Einflusses der Zigarettenzahl wurde darauf hingewiesen, daß es suppressive Effekte zwischen dem Alter und der Zigarettenzahl gibt, während die Rauchdauer zugleich in bezug auf beide Variablen redundant ist:

Weil für Nieraucher (Rauchdauer = 0) auch die Zigarettenzahl immer gleich Null ist und für alle anderen die Zahl der Zigaretten größer als Null (Raucher) oder mindestens Null (Ex-Raucher) ist, gibt es eine positive Kovariation zwischen Rauchdauer und Zigarettenzahl ($r = .46$). Der zusätzliche Varianzbeitrag der Zigarettenzahl ist deshalb nach der Rauchdauer nicht sehr groß. Nimmt man das Alter nach der Rauchdauer in die Regressionsgleichung auf, so ist die Varianzerhöhung kleiner als aufgrund der unbereinigten Korrelation zwischen Alter und Cadmium im Urin zu erwarten wäre. Ursache ist die positive Korrelation zwischen Alter und Rauchdauer ($r = .26$), die schon deshalb zu erwarten ist, weil sehr hohe Rauchdauern nicht bei jungen Leuten auftreten können. Nimmt man nun die Zigarettenzahl erst als dritten Prädiktor nach der Rauchdauer und dem Alter in die Regressionsgleichung auf, so wird der Effekt dieser Variablen wesentlich deutlicher. Ursache ist wie schon beim Cadmium im Blut, daß der Cadmium-Gehalt im Urin sowohl mit der Zigarettenzahl als auch mit dem Lebensalter steigt, während zugleich Alter und Zigarettenzahl negativ korreliert sind ($r = -.18$): Ältere rauchen seltener und weniger. Alter und Zigarettenzahl wirken damit wechselseitig suppressiv aufeinander.

Der quadratische Altersterm QALT verbessert die Varianzaufklärung des Kriteriums um 1 % (s. Tab. 2.5.4). Die Regressionsgleichung zeigt, daß für Nichtraucher eine maximale Cadmium-Konzentration im Urin im Alter von 67,5 Jahren vorhergesagt wird (s.a. Abb. 2.5.2). Die abnehmende Steigung der Regressionskurven mit zunehmendem Alter läßt sich an dieser Stelle nicht schlüssig deuten. Einige mögliche Aspekte sollen im folgenden jedoch genannt werden:

Wäre Cadmium im Urin nichts als ein reiner und unmittelbarer Indikator der korporalen Cadmium-Belastung, so würde dies bedeuten, daß die Akkumulation des Cadmiums im Körper mit zunehmenden Alter immer schwächer wird und in hohem Alter möglicherweise sogar zurückgeht. Ursache hierfür könnte sein, daß die renale und nichtrenale Cadmium-Ausscheidung mit dem Alter stark zunimmt und die Cadmium-Resorption sogar übersteigt.

Eine andere mögliche Ursache bestände darin, daß hier kein Altersverlauf sichtbar wird, sondern Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen. So könnten ältere Menschen günstigere Expositionshistorien haben als jüngere, also pro Zeitintervall geringer exponiert gewesen sein. Diese These wird im Zusammenhang mit einem Absinken der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde nach dem 5. Lebensjahrzehnt immer wieder diskutiert (z.B. Drasch [1982], Schäfer und Forth [1982], Zartner-Nyilas et al. [1983], Ohnesorge [1985], Ewers [1990]) und wurde bisher weder eindeutig bestätigt noch verworfen. Jedoch scheint unabhängig vom Erhebungszeitraum und von der zugrunde liegenden Population sowohl das Absinken der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde im 5. Lebensjahrzehnt als auch der Rückgang der Urin-Ausscheidung im Alter von etwa 70 Jahren recht stabil zu sein. Bezüglich der Cadmium-Konzentration im Urin konnten etwa in einer US-amerikanischen Studie mit Daten von 1978-1979 [Kowal et al., 1983] und einer japanischen Studie [Abe et al., 1986] Anstiege der Cadmium-Ausscheidungen mit dem Urin bis etwa um das 70. Lebensjahr festgestellt werden und wieder abnehmende Werte in höherem Alter. Diese Übereinstimmungen lassen die Annahme unterschiedlicher Expositionshistorien der Generationen als Erklärung für den Rückgang der Cadmium-Konzentration im Urin im höheren Alter nicht sehr überzeugend erscheinen, wenn die These auch zum jetzigen Zeitpunkt nicht als klar widerlegt gelten kann.

Eine andere Betrachtungsweise des Phänomens könnte (wie schon beim Passivrauchen) davon ausgehen, daß die Cadmium-Ausscheidung mit dem Urin durch andere Stoffwechsel-Randbedingungen modifiziert wird und daß also diese Modifikationen in nichtlinearer und nichtmonotoner Weise altersabhängig sind. Hierfür lassen sich eine Reihe von Anhaltspunkten angeben, die zugleich auch die Schwierigkeit des Problems sichtbar machen. Neben dem ungeklärten Phänomen des nichtmonotonen Altersgangs der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde sei etwa daran erinnert,

daß mit dem Alter auch das Nierengewicht und die glomeruläre Filtrationsrate, die Muskelmasse und die Nahrungsaufnahme zurückgehen.

2.5.4.4 Geschlecht

Für Frauen werden um 44 % höhere Cadmium-Urin-Gehalte vorhergesagt als für Männer. Das Geschlecht ist damit ein recht starker Prädiktor. Zugleich ist die unbereinigte Korrelation zwischen Geschlecht und dem Cadmium im Urin sehr gering ($r_{\text{LNCDU,SEX}} = .03$). Erst in der Partialkorrelation (s. Tab. 2.5.3) wird die Stärke des Zusammenhangs deutlich ($r = .14$). Ursache dieser Verdeckung ist vor allem der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Rauchdauer ($r = -.31$). Frauen haben im Mittel kürzere Zeiten geraucht als Männer; die Rauchdauer überdeckt deshalb den Geschlechts-Effekt. Eine gewisse Überdeckung entsteht außerdem noch durch den Kreatinin-Gehalt im Urin, weil Frauen etwas geringere Kreatinin-Gehalte haben und zugleich der Kreatinin-Gehalt positiv mit dem Cadmium-Gehalt im Urin korreliert (s.u.). Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß diese Überdeckungsphänomene teilweise durch Überzeichnungen des Zusammenhangs kompensiert werden, die durch das Alter und den Harnstoff-Gehalt im Serum entstehen. Ohne diese Kompensationen wäre die unbereinigte Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Kriterium sogar negativ.

Nun ist die Variable "Geschlecht" an sich nicht sehr aussagekräftig, vielmehr ist sie ein Sammelbegriff für eine Vielzahl nicht näher spezifizierter Unterschiede. Breslow und Day [1980] sagen darum zu Recht, daß Alter und Geschlecht meistens nur "Confounder" sind. So wurde im vorangegangenen Abschnitt nicht das Alter an sich als Ursache für den steigenden Cadmium-Gehalt im Urin interpretiert, sondern das mit dem Alter ansteigende Cadmium-Depot im menschlichen Körper. Für den hier festgestellten Geschlechtseffekt läßt sich mit Sicherheit nur sagen, daß er nicht auf geschlechtsspezifische Unterschiede des Kreatinins im Urin, des Harnstoffs im Serum, des Rauchens oder des Alters zurückgeführt werden kann, denn diese Variablen sind unabhängig vom Geschlecht stabile Prädiktoren.

Es lassen sich eine Reihe von Hypothesen formulieren, mit denen dieser Effekt erklärt werden könnte; etwa über unterschiedliche Exposition oder Resorption bei Männern und Frauen, die aber alle nicht entschieden belegt oder gestützt werden können. Eine klare und einfache Interpretation wird deshalb hier nicht angeboten.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß ein Geschlechtseffekt in gleicher Richtung auch bei Kowal et al. [1983] und Buchet et al. [1990] sowie bei Kindern auch von Ewers [1990] gefunden wurde. Verschiedentlich wird die Möglichkeit höherer Cadmium-Resorption bei Frauen diskutiert (z.B. Kowal [1988]), wobei man von Wechselwirkungen zwischen der Cadmium-Resorption und den Konzentrationen anderer Metalle (z.B. Eisen, Zink, Kalzium) im Körper oder auch in der Nahrung ausgeht [Flanagan, 1978].

2.5.4.5 Kreatinin im Urin

Der Kreatiningehalt im Urin ist ein recht starker Prädiktor für die Cadmium-Konzentration im Urin, er ist hier von wesentlich stärkerer Bedeutung als beim Cadmium-Gehalt im Blut. Während die unbereinigte Korrelation ($r_{\text{LNCDU,LNCRE}} = .11$) die tatsächliche Zusammenhangsstärke nur teilweise erkennen läßt, zeigen die Veränderungen der Partialkorrelationen nach Aufnahme der Variablen Alter und Geschlecht in die Regressionsgleichung deutlich höhere Werte. Die Ursachen hierfür liegen darin, daß mit steigendem Alter die Cadmium-Konzentration im Urin ansteigt, während die Kreatinin-Ausscheidung sinkt ($r_{\text{ALTER,LNCRE}} = -.35$), und darin, daß Frauen zwar mehr Cadmium aber weniger Kreatinin ausscheiden. Die Partialkorrelation des Kreatinins mit dem Cadmium im Urin beträgt im Gesamtmodell $r = .29$ (Tab. 2.5.3).

Der Zusammenhang zwischen dem Kreatinin- und dem Cadmium-Gehalt im Urin kann im Sinne einer Konfundierung durch die Urinkonzentration interpretiert werden: Wo der Urin stark konzentriert ist, also hohe Kreatinin-Werte vorliegen, zeigt sich auch eine hohe Cadmium-Konzentration im Urin.

Der Kreatiningehalt im Urin hätte hier damit eine wesentlich andere Bedeutung als beim Cadmium im Blut.

Aus der Rohwerte-Regressionsgleichung folgt, daß für eine Erhöhung des Kreatinins im Urin um 1 % eine Erhöhung der Cadmium-Ausscheidung um etwa 0,8 % vorhergesagt wird und daß sich für eine Verdoppelung des Kreatiningehaltes eine rechnerische Steigerung der Cadmium-Konzentration im Urin um etwa 71 % ergibt. Die rechnerische Wirkung der Kreatinin-Konzentration ist also beim Cadmium im Urin etwa viermal so stark wie beim Cadmium im Blut (vgl. Abschnitt 2.4).

Ebenso wie beim Cadmium im Blut geht das Kreatinin im Urin als einziger Prädiktor wieder in logarithmischer Form in das sonst log-lineare Modell ein. Auf diese Weise wird wiederum nicht nur die Varianzaufklärung verbessert, sondern es werden auch die Verfahrensvoraussetzungen besser erfüllt. Wie beim Cadmium im Blut werden hier für bestimmte **relative** Änderungen des Prädiktors stabile relative Änderungen des Kriteriums prognostiziert, während bei den anderen Prädiktoren - etwa beim Alter - bestimmte **absolute** Änderungen des Prädiktors stabile relative Änderungen des Kriteriums nach sich ziehen.

Diese Eigenheit des Kreatinins ist inhaltlich nicht ohne weiteres zu deuten. Bezüglich einer möglichen formalen Deutung ist zu beachten, daß nur logarithmierte Prädiktoren Regressionskurven mit fallenden, positiven Steigungen ermöglichen. Lineare Prädiktoren lassen dagegen nur positive Steigungen der Regressionskurven zu, die zugleich beschleunigt werden oder allenfalls gleich bleiben. In der Regelungstechnik weisen Kurven mit fallenden aber positiven Steigungen ("degressive Kennlinien") auf Sättigungsprozesse hin.

2.5.4.6 Harnstoff im Serum

Die unbereinigte Korrelation des Harnstoffs im Serum mit dem Kriterium ist negativ und sehr schwach ($r_{\text{LNCDU,STOF}} = -.02$). Die Partialkorrelation wird aber deutlich stärker, wenn das Alter berücksichtigt wird. Das Alter korreliert positiv sowohl mit dem Harnstoff im Serum ($r_{\text{ALTER,STOF}} = .30$) als auch mit dem Cadmium-Gehalt im Urin und überdeckt damit den negativen Zusammenhang zwischen Harnstoff und Cadmium im Urin etwas. Die Partialkorrelation des Harnstoffs mit dem Kriterium beträgt im Gesamtmodell $r = -.12$. Das Geschlecht ist in bezug auf den Harnstoff etwas redundant ($r_{\text{SEX,STOF}} = -.23$), da Frauen zugleich höhere Cadmium-Konzentrationen im Urin und geringere Harnstoff-Gehalte im Serum zeigen. Der Prädiktor "Harnstoff im Serum" ist aber auch unabhängig vom Geschlecht von Bedeutung.

Die Funktionsfähigkeit der Nieren läßt mit zunehmendem Alter nach. In jüngeren Jahren wird zunächst nur die Leistungsbreite der Niere eingeschränkt, d.h. die in der Niere angelegten Leistungsreserven werden reduziert. Mit fortschreitendem Alter nimmt die Konzentrierungs- und Verdünnungsfähigkeit der Nieren ab [Seybold et al., 1983]. Außerdem sinkt die glomeruläre Filtrationsrate deutlich; sie beträgt im Alter von 70 Jahren nur noch ungefähr 50 % ihres Maximums aus dem 3. Lebensjahrzehnt [Thews et al., 1991]. Dieser Rückgang der Filtrationsleistung wird dadurch kompensiert, daß die Konzentrationen harnpflichtiger Substanzen im Serum ansteigen. Hierdurch steigt auch deren Konzentration im Primärharn, und es kann trotz der verminderten Filtrationsrate eine ausreichende Menge der harnpflichtigen Substanzen ausgeschieden werden ("kompensierte Retention"). In der vorliegenden Studie schlägt sich dies z.B. in dem Zusammenhang zwischen Alter und Harnstoff im Serum nieder ($r_{\text{ALTER,STOF}} = .30$). Auch die Abnahme des Nierengewichtes mit steigendem Alter ist aus diesem Prozeß heraus zu erklären: Nicht benötigte oder nicht mehr funktionstüchtige Nephronen werden zumindest zum Teil abgebaut, der Parenchymmantel (der die Nephronen enthält) wird mit zunehmendem Alter immer dünner [Gmelin und Will, 1988]. Diese normale Altersinvolution der Niere tritt auch bei der chronischen Niereninsuffizienz in beschleunigter und verstärkter Form auf, so daß beide Erscheinungen bei älteren Patienten häufig nur schwierig zu unterscheiden sind.

Bei der repräsentativen Stichprobe dieser Studie mit Probanden im Alter von 25 bis unter 70 Jahren ist zu erwarten, daß Nierenfunktionsminderungen, soweit sie auftreten, ganz überwiegend durch Einschränkungen der Leistungsbreite (in den mittleren Altersgruppen) und durch kompensierende oder kompensierte Retentionen (im oberen Altersspektrum) zu charakterisieren sind. Bezüglich der Interpretation des Prädiktors "Harnstoff im Serum" ergibt sich, daß je nach Fortschritt der Altersinvolution der Niere eine Harnstoffverminderung oder eine Harnstofferhöhung im Serum denkbar ist. Die Harnstofferhöhung wird als Kompensation der eingeschränkten glo-

merulären Filtration sichtbar. Die Harnstoffverminderung kann als Folge der reduzierten Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit der Niere auftreten. Der Harnstofftransport im tubulären Apparat ist zu einem großen Teil an die Wasser-Resorption gebunden und damit von einer mangelnden Konzentrationsfähigkeit der Niere betroffen.

In der hier vorliegenden Variablen werden beide Aspekte der Indikatorfunktion des Harnstoffs für die Niere sichtbar. In der positiv mit dem Alter kovariierenden Varianzkomponente des Harnstoffs im Serum drückt sich (neben altersbedingten Verschiebungen des Eiweißanteils am Körper und des Wasserhaushalts, vgl. Seybold et al. [1983]) die eingeschränkte glomeruläre Nierenleistung mit harnstofferhöhender Wirkung aus. Diese Varianzkomponente ist zugleich mit einer tendenziellen Erhöhung des Cadmium-Gehaltes im Urin verbunden, weil mit dem Alter auch das Cadmium-Depot im Körper steigt. Sie ist bereits dadurch im Modell abgedeckt, daß das Alter als Prädiktor enthalten ist.

In der residual (d.h. nach Auspartialisierung des Alters) wirksamen Varianz des Harnstoffs im Serum wird nun der zweite, tubuläre Aspekt der Nierenfunktion deutlich: Wenn die Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit der Niere generell vermindert ist, so führt dies tendenziell zu einer Verminderung des Harnstoff-Spiegels im Serum, weil Harnstoff nicht ausreichend resorbiert wird. Zugleich wird auch mehr Cadmium mit dem Urin ausgeschieden. Da Cadmium in den Tubuli normalerweise ganz überwiegend resorbiert werden soll, könnte es von einer Begrenzung der tubulären Leistung ebenso betroffen sein wie Harnstoff und alle anderen Substanzen, die wesentlichen Resorptionsprozessen in den Nieren unterworfen sind.

Die vorstehende Deutung bedarf der weiteren Überprüfung. Zu prüfen wäre z.B., ob Harnstoffsenkungen im Serum als Folge tubulärer Funktionseinschränkungen an anderer Stelle bekannt sind. Außerdem wäre zu prüfen, ob die Harnstoff-Konzentrationen im Urin mit der genannten Interpretation vereinbar sind. Auch die Untersuchung von Mikroglobulinen im Urin könnte aufschlußreich sein. Da Harnstoff und Eiweiß-Fractionen im Urin in dieser Studie nicht verfügbar sind, müßten weitere Prüfungen andernorts durchgeführt werden.

Eine Stärke dieser Deutung des Prädiktors besteht darin, daß sie zugleich erklärt, warum nicht auch Kreatinin im Serum erhöht ist. Kreatinin wird praktisch nicht tubulär resorbiert. Kreatinin wird daher auch von Einschränkungen der tubulären Resorptionsfunktion nicht betroffen sein.

Da die Tubulus-Toxizität hoher Cadmium-Dosen bekannt ist und eine Schädigung der Tubuli bei geringeren Dosen diskutiert wird, muß noch darauf hingewiesen werden, daß der Zusammenhang zwischen Cadmium im Urin und Harnstoff im Serum auch im Sinne einer cadmiuminduzierten Störung der tubulären Funktion interpretiert

werden kann. Cadmium im Urin wäre dann hier nicht im Sinne einer Abhängigen der Nierenfunktion wirksam, sondern als Indikator der Cadmium-Belastung der Nieren. Eine überzeugende Widerlegung dieser These ist mit den vorliegenden Mitteln nicht möglich.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß sich aus Daten keine Hinweise darauf entnehmen lassen, daß der Zusammenhang zwischen dem Cadmium-Gehalt im Urin und dem Harnstoffgehalt im Serum durch Faktoren der Ernährung oder durch die Wechselwirkung zwischen Harnstoff und Diurese [Lang, 1988 b, S.30] bedingt sein könnte.

2.5.4.7 Wein- und Sekt-Konsum

Die Verzehrshäufigkeit von Wein und Sekt wurde im Rahmen einer Liste von insgesamt 23 Nahrungs- und Genußmittelgruppen abgefragt, wobei für jede Gruppe eine sechsstufige Urteilsskala mit Kategorien von "(fast) täglich" bis "nie" vorgegeben war. Der Zusammenhang dieser 23 Nahrungsmittelgruppen mit dem intrakorporalen Cadmium wurde geprüft, weil Auswirkungen der Verzehrshäufigkeiten vor allem pflanzlicher Nahrungsmittel auf die Cadmium-Konzentrationen im Körper für wahrscheinlich gehalten wurden.

Statt der erwarteten Ergebnisse zeigte sich aber ein stabiler Zusammenhang des Cadmiums im Urin mit der Häufigkeit des Konsums von Wein und Sekt. Dieser Zusammenhang ist negativ ($r = -.11$) und von allen anderen Prädiktoren so gut wie unbeeinflusst. Aus Gründen des Skalenniveaus ist nicht die Originalvariable als Prädiktor verwendet worden, sondern die dichotome Form D3FR2019, die die Verzehrshäufigkeiten "seltener als einmal pro Woche" und "einmal pro Woche und öfter" unterscheidet. Eine Erhöhung der Varianzaufklärung um 0,2 % wäre noch möglich gewesen, wenn zusätzlich die Häufigkeitsangabe "nie" von den anderen Angaben unterschieden worden wäre. Auch hier hätte sich die Aussage ergeben, daß die Cadmium-Konzentration im Urin um so niedriger ist, je häufiger Wein und Sekt getrunken wird.

Das Ergebnis kann hier nur mitgeteilt werden, da eine schlüssige Interpretation bei dem heutigen Kenntnisstand nicht möglich ist. Es liegt aber nahe, die Deutung nicht im Cadmium-Gehalt dieser Getränke zu suchen und auch nicht in Modifikationen von Resorptionsprozessen im Darm, denn der Cadmium-Gehalt im Blut zeigt keinen entsprechenden Zusammenhang. Möglich wäre es, die Ursache des Befundes in der Leber zu suchen, die wahrscheinlich Cadmium-Transportproteine synthetisiert [Nordberg, 1984]. Es ist bekannt, daß Alkohol die Synthese von Apoproteinen in der Leber behindert [Thews et al., 1991], dies könnte sich mittelbar auch auf den Cadmium-Transport auswirken. Sharma et al. [1992] haben an Ratten festgestellt, daß die Cadmium-Speicherung in den Organen deutlich erhöht ist, wenn die Versuchstiere

zusätzlich zum Cadmium auch alkoholexponiert sind. Zugleich wurde festgestellt, daß bei gemeinsamer Alkohol- und Cadmium-Exposition der Anteil nicht an Metallothionein gebundenen Cadmiums in den Organen vergrößert ist.

Alkohol hat auch eine diuretische Wirkung, indem er die Adiuretin (ADH) - Ausschüttung behindert und so die Wasserresorption in der Niere herabsetzt [Lang, 1987]. Diese Wirkung könnte ebenfalls als Ursache für den ermittelten Zusammenhang infrage kommen, weil damit eine verstärkte Wasserausscheidung und somit eine sinkende Cadmium-Konzentration im Urin verbunden sein sollte. Völlig unbeantwortet bleibt die Frage, warum gerade Wein und Sekt und nicht auch Bier oder Spirituosen als Prädiktoren von Bedeutung sind. Die entsprechenden Variablen zeigen zwar die gleiche Zusammenhangsrichtung in bezug auf Cadmium im Urin, vor allem Bier hat aber eine deutlich geringere Zusammenhangsstärke, obwohl die mit dem Bier ausgeschiedenen Flüssigkeitsmengen erheblich sind.

2.5.4.8 Industrielle Stickstoffoxide-Emission

Die drei Variablen INOXEWR (industrielle Stickstoffoxide-Emission pro 1000 Einwohner in der Raumordnungsregion im Jahre 1980), ISO2EWR (industrielle Schwefeldioxid-Emission pro 1000 Einwohner in der Raumordnungsregion im Jahre 1980) und ALTIND (verdichtete Regionen mit und ohne frühe Industrialisierung gemäß Einteilung der BfLR) sind gut für die Vorhersage des Cadmiumgehaltes im Urin geeignet. Sie sind deutlich bis hoch miteinander korreliert ($r_{\text{INOXEWR}, \text{ISO2EWR}} = .87$, $r_{\text{INOXEWR}, \text{ALTIND}} = .74$, $r_{\text{ISO2EWR}, \text{ALTIND}} = .52$). Von den drei Variablen ist INOXEWR der stärkste Prädiktor, sie wurde deshalb in das Vorhersagemodell aufgenommen. Die anderen beiden Prädiktoren würden jeweils zu einer etwas geringeren Varianzaufklärung führen. Wegen der deutlichen Korrelationen untereinander ist es nicht sinnvoll, mehr als eine der drei Variablen im Modell zu berücksichtigen. Tab. 2.5.5 enthält die Werte der drei Variablen für die in der Stichprobe realisierten Raumordnungsregionen.

Die Variable INOXEWR erfaßt nur die industrielle Stickstoffoxide-Emission, sie beinhaltet **keine** Emissionen des Straßenverkehrs. Die Variable kann trotz gewisser Vorbehalte als Indikator für die allgemeine Schadstoff-Emission in einer Region aufgrund der industriellen Aktivität dienen. Diese Funktion eines allgemeinen Indikators wird z.B. daran deutlich, daß die Variable mit der Schwefeldioxid-Emission zu $r = .87$ korreliert. INOXEWR ist nicht mit der Intensität der industriellen Tätigkeit schlechthin gleichzusetzen, weil eine Reihe moderner Fertigungsbereiche nur wenig Schadstoffe in die Umgebungsluft freisetzt. Statistisch ist dies z.B. daran zu erkennen, daß INOXEWR nur wenig mit dem Arbeitnehmeranteil der Region korreliert, der im sekundären Wirtschaftssektor tätig ist ($r = .13$).

Tab. 2.5.5: Industrielle Stickstoffoxide-Emission (INOXEW), industrielle Schwefeldioxid-Emission (ISO2EW), jeweils in t pro 1000 Einwohner 1980 in der Raumordnungsregion, sowie frühe Industrialisierung der Region (ALTIND; ja = 1, nein = 0, teilweise = 2)

Raumordnungsregion	INOXEW	ISO2EW	ALTIND	Raumordnungsregion	INOXEW	ISO2EW	ALTIND
ESSEN	43.4	71.2	1	AUGSBURG	5.9	14.4	0
BOCHUM	39.6	53.0	1	BREMEN	5.5	48.1	0
SAAR	39.4	70.9	1	HAMBURG	5.4	10.9	0
RHEINPFALZ	32.6	58.7	0	UNTERMAIN	4.5	9.5	0
DITHMARSCHEN	29.3	83.1	0	OSTHOLSTEIN	4.2	5.6	0
DORTMUND-SAUERLAND	25.7	31.3	2	FRANKEN	4.1	10.5	0
INGOLSTADT	24.4	56.8	0	OBERLAND	4.1	20.2	0
AACHEN	21.6	27.8	1	OBERFRANKEN-OST	3.9	8.2	0
KÖLN	18.9	52.6	0	NECKAR-ALB	3.4	4.7	0
DONAU-ILLER [BA-WUE]	15.8	16.8	0	BIELEFELD	2.8	5.0	0
DÜSSELDORF	15.0	24.3	0	OSTHESSEN	2.5	2.9	0
MÜNSTER	13.8	10.2	0	MITTLERER NECKAR	2.3	5.9	0
WÜRZBURG	11.8	8.2	0	MAIN-RHÖN	2.1	5.1	0
HANNOVER	11.1	13.6	0	ALLGÄU	2.1	6.8	0
RHEINHESSEN-NAHE	10.5	13.3	0	SCHWARZWALD-BAAR-H.	2.0	6.6	0
UNTERER NECKAR	10.5	18.0	0	LANDSHUT	1.7	2.3	0
STARKENBURG	8.5	38.0	0	NORDSCHWARZWALD	1.5	4.0	0
WILHELMSHAVEN	8.1	35.6	0	BERLIN-WEST	1.4	3.3	0
MITTELRAIN-WESTERW.	6.5	8.3	0	MÜNCHEN	1.2	1.6	0

Wie aus Tab. 2.5.5 deutlich wird, ist INOXEW an den (früh industrialisierten) Standorten der Eisen- und Stahlindustrie besonders hoch. Dieser Industriezweig ist nicht nur ein bedeutender Emittent von Stickstoffoxiden, sondern auch von Cadmium in gasförmigen, flüssigen und festen Medien. Wegen der in den letzten Jahrzehnten rückläufigen Eisen- und Stahlproduktion in Deutschland dürfte diese Cadmium-Emission in der Vergangenheit aber wesentlich größere Bedeutung gehabt haben als heute.

Aus diesen Zusammenhängen heraus wird plausibel, warum die industrielle Stickstoffoxide-Emission pro Einwohner nur für das Cadmium im Urin, nicht aber für das Cadmium im Blut ein geeigneter Prädiktor ist. Die Variable INOXEW ist mit langfristigen Schadstoff-Belastungen für die Bewohner der Region bzw. ihre Atemluft und möglicherweise auch für ihre Nahrung verbunden.

2.5.4.9 Regionales Wirtschaftswachstum

Wie schon beim Cadmium im Blut ist der Prädiktor D3DYNR von Einfluß auf die Konzentration des Cadmium-Gehaltes im Urin. Allerdings sind sowohl die zusätzliche

Varianzaufklärung als auch der relative Prädiktions-Effekt der Regionen mit starkem wirtschaftlichen Wachstum nicht so massiv wie beim Cadmium im Blut. Führt die Lage in einer Region mit starker wirtschaftlicher Dynamik beim Blut zu einer Minderung der vorhergesagten Cadmium-Konzentration um etwa 37 %, so beträgt die entsprechende Minderung im Urin nur noch etwa 25 %. Dies macht deutlich, daß mit dem Prädiktor zwar zuerst unterschiedliche aktuelle Cadmium-Belastungen verbunden sind, daß er daneben aber auch schon längerfristige Effekte beschreibt. Da sich die Beschreibung der wirtschaftlichen Dynamik der Regionen teilweise schon auf das Basisjahr 1980 bezieht, ist dieser längerfristige Aspekt auch recht plausibel; die Daten dieser Studie wurden z.T. erst 1986 erhoben.

Zur Interpretation des Ergebnisses können im wesentlichen die Aussagen zum Cadmium im Blut wiederholt werden: In Regionen, in denen die Bruttowertschöpfung (1980 - 1982) besonders hoch war und auch die Arbeitsmarktentwicklung (1983 - 1986) besonders günstig war, wird im Vergleich zu anderen Regionen eine um etwa 25 % geringere Cadmium-Konzentration im Urin geschätzt (s. Abb. 2.5.5). Dort, wo besonders viel investiert wurde (Arbeitsplatzentwicklung) oder in jüngerer Vergangenheit schon besonders viel investiert worden war (Entwicklung der Bruttowertschöpfung), sind bezüglich der Schadstoff-Freisetzung sauberere Arbeitsplätze und Produktionsanlagen verfügbar, die sowohl die Arbeitnehmer als auch die Region insgesamt weniger belasten. Das Resultat könnte sich in verminderter Cadmium-Konzentration im Urin bei den Probanden aus den entsprechenden Regionen zeigen. Dabei ist die Cadmium-Konzentration im Urin hier wieder als Indikator der körperlichen Gesamtbelastung mit Cadmium zu deuten.

Ebenso wie beim Cadmiumgehalt des Blutes kann aber auch hier nicht ausgeschlossen werden, daß nicht die wirtschaftliche Dynamik mehr oder minder unmittelbar ursächlich für den Cadmium-Gehalt des Urins ist, sondern daß die wirtschaftliche Entwicklung bestimmten Merkmalen der verfügbaren Arbeitsmarkt-Reserven folgt oder daß der Zusammenhang durch unerkannte räumliche Merkmale konfundiert ist.

2.5.4.10 Siedlungsstruktur

Wohnt der Proband in einer Siedlungsstruktur, die vom Interviewer als "städtisch" und nicht als "vorstädtisch" oder "Land/ländlich" eingeschätzt wurde, so ist der vorhergesagte Cadmium-Gehalt im Urin um 35 % erhöht. Die beiden vorgenannten räumlichen Prädiktoren INOXEWR und D3DYNR bezogen sich jeweils auf die Raumordnungsregion, als ein recht großes räumliches Gebilde. Die Siedlungsstruktur-Variable D1SIED wird dagegen nach Augenschein des Interviewers eingeschätzt, sie dürfte daher vom sichtbaren Horizont am Wohnort des Probanden bestimmt sein. Mithin kann D1SIED als eine kleinräumige Ergänzung der beiden anderen räumlichen Prä-

diktoren verstanden werden. Da der Prädiktor nur für den Cadmium-Gehalt im Urin wesentlich ist, nicht aber für den Cadmium-Gehalt im Blut, dürfte sich in dem Prädiktor wieder eher ein langfristiges Phänomen als die aktuelle Belastung ausdrücken. Unter den schwierigeren Verkehrsbedingungen vergangener Jahrzehnte wurden Industrien vorzugsweise in unmittelbarer Nähe verfügbarer Arbeitskräfte, also in den städtischen Ballungsgebieten angesiedelt. In einigen Regionen, wie z.B. in Berlin-Kreuzberg, wurden Wohn- und Gewerbegebiete in der Bauplanung systematisch vermischt. Es ist daher plausibel, daß die Cadmium-Immission im langfristigen Mittel in städtischen Lagen höher war als in ländlichen oder vorstädtischen Strukturen.

2.5.4.11 Gesamt-Bewertung

Die Diskussion des Regressionsmodells für Cadmium im Urin hat gezeigt, daß die Variable weiterhin als Indikator des intrakorporalen Cadmium-Depots gelten kann. Dies wurde an den starken, zeitbezogenen Prädiktoren Alter und Rauchdauer deutlich. Vor allem lang- und mittelfristige Aspekte dürften auch in den räumlichen Prädiktoren (industrielle Stickstoffoxide-Emission pro Einwohner, wirtschaftliche Dynamik der Region, Siedlungsstruktur) zum Ausdruck kommen.

Daneben zeigt sich aber auch, daß die Cadmium-Konzentration im Urin in erheblichem Umfang von Eigenheiten intrakorporaler Prozesse beeinflusst wird. In diesem Sinne wurden die Prädiktoren Geschlecht, Kreatinin im Urin, Harnstoff im Serum und auch Passivrauchen und Wein/Sekt-Konsum gedeutet. Schließlich weist der Prädiktor "Zigarettenzahl pro Tag" noch auf einen geringen Einfluß der aktuellen Cadmium-Belastung hin.

In Bezug auf den Zusammenhang der Cadmium-Konzentration im Urin mit der Nierenfunktion ist noch festzustellen, daß die Variable Cadmium im Urin janusköpfig ist: Einerseits steigt Cadmium im Urin mit zunehmendem Alter und damit auch mit abnehmender Nierenfunktion an. Der Zusammenhang zwischen Cadmium und Nierenfunktion ist dabei nicht nur statistisch; die Nierentoxizität hoher Cadmium-Dosen ist bekannt und schädliche Wirkungen geringerer chronischer Cadmium-Belastungen werden diskutiert. Andererseits wurde hier der Schluß gezogen, daß es auch einen positiven Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Cadmium-Ausscheidung gibt. Es sind also bezüglich des Zusammenhangs zwischen Cadmium und Nierenfunktion zwei potentiell gegenläufige Komponenten zu beachten, deren statistische Differenzierung nicht immer leicht fällt und die die Analyse cadmiuminduzierter Nierenschäden erschweren.

Möglicherweise ist die Überlagerung beider Komponenten auch ein Schlüssel zum Verständnis des nichtmonotonen Altersgangs der Cadmium-Konzentration im Urin.

2.5.5 Stabilitätsprüfungen

2.5.5.1 Kreuzvalidierung

Die Gesamtstichprobe wurde nach einem Quasi-Zufalls-Kriterium in zwei Teilstichproben zerlegt. In Teilstichprobe 1 ($n_1 = 1055$) wurde mit den oben genannten Prädiktoren eine Varianzaufklärung von 32,7 % erzielt, in Teilstichprobe 2 ($n_2 = 1054$) eine Aufklärung von 31,9 %. Mit einer Ausnahme waren die β -Gewichte der Prädiktoren in beiden Teilstichproben signifikant von Null verschieden. In Teilstichprobe 1 war das β -Gewicht für das Passivrauchen nur noch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = .13$ von Null verschieden.

Die ermittelten Partialregressionskoeffizienten wurden zur Prädiktion des Kriteriums in der jeweils anderen Teilstichprobe eingesetzt und die mit diesem Verfahren erzielbare Varianzaufklärung bestimmt. In Teilstichprobe 1 betrug der mithilfe der Koeffizienten aus Teilstichprobe 2 zurückgerechnete Varianzanteil $R^2_{1|2} = .316$, für Teilstichprobe 2 lautete der entsprechende Wert $R^2_{2|1} = .308$. Der Verlust an Varianzaufklärung durch die Kreuzvalidierung liegt also jeweils bei 1,1 %. Die Stabilität des Modells ist - mit Ausnahme des Passivrauchens - sehr gut.

Dies zeigt sich auch an den errechneten Maxima der Cadmium-Konzentration im Urin in Abhängigkeit vom Lebensalter. In Teilstichprobe 1 betrug das errechnete Maximum 66,4 Jahre, in Teilstichprobe 2 lag es bei 68,5 Jahren.

2.5.5.2 Stabilität nach Regionen

Wie schon beim Cadmium im Blut wurden zur weiteren Stabilitätsprüfung zwei Teilstichproben nach geraden und ungeraden Nummern der Raumordnungsregionen gebildet. Für die Teilstichprobe u der ungeraden Nummern wurde für die oben ausgewählten Prädiktoren $R^2_u = .327$ ($n_u = 1038$) errechnet und für die Teilstichprobe g der geraden Nummern $R^2_g = .325$ ($n_g = 1071$). In Teilstichprobe u war der Prädiktor D1SIED nicht mehr signifikant ($p = .13$), in Teilstichprobe g war der Effekt des Passivrauchens wieder stark reduziert ($p = .13$ für $\beta = 0$).

Alle anderen Prädiktoren wiesen signifikant von Null verschiedene β -Gewichte auf.

Die ermittelten Partialregressionskoeffizienten wurden wieder in die jeweils andere Stichprobe eingesetzt. Es ergaben sich zurückgerechnete Kennwerte $R^2_{u|g} = .304$ bzw. $R^2_{g|u} = .303$, also Informationsverluste von jeweils gut 2 %.

Die Labilität des Prädiktors D1SIED weist darauf hin, daß die Differenzierung zwischen städtischen und anderen Gebieten bezüglich des Kriteriums wohl nicht für alle Regionen in gleichem Maße gilt. Für die wirtschaftliche Dynamik (D3DYNR) wurden in den beiden Teilstichproben Partialregressionskoeffizienten von -.219 und -.260 ermittelt, für die Stickstoffoxide-Emission (INOXEW) lauten die entsprechenden Werte .023 und .010. Diese Effekte sind in jedem Fall singifikant von Null verschieden.

2.5.5.3 Geschlechts-Spezifität

Bildet man zwei Teilstichproben M und F aus Männern und Frauen, so wäre zu erwarten, daß wegen des entfallenden Geschlechts-Prädiktors die multiplen Korrelationen etwas geringer ausfallen als für die Gesamtstichprobe. Dies ist jedoch nur zum Teil der Fall. Die geschlechtsspezifischen aufgeklärten Kriteriumsvarianzen betragen $R^2_M = .367$ ($n_M = 1083$) für die Männer und $R^2_F = .276$ ($n_F = 1014$) für die Frauen. Mit einem Prädiktor weniger ist also nur die Analyse der Frauen schwächer als die Gesamtanalyse, die Analyse der Männer klärt hingegen mehr Varianz auf. Ursächlich sind vor allem die unterschiedlichen Rauchgewohnheiten beider Geschlechter. Bezogen auf die jeweilige Gesamtheit von Rauchern, Ex-Rauchern und Nierauchern rauchen Frauen nur knapp halb so lange und gut halb so viel wie Männer. Die Zusammenhänge zwischen den Rauchvariablen und dem Cadmium im Urin sind bei den Männern entsprechend stärker. Auch der Zusammenhang mit dem Harnstoff ist bei Männern stärker als bei den Frauen. Bei den Frauen ist die unbereinigte Korrelation zwischen Cadmium im Urin und Harnstoff sogar positiv, β -Gewicht und Partialkorrelation sind aber ebenso wie bei den Männern negativ. Auf der anderen Seite fällt der Einfluß der Siedlungsstruktur bei den Frauen deutlicher aus als bei den Männern. Die übrigen Rohwertgewichte der Prädiktoren sind für beide Geschlechter recht homogen, so daß trotz der erheblichen Unterschiede in den Mittelwerten und den Varianzen der Rauch-Prädiktoren bei beiden Geschlechtern auch hier die Vorhersage des Kriteriums mit den Partialregressionskoeffizienten der jeweils anderen Stichprobe noch recht gut funktioniert. Für die Männer beträgt der zurückgerechnete Wert $R^2_{M|F} = .348$ und für die Frauen $R^2_{F|M} = .252$. Der Verlust aufgeklärter Varianz beträgt also jeweils nur etwa 2 %.

Versucht man, die Modelle für die nach Geschlechtern gebildeten Teilstichproben durch die weiteren verfügbaren Prädiktoren zu verbessern, so kann für die Männer die berufliche Belastung mit Metallen und Schwermetallen (eigene Angabe der Befragten) als zusätzlicher Prädiktor in der Regression berücksichtigt werden. Entsprechend belastete Männer scheiden mehr Cadmium aus als andere. Die Varianzaufklärung des Kriteriums steigt um 0,8 %.

Für die Frauen ist keine wesentliche Verbesserung des Modells mehr möglich.

2.5.5.4 Differenzierung nach Raucherstatus

Nach Rauchern und Nichtrauchern getrennte Analysen mit den Prädiktoren der Gesamtstichprobe führten zu Varianzaufklärungen von $R^2_N = .282$ für die Nichtraucher und von $R^2_R = .323$ für die Raucher. Eine Kreuzvalidierung war wegen der entfallenden Prädiktoren (Zigarettenzahl SJ4 bei den Nichtrauchern, Passivrauchen D2RSTAT bei den Rauchern) nicht sinnvoll. Bei den Rauchern hatten die wirtschaft-

liche Dynamik ($p = .06$) und das Geschlecht ($p = .17$) kein signifikant von Null verschiedenes β -Gewicht mehr. Alle anderen definierten Prädiktoren des Modells der Gesamtstichprobe waren auch in diesen beiden Teilstichproben signifikant.

Eine Optimierung der Modelle für diese beiden Teilstichproben mithilfe der weiteren verfügbaren Prädiktoren führte für die Nichtraucher noch zu einer quadrierten multiplen Korrelation von $R^2_N = .286$ (FG: 12, 1385, $p = .0000$, $n_N = 1398$). Die zwölf Prädiktoren dieses Modells enthalten die gleichen Prädiktoren wie das Gesamtmodell bis auf den invarianten Prädiktor SJ4 (Zigarettenzahl). Stattdessen ist der Körpergewichts-Index ("Body-Mass"-Index, BMI, in kg/m^2) mit einem kleinen Varianzbeitrag (0,4 %) in das Modell aufgenommen worden. Die Tabellen 2.5.6 bis 2.5.8 enthalten die Kennwerte der Regressionsanalyse für die Teilstichprobe der Nichtraucher.

Tab. 2.5.6: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen (Nichtraucher)

	AM	s		AM	s
LNCUDU	-2.063	1.351	STOF	5.687	1.561
RAUCHD	6.400	10.616	D3FR2019	.325	.469
D2RSTAT	.144	.352	INOXEW	11.600	11.837
ALTER	46.836	12.251	D3DYNR	.327	.469
QALT	2343.559	1149.599	D1SIED	.207	.406
SEX	.545	.498	BMI	26.395	4.312
LNCRE	4.924	.486	Anzahl der Fälle = 1398		

Tab. 2.5.7: Interkorrelationen der Variablen (Nichtraucher)

	LNCUDU	RAUCHD	D2RSTAT	ALTER	QALT	SEX
LNCUDU	1.000	.198	-.109	.314	.300	.105
RAUCHD	.198	1.000	-.025	.259	.261	-.339
D2RSTAT	-.109	-.025	1.000	-.149	-.153	-.058
ALTER	.314	.259	-.149	1.000	.991	.059
QALT	.300	.261	-.153	.991	1.000	.067
SEX	.105	-.339	-.058	.059	.067	1.000
LNCRE	.098	-.040	.044	-.377	-.383	-.271
STOF	.015	.110	-.051	.300	.300	-.268
D3FR2019	-.075	.020	.032	-.034	-.041	-.098
INOXEW	.225	.069	.038	.032	.034	.029
D3DYNR	-.208	-.056	-.013	-.093	-.091	-.046
D1SIED	.087	.044	.000	-.024	-.020	.017
BMI	.034	.111	.003	.314	.296	-.114

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 2.5.7: (Fortsetzung)

	LNCRE	STOF	D3FR2019	INOXEW	D3DYNR	D1SIED	BMI
LNCDU	.098	.015	-.075	.225	-.208	.087	.034
RAUCHD	-.040	.110	.020	.069	-.056	.044	.111
D2RSTAT	.044	-.051	.032	.038	-.013	.000	.003
ALTER	-.377	.300	-.034	.032	-.093	-.024	.314
QALT	-.383	.300	-.041	.034	-.091	-.020	.296
SEX	-.271	-.268	-.098	.029	-.046	.017	-.114
LNCRE	1.000	.033	.085	.017	.061	-.009	-.059
STOF	.033	1.000	-.032	.018	.048	-.037	.187
D3FR2019	.085	-.032	1.000	-.046	-.019	.032	-.062
INOXEW	.017	.018	-.046	1.000	-.401	.058	.034
D3DYNR	.061	.048	-.019	-.401	1.000	.020	.026
D1SIED	-.009	-.037	.032	.058	.020	1.000	-.082
BMI	-.059	.187	-.062	.034	.026	-.082	1.000

Tab. 2.5.8: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Urin (Nichtraucher)

Multipl. R	.53524	Varianzanalyse			
R ²	.28649		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.28030	Regression	12	730.07491	60.83958
Standardfehler	1.14580	Residuen	1385	1818.31089	1.31286
F = 46.34126 Signif. F = .0000					

Variable	B	SE B	95% Confidence Interval B		Beta	Correl	Partial	T	Sig. T
D1SIED	.264609	.076278	.114977	.414241	.079467	.086765	.092812	3.469	.0005
D2RSTAT	-.234328	.088584	-.408101	-.060555	-.061021	-.109197	-.070901	-2.645	.0083
D3DYNR	-.325264	.072275	-.467044	-.183485	-.113006	-.207951	-.120053	-4.500	.0000
D3FR2019	-.235294	.066376	-.365502	-.105086	-.081656	-.074856	-.094823	-3.545	.0004
RAUCHD	.021468	.003250	.015092	.027844	.168747	.197910	.174745	6.605	.0000
LNCRE	.851462	.071453	.711296	.991629	.306389	.097636	.304950	11.916	.0000
STOF	-.058634	.021930	-.101654	-.015613	-.067760	.015202	-.071657	-2.674	.0076
INOXEW	.016483	.002860	.010872	.022093	.144450	.224691	.153032	5.763	.0000
SEX	.487504	.072674	.344941	.630067	.179804	.105002	.177391	6.708	.0000
ALTER	.127795	.019449	.089643	.165947	1.159190	.314040	.173873	6.571	.0000
QALT	-.09386E-04	2.0715E-04	-.001316	-5.03029E-04	-.774035	.299740	-.117150	-4.390	.0000
BMI	-.021445	.007699	-.036548	-.006343	-.068475	.033954	-.074641	-2.786	.0054
Constant	-9.643056	.592633	-10.805611	-8.480502				-16.272	.0000

Der Körper-Gewichts-Index (BMI) ist der Quotient aus dem Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße. Er beschreibt recht brauchbar die Abweichungen vom Normalgewicht und dient deshalb vor allem zur Klassifikation von Übergewichtigen. Der Körper-Gewichts-Index hängt deutlich mit dem Alter zusammen ($r_{\text{ALTER,BMI}} = .31$, s. Tab. 2.5.7) und zeigt deshalb ebenso wie das Alter eine positive unbereinigte Korrelation mit dem Kriterium ($r_{\text{LNCDU,BMI}} = .03$). Unter Ausschluß des Alterseinflusses ergibt sich aber ein negativer Zusammenhang zwischen dem Index und dem Kriterium (vgl. die Partialkorrelation in Tab. 2.5.8: $r = -.07$). Unter Kontrolle des Alters gilt also, daß die Cadmium-Konzentration im Urin umso geringer ist, je höher das relative Körpergewicht ist. Eine mögliche Interpretation dieses insgesamt nicht sehr varianzstarken Effekts wäre im Sinne eines Dosis-Wirkungs-Prinzips möglich: Je größer der von einer konstanten Dosis getroffene Organismus ist, desto geringer ist die Wirkung. Anders formuliert bedeutet dies, daß die größeren Speichermöglichkeiten eines großen Körpers zu geringeren Konzentrationen im Gewebe führen und daß - soweit Cadmium im Urin als Indikator der gesamten Cadmium-Belastung des Körpers gesehen werden kann - dies zu relativ geringeren Cadmium-Ausscheidungen führt. Die Annahme einer konstanten oder auch nur unterproportional steigenden Dosis bei steigendem Körper-Gewichts-Index ist allerdings fraglich.

Für die Raucher ergibt sich ein optimiertes Modell mit elf Prädiktoren ($R^2_R = .355$, FG: 11, 703, $p = .0000$, $n_R = 715$), das bezüglich folgender Prädiktoren verändert ist: Statt der Zigarettenzahl enthält das Modell jetzt den Thiozyanatgehalt des Serums (THIO, in $\mu\text{mol/l}$). Das Passivrauchen ist ohne Varianz und deshalb entfallen. Ebenfalls entfallen ist das Geschlecht (SEX). Neu hinzugekommen ist der Prädiktor QCRE, das ist der quadrierte Kreatiningehalt im Urin.

Die Tab. 2.5.9 bis 2.5.11 enthalten die Kennwerte der Regressionsanalyse für die Unterstichprobe der Raucher.

Tab. 2.5.9: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen (Raucher)

	AM	s		AM	s
LNCDU	-1.452	1.433	INOXWR	12.751	12.509
RAUCHD	22.203	11.082	D3DYNR	.310	.463
ALTER	41.588	11.810	D1SIED	.256	.437
QALT	1868.837	1047.640	THIO	126.119	47.092
LNCRE	5.013	.519	QCRE	33996.894	29651.702
STOF	5.284	1.494			
D3FR2019	.260	.439	Anzahl der Fälle =	715	

Tab. 2.5.10: Interkorrelationen der Variablen (Raucher)

	LNCDU	RAUCHD	ALTER	QALT	LNCRE	STOF
LNCDU	1.000	.420	.401	.384	.094	.000
RAUCHD	.420	1.000	.874	.870	-.219	.235
ALTER	.401	.874	1.000	.992	-.253	.264
QALT	.384	.870	.992	1.000	-.247	.263
LNCRE	.094	-.219	-.253	-.247	1.000	.151
STOF	.000	.235	.264	.263	.151	1.000
D3FR2019	-.145	-.054	-.056	-.057	-.005	.045
INOXEW	.151	-.004	.045	.043	.060	.014
D3DYNR	-.100	-.020	-.021	-.025	.055	.031
D1SIED	.102	.045	.025	.039	-.011	-.048
THIO	.270	.122	.059	.048	-.112	-.114
QCRE	-.009	-.247	-.262	-.253	.810	.110

	D3FR2019	INOXEW	D3DYNR	D1SIED	THIO	QCRE
LNCDU	-.145	.151	-.100	.102	.270	-.009
RAUCHD	-.054	-.004	-.020	.045	.122	-.247
ALTER	-.056	.045	-.021	.025	.059	-.262
QALT	-.057	.043	-.025	.039	.048	-.253
LNCRE	-.005	.060	.055	-.011	-.112	.810
STOF	.045	.014	.031	-.048	-.114	.110
D3FR2019	1.000	-.045	.029	.017	-.121	.003
INOXEW	-.045	1.000	-.388	-.046	-.011	.045
D3DYNR	.029	-.388	1.000	.050	.015	.049
D1SIED	.017	-.046	.050	1.000	-.002	.004
THIO	-.121	-.011	.015	-.002	1.000	-.126
QCRE	.003	.045	.049	.004	-.126	1.000

Tab. 2.5.11: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Urin (Raucher)

Multiples R	.59586	<u>Varianzanalyse</u>			
R ²	.35505		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.34496	Regression	11	520.61620	47.32875
Standardfehler	1.15984	Residuen	703	945.70056	1.34524
F = 35.18250 Signif F = .0000					

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 2.5.11 (Fortsetzung)

Variable	B	SE B	95% Confidence Interval B	Beta	Correl	Partial	T	Sig	T
QCRE	-6.03268E-06	2.5242E-06	-1.09886E-05 -1.07674E-06	-.124823	-.008686	-.089773	-2.390	.0171	
D3FR2019	-.258139	.100061	-.454593 -.061686	-.079081	-.144583	-.096843	-2.580	.0101	
D1SIED	.350171	.100600	.152658 .547685	.106708	.102136	.130165	3.481	.0005	
D3DYNR	-.219517	.102489	-.420739 -.018295	-.070925	-.100138	-.080519	-2.142	.0325	
STOF	-.123488	.031315	-.184970 -.062007	-.128732	.000222	-.147113	-3.943	.0001	
THIO	.006653	9.5610E-04	.004775 .008530	.218608	.270314	.253831	6.958	.0000	
RAUCHD	.030233	.008238	.014059 .046407	.233800	.420271	.137108	3.670	.0003	
INOXEW	.011545	.003811	.004063 .019028	.100780	.151010	.113513	3.029	.0025	
LNCRE	.989856	.145173	.704833 1.274880	.358152	.093637	.249060	6.818	.0000	
QALT	-.001261	3.3593E-04	-.001921 -.01445E-04	-.921854	.383687	-.140176	-3.754	.0002	
ALTER	.142805	.030351	.083217 .202394	1.176911	.401182	.174729	4.705	.0000	
Constant	-10.750297	.918019	-12.552683 -8.947910				-11.710	.0000	

Vergleicht man die Modelle für die Raucher und die Nichtraucher, so fallen neben den Unterschieden in der Prädiktoren-Struktur auch einige deutlich abweichende Rohwertgewichte gleicher Prädiktoren auf.

Der Geschlechtsunterschied war bei den Rauchern stark abgeschwächt und nicht mehr signifikant, so daß der Prädiktor SEX ganz aus dem Modell entfernt wurde. Bei den Nichtrauchern wird der Geschlechts-Effekt dafür noch wesentlich deutlicher als in der Gesamtstichprobe: Für nichtrauchende Frauen werden immerhin um 63 % höhere Cadmium-Konzentrationen im Urin vorhergesagt als für nichtrauchende Männer.

Der Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Cadmium-Konzentration im Urin kann also durch Rauchen überdeckt oder neutralisiert werden. Unterschiedliche Rauchgewohnheiten der Geschlechter, wie etwa die im Mittel höhere Rauchdauer der Männer, können diesen Befund nicht erklären, denn die Berücksichtigung der Rauchprädiktoren in der Regressionsgleichung führt dazu, daß die Geschlechts-Unterschiede tendenziell deutlicher werden.

Thiozyanat im Serum unterscheidet sich bei rauchenden Frauen und rauchenden Männern praktisch nicht mehr, während die Anzahl täglich gerauchter Zigaretten bei Frauen etwas geringer ist.

Bei der Auswertung der Teilstichprobe der Raucher ist im Vergleich zur Gesamtanalyse die Anzahl täglich gerauchter Zigaretten durch das Thiozyanat im Serum ersetzt worden. Durch diesen Austausch der Prädiktoren steigt die aufgeklärte Kriteriumsvarianz bei den Rauchern um 2,6 %. Dieses Ergebnis wird wie schon beim Cadmium im

Blut interpretiert: Dadurch, daß die Nichtraucher unberücksichtigt bleiben, sind die ernährungs- und außenluftabhängigen Varianzkomponenten des Thiozyanats relativ klein, und die Validität in bezug auf das Rauchen steigt entsprechend. Der Prädiktor wird sogar valider als die Zigarettenzahl, weil er das Inhalationsverhalten möglicherweise mitefaßt oder auch fehlerhafte Angaben zur Zigarettenzahl korrigieren kann.

Der zusätzliche Prädiktor QCRE in der Regressionsgleichung enthält das Quadrat des Kreatiningehaltes im Urin. Durch diesen Prädiktor steigt die Varianzaufklärung des Kriteriums um etwa 0,6 %. Für das Kriterium ergibt sich daraus ein rechnerisches Maximum der vorhergesagten Cadmium-Konzentration im Urin bei etwa 286 mg Kreatinin pro 100 ml Urin. Dieser Wert liegt im oberen Bereich der Kreatinin-Verteilung; etwas mehr als 5 % der Raucher liegen noch über diesem Wert [vgl. Krause et al., 1989a]. Der Prädiktor QCRE führt damit weniger zu einem nicht monotonen Verlauf der Regressions-Funktion, als vielmehr zu einer zusätzlichen Betonung einer Sättigungs-Charakteristik, die ja durch den logarithmierten Prädiktor LNCRE ohnehin schon angedeutet war. Die Abb. 2.5.6 zeigt die Regressionskurve in Abhängigkeit vom Kreatinin im Urin für verschiedene Altersgruppen der Raucher.

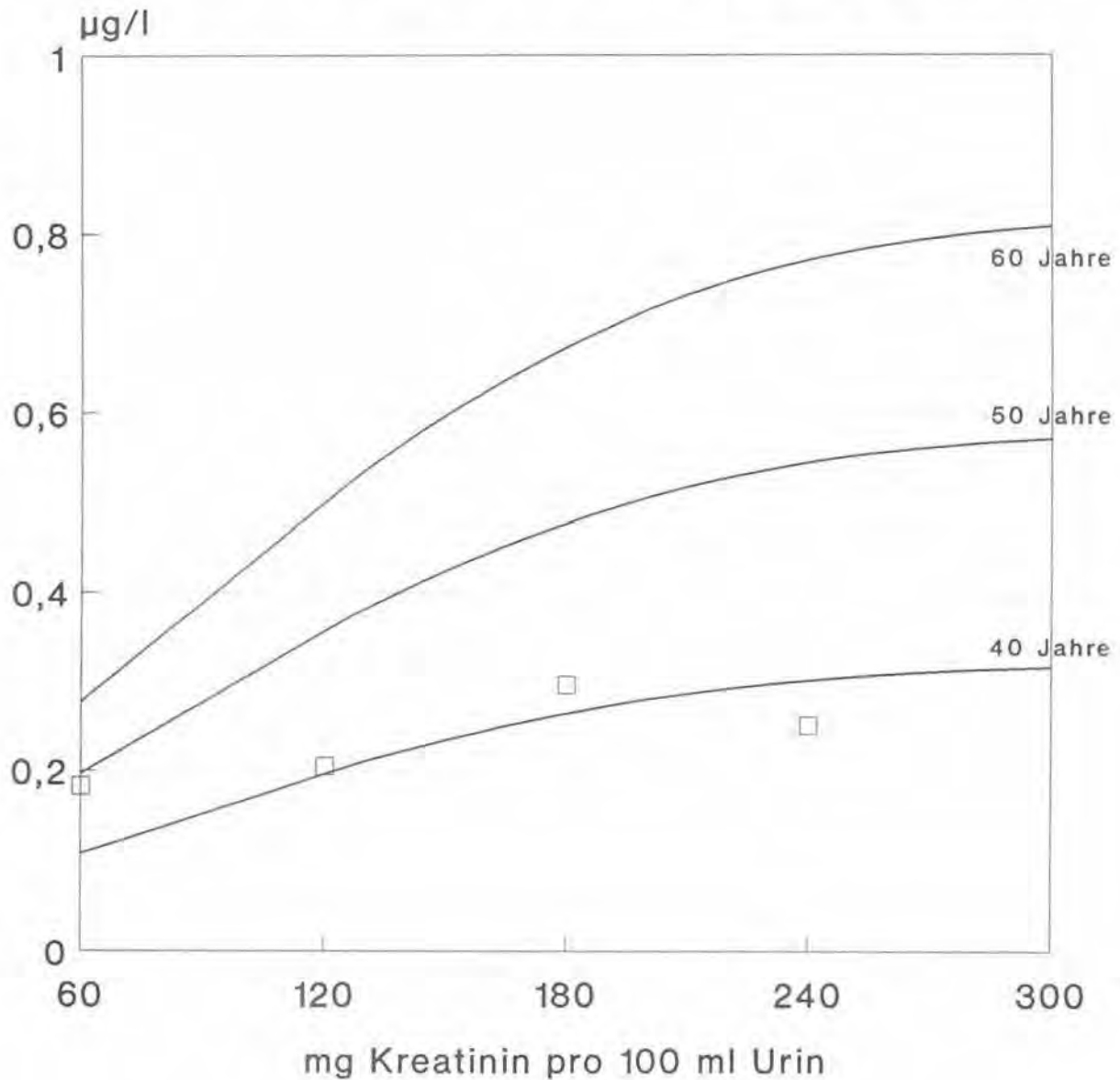
Die Rauchdauer zeigt bei den Rauchern ein wesentlich höheres Rohwertgewicht als bei den Nichtrauchern. Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß die Rauchdauer bei den Nichtrauchern ja nur für die Exraucher von Null verschieden ist und mithin der Mittelwert dieses Prädiktors für die Raucher wesentlich höher sein muß. Außerdem ist zu bedenken, daß der Einfluß des Rauchens für die Exraucher in Relation zu anderen Prädiktoren wie etwa dem Alter für Exraucher weniger dominant sein sollte als für Raucher.

Die Dominanz des Rauchens dürfte weiterhin dazu führen, daß regionale Einflüsse (D3DYNR und INOXEWR) bei den Rauchern weniger deutlich in Erscheinung treten als bei den Nichtrauchern. Beachtenswert ist noch, daß der Einfluß des Harnstoffs auf die Prädiktion des Kriteriums bei den Rauchern etwa doppelt so stark erscheint wie bei den Nichtrauchern. Ein ähnlicher, aber nicht so stark ausgeprägter Unterschied bezüglich des Harnstoffs war schon zwischen Männern und Frauen festzustellen.

Die Maxima der Regressionskurven des Cadmiumgehaltes im Urin in Abhängigkeit vom Lebensalter werden für beide Teilstichproben recht ähnlich geschätzt. Für die Nichtraucher ergibt sich ein Wert von 70,3 Jahren, für die Raucher ergeben sich 68,6 Jahre, wenn die Rauchdauer als Funktion des Alters und des Rauchbeginns mitberücksichtigt wird. Die Maxima liegen damit beide am oberen Rande des untersuchten Altersspektrums und sind daher sinnvollerweise eher als Sättigungsphänome zu deuten denn als Punkte der Trendumkehr.

Abb. 2.5.6: Regressionsfunktionen des
des Cadmiums im Urin bei Rauchern nach
Kreatinin im Urin und Alter.

Geometrische Mittel nur nach Kreatinin im Urin.



□ geom. Mittel

Funktionen gültig für: Rauchbeginn mit 20 Jahren,
ländliche Lage, normales ökonomisches Wachstum,
industr. NO_x-Emission: 12 t p.a. und 1000 Einw.,
120 µmol/l Thiozyanat, 6 mmol/l Harnstoff (Serum)

selten Wein,

WaBoLu, 1992

2.5.6 Weitere Informationen

Rauchen

Wie schon beim Cadmium im Blut ist der Prädiktor SJ4 (Anzahl täglich gerauchter Zigaretten) eine Summe aus vier Angaben, nämlich der Anzahl täglich gerauchter

- Filterzigaretten,
- filterloser Zigaretten,
- selbstgedrehter Zigaretten und
- Zigarren, Zigarillos, Stumpen.

Der Prädiktor SJ4 könnte auch in der Gesamtstichprobe mit ein wenig Informationsgewinn durch das Thiozyanat im Serum ersetzt werden. Dieser Gewinn wäre aber wesentlich kleiner als in der Teilstichprobe der Raucher. Weil die Zigarettenzahl pro Tag wesentlich leichter zu ermitteln ist als das Thiozyanat im Serum und die Verwendung beider Prädiktoren wegen des geringen Zuwachses an Varianzaufklärung nicht zu rechtfertigen war, wurde in der Gesamtstichprobe auf den Prädiktor "Thiozyanat im Serum" ganz verzichtet.

Entfernt man die Zigarettenzahl ersatzlos aus dem Vorhersagemodell, so erhöht sich der vorhergesagte jährliche Anstieg des Cadmiumgehaltes im Urin durch die Rauchdauer auf 3,1 % (von vorher 2,2 %). Ursache dieser Verschiebung ist die starke Korrelation zwischen Rauchdauer und Zigarettenzahl.

Die multiplikative Verknüpfung der Rauchdauer und der aktuell gerauchten Zigarettenmenge im Rohwertmodell könnte den Schluß nahelegen, daß beide Prädiktoren gemeinsam so etwas wie eine Schätzung für die mit dem Rauchen aufgenommene Gesamt-Cadmium-Dosis sein könnten. Alle Versuche, einen entsprechenden Schätzwert unter Ausschöpfung der vorhandenen Daten zu konstruieren, waren aber insofern erfolglos, als diese Schätzungen prädiktiv nie besser waren als die Rauchdauer allein. Der Zusammenhang zwischen Zigarettenzahl und Cadmium im Urin wurde daher weiterhin im Sinne einer aktuellen Belastungskomponente des Cadmiums im Urin gedeutet.

Kehrt man die Prädiktor-Reihenfolge um, indem zuerst die Zigarettenzahl und als zweites die Rauchdauer in die Regression aufgenommen werden, so steigt die Varianzaufklärung durch die Zigarettenzahl um 4,8 % und anschließend durch die Rauchdauer um 7,4 %. Der langfristige Aspekt des Rauchens bleibt damit bezüglich des Cadmiums im Urin auf jeden Fall dominant.

Eine quadratische Form des Prädiktors "Rauchdauer" ist nicht geeignet, das Vorhersagemodell zu verbessern.

Alter

Läßt man den quadratischen Altersterm weg, so ergibt sich für die Gesamtstichprobe in linearer Näherung ein Anstieg der Regressionskurve um 4,3 % pro Lebensjahr.

Körpergewicht

Wie bereits bei der Diskussion des Geschlechts (s. Abschnitt 2.5.4.4) dargestellt wurde, kann das Körpergewicht die Varianzaufklärung des Kriteriums in der Gesamtstichprobe noch um 0,3 % verbessern, wobei der Einfluß des Geschlechtes auf das Kriterium zurückgeht.

Das Körpergewicht wurde aber nicht als Prädiktor in das Vorhersagemodell aufgenommen, weil einerseits die zusätzliche Varianzaufklärung nicht sehr hoch erschien und weil andererseits nicht klar zu erkennen war, daß der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Kriterium nicht nur durch das Geschlecht bzw. andere dahinterliegende Variablen konfundiert war. Hierbei war auch zu berücksichtigen, daß das Körpergewicht in den geschlechtsspezifischen Teilstichproben nicht als relevanter Prädiktor erschien.

Stoffwechsel-Variablen

Weitere quadratische, logarithmische und lineare Formen von Stoffwechselvariablen wie Kreatinin und Harnstoff konnten die Prädiktion für die Gesamtstichprobe nach den bereits in der Regressionsgleichung enthaltenen Variablen in der Regel nicht weiter verbessern. Ausgenommen hiervon war das Quadrat des Kreatinins im Urin, das in der Gesamtstichprobe noch zu einer Verbesserung der Varianzaufklärung um 0,3 % geführt hätte, aber nur bei den Rauchern berücksichtigt wurde.

Ernährung

Neben der Verzehrhäufigkeit von Wein und Sekt war in der Gesamtstichprobe kein wesentlicher Zusammenhang mit anderen Ernährungsvariablen erkennbar.

Der Cadmium-Gehalt des Trinkwassers (Spontanprobe) kann die Varianzaufklärung in der Gesamtstichprobe um fast 0,2 % verbessern.

In der Teilstichprobe der Nichtraucher hätten aber noch Variablen des Kaffee-Konsums bzw. der Verzehrhäufigkeit von Kaffee und Tee als Prädiktoren berücksichtigt werden können. Die zusätzliche Varianzaufklärung hätte hierbei maximal 0,4 % betragen. Tendenziell zeigen Nichtraucher umso höhere Cadmium-Konzentrationen im Urin, je mehr Kaffee sie trinken.

Cadmium im Blut als Prädiktor

Wird Cadmium im Blut zusätzlich als Prädiktor in die Regressionsgleichung aufgenommen, so läßt sich die Varianzaufklärung des Kriteriums noch um 1,4 % erhöhen. Die prädiktive Bedeutung der Zigarettenzahl und der Rauchdauer geben dabei erkennbar nach. Da der Cadmiumgehalt im Blut sowohl Ursache als auch Folge des Cadmium-Depots im Körper ist, wurde der Prädiktor nicht in die Regressionsgleichung aufgenommen (vgl. Abschnitt 1.10.3).

Andere Metalle

Die Aufnahme anderer Metallkonzentrationen im Urin in die Regressionsgleichung kann die Varianzaufklärung der Cadmium-Konzentration im Urin etwas erhöhen (Kupfer: 0,2 %, Quecksilber: 0,3 %, Chrom: 0,4 %), die Korrelationen mit dem Cadmium sind jeweils positiv. Gedeutet werden kann dies z.B. als gemeinsame Folge einer Variation der Urinverdünnung, einer Variation der glomerulären Nierenleistung oder einer Variation der Resorption in den Tubuli. Wegen der geringen Varianzanteile und wegen ihres geringen Erklärungswertes wurden diese Prädiktoren nicht in die Regressionsgleichung aufgenommen.

Beruf

Schulbildung, Einkommen, berufliche Stellung und Haushaltsgröße blieben in der Gesamtstichprobe fast ohne jeden erkennbaren Zusammenhang mit dem untersuchten Kriterium. Betrachtet man die Männer allein, werden berufliche Einflüsse aber etwas deutlicher. Neben der schon oben (s. 2.5.4.3) erwähnten Belastung mit Metallen und Schwermetallen läßt auch eine (derzeitige oder als letzte ausgeführte) Tätigkeit in der Eisen- und Stahlindustrie höhere Cadmium-Konzentrationen im Urin erwarten. Die Varianzaufklärung könnte durch diesen Prädiktor bei den Männern noch um 0,4 % verbessert werden. Noch deutlicher dürften berufliche Effekte an der Teilstichprobe der männlichen Nichtraucher werden, die hier aus ökonomischen Gründen nicht separat untersucht wurde.

Bei den Rauchern gab es einige über das Rauchverhalten konfundierte Zusammenhänge des Cadmiums im Urin mit beruflicher Stellung und Schulbildung, die aber nicht stabil waren, wenn das Thiozyanat als Prädiktor berücksichtigt wurde.

Staub, Heizung

Wie schon beim Cadmium-Gehalt des Blutes war die Art der Heizung ebenso ohne erkennbaren Einfluß auf den Cadmium-Gehalt im Urin wie die Cadmium-Gehalte der untersuchten Staubproben. Da regionale Effekte deutlich erkennbar sind, stellt sich die Frage, warum die untersuchten Staubproben hier ohne Relevanz sind. Offenbar sind die Staubproben nicht geeignet, die Langzeitexposition in der Region angemessen abzubilden.

Regionale Effekte

Die beiden regionalen Prädiktoren INOXEWR und D3DYNR sind ja in gewisser Weise gegensätzlich; Regionen mit starkem Wachstum sind eher durch junge Industrien und Dienstleistungs-Unternehmen gekennzeichnet, Regionen mit hoher Stickstoffoxide-Emission dagegen eher durch alte Produktionsstrukturen. Beide Variablen sind deshalb auch negativ korreliert ($r = -.40$). Kehrt man die Reihenfolge der Prädiktoren um, indem zuerst D3DYNR und danach INOXEWR in die Regressionsgleichung aufgenommen werden, so erhöht sich die aufgeklärte Varianz durch D3DYNR um 2,0 % und durch INOXEWR anschließend noch um 1,3 %.

2.6 Cadmium im Urin unter Kreatininbezug

Folin hat im Jahre 1905 [zit. n. Chattaway, 1969] veröffentlicht, daß die Kreatinin-Ausscheidung mit dem Urin bei fleischloser Ernährung intraindividuell konstant sei. Aufgrund dieser Aussage, die in späteren Lehrbüchern Aufnahme fand, wurde in den sechziger Jahren diskutiert, ob man nicht den Kreatinin-Gehalt im Urin wegen seiner vermeintlichen Stabilität dazu benutzen könnte, die Vollständigkeit von 24-Stunden-Sammelurinen zu überprüfen. Die damalige Diskussion [z.B. Paterson, 1967, Edwards, 1969, Chattaway, 1969] wurde aus klinischen Interessen heraus geführt und hatte mit der Untersuchung von Schwermetallen noch nichts zu tun. Das Ergebnis der Diskussion war eindeutig negativ: Die im Sammelurin enthaltene Kreatininmenge ist nicht geeignet, um die ihr zugrunde liegende Filtrationszeit genau zu bestimmen.

In den achtziger Jahren ist eine ähnliche Diskussion in Zusammenhang mit der Untersuchung von Schwermetallen, insbesondere von Cadmium, noch einmal geführt worden. Zur Schätzung des intrakorporalen Cadmium-Depots sollte die Cadmium-Menge bestimmt werden, die innerhalb eines definierten Zeitintervalls ausgeschieden wird. Hierzu wäre wieder ein 24-Stunden-Sammelurin vonnöten gewesen, der aber in epidemiologischen Untersuchungen nicht praktikabel ist. Ersatzweise wurde wieder diskutiert, ob die in einer Urinprobe enthaltene Kreatinin-Menge als Bezugsgröße für das Cadmium dienen könnte. Die Diskussion in den achtziger Jahren war dabei argumentativ weniger klar als die in den sechziger Jahren, jedoch kam man auch in den achtziger Jahren zu dem Ergebnis, daß die Kreatinin-Exkretion nicht hinreichend stabil sei [Alessio, 1983, Alessio, 1985, Berlin, 1985, Kowal, 1983]. Die Folgerungen der Autoren aus diesem Befund waren unterschiedlich; Alessio etwa kam zu dem Schluß, daß zur Untersuchung der Cadmium-Exkretion der Volumenbezug ebenso geeignet ist wie der Kreatinin-Bezug, während Kowal argumentierte, daß das spezifische Gewicht des Urins die ideale Bezugsgröße sei.

Nach dem heutigen Wissensstand sollte man zunächst die Problemstellung genauer differenzieren: Wenn die Normierung der Cadmium-Ausscheidung mit dem Urin vor allem die variierende Verdünnung des Urins, also die Diurese kompensieren soll, so dürfte eine geeignete und zuverlässig zu ermittelnde Bezugsgröße die Osmolalität der Urinprobe sein [Weidemann und Guder, 1988].

Aufgrund der bisherigen Kenntnisse über den Cadmium-Transport in der Niere ist die Variation der Urinkonzentration aber gar nicht unbedingt die einzige oder die wesentliche Störvariable zur Schätzung des intrakorporalen Cadmium-Depots aus dem Cadmiumgehalt des Urins. Auch die bei Morgen- oder Spontanurinproben variierende Filtrationszeit wäre nur dann die entscheidende Störvariable, wenn bekannt wäre, daß Cadmium zeitlich sowohl langfristig (über Jahre und Jahrzehnte) als auch kurzfristig (innerhalb eines Tages) konstant und proportional zum Cadmium-Depot ausgeschieden wird. Es liegt aber viel näher anzunehmen, daß die absolute, mit dem Urin ausgeschiedene Cadmium-Menge nicht proportional zur Filtrationszeit, sondern proportional zur (altersabhängigen und zirkadian deutlich schwankenden) glomerulä-

ren Filtrationsleistung ist: Wenn viel Primärharn erzeugt wird, sollte auch viel Cadmium ausgeschieden werden, denn die Tubuli der Nephronen reagieren nach derzeitigem Wissenstand nicht in Abhängigkeit von Zeittakten, sondern vor allem in Abhängigkeit von Konzentrationen und Konzentrationsgefällen. Von daher wäre für das Cadmium die Bezugsgröße der Wahl eine Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und nicht ein Zeitbezug. Die GFR wird praktisch meist als "Kreatinin-Clearance" ermittelt [Lux, 1988], was neben den Kreatinin-Konzentrationen in Plasma und Urin auch eine Harnzeitvolumen-Bestimmung erfordert.

Da das Harnzeitvolumen in dieser Studie nicht zur Verfügung steht, kann Cadmium auch nicht auf die GFR normiert werden. Es sind aber zwei Näherungen an die GFR möglich:

Die erste Näherung verwendet den Kreatinin-Gehalt im Urin selbst. Der Nutzen dieser einfachen Methode wird sicherlich durch die Variation der Urinverdünnung begrenzt. Die Funktion des Kreatiningehaltes im Urin als Indikator für die GFR ist aber, zumindest was einige wesentliche Varianzkomponenten betrifft, oben ausführlich dargelegt worden.

Die zweite Näherung verwendet den Quotienten aus den Kreatinin-Konzentrationen im Urin und im Serum. Da die interindividuellen Variationen des Verhaltens während der Nacht deutlich geringer sein dürften als während des Tages, dürfte auch das Harnzeitvolumen von Morgenurinproben wesentlich geringer variieren als das von Spontanurinproben. Soweit also die Annahme zutrifft, daß das Harnzeitvolumen von Morgenurinproben interindividuell recht konstant ist, verhält sich der so errechnete Quotient proportional zur Kreatinin-Clearance.

2.6.1 Vergleich unterschiedlicher Cadmium-Normierungen

Die praktischen Auswirkungen der zuvor angestellten Überlegungen sollen im folgenden überprüft werden. Hierzu werden nachstehend die Kriterien

- Cadmium im Urin,
- Cadmium im Urin pro Kreatinin und
- Cadmium im Urin pro Kreatininquotient

hinsichtlich ihrer statistischen Vorhersagbarkeit miteinander verglichen und zwar jeweils in ihrer logarithmierten Form. Die praktische Relevanz dieser drei Normierungs-Varianten ist nicht sehr groß, weil alle drei Kriterien hoch miteinander korreliert sind. Die beiden Bezugsgrößen "Kreatiningehalt im Urin" und "Quotient aus Kreatiningehalt im Urin und Kreatiningehalt im Serum" korrelieren zu $r = .89$. Die Kriterien "Cadmium im Urin pro Kreatinin" und "Cadmium im Urin pro Kreatininquotient" korrelieren sogar zu $r = .99$, sind also statistisch gesehen nahezu identisch.

Cadmium im Urin korreliert mit den anderen beiden Kriterien jeweils zu $r = .94$. Die nachstehende Tab. 2.6.1 enthält einige Kennwerte der multiplen Regressionsanalysen und die Rohwertgewichte für alle drei Kriterien bei Probanden mit vollständigen Datensätzen. Tab. 2.6.1 ändert sich nicht entscheidend, wenn stattdessen die kleinste gemeinsame Stichprobe zugrunde gelegt würde. Es wurden jeweils die gleichen Prädiktoren des Gesamtmodells für Cadmium im Urin (s. Abschnitt 2.5) in die Regressionsrechnung eingesetzt mit Ausnahme des Kreatiningehaltes im Urin, da letzterer schon in die Definition der beiden kreatinin-bezogenen Kriterien eingegangen ist.

Tab. 2.6.1: Vergleich der multiplen Regressionsanalysen für Cadmium im Urin, Cadmium im Urin pro Kreatinin und Cadmium im Urin pro Kreatininquotient

	Cd im Urin ($\mu\text{g/l}$)	Cd im Urin pro Kreatinin ($\mu\text{g/g}$)	Cd im Urin pro Kreatinin- Quotient ($\mu\text{g/l}$)
N	2109	2109	1823
R^2	.320	.346	.352
p	.0000	.0000	.0000
df_1	12	11	11
df_2	2096	2097	1823
<u>Rohwertgewichte:</u>			
D1SIED	.2970	.2967	.2617
LNCRE	.7774	-	-
D2RSTAT	-.2585	-.2500	-.3081
INOXWR	.0141	.0135	.0165
STOF	-.0873	-.0966	-.0621
D3FR2019	-.2571	-.2647	-.2814
RAUCHD	.0213	.0212	.0223
D3DYNR	-.2936	-.3045	-.3065
SEX	.3670	.4068	.1755
SJ4	.0226	.0231	.0235
QALT	-9.618E-04	-9.338E-04	-9.344E-04
ALTER	.1298	.1307	.1318
(Constant)	-9.567	-6.123	-10.97

Vergleicht man zunächst Cadmium im Urin und Cadmium im Urin pro Kreatinin, so zeigt Tab. 2.6.1, daß die Analyse des Cadmiums pro Kreatinin die Varianzaufklärung des Kriteriums um 2,6 % erhöht, obwohl ein Prädiktor weniger eingesetzt wurde. An

der Erhöhung der Varianzaufklärung sind vor allem drei Variablen beteiligt: Durch den Wegfall des Prädiktors LNCRE ergibt sich, gemessen an den Produkten $\beta \cdot r$, zunächst eine Verminderung der Varianzaufklärung um 3 % (vgl. Tab. 2.5.4). Zugleich steigt aber die Varianzaufklärung durch die beiden Alters-Prädiktoren (ALTER und QALT) um etwa 4,5 %. Dies liegt daran, daß der Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Kriterium erheblich ansteigt, wenn die Cadmium-Exkretion auf Kreatinin bezogen wird ($r = .40$). Da die GFR und auch die Kreatinin-Exkretion mit dem Alter stark abnehmen, steigt die Cadmium-Exkretion geringer an, als dies dem Cadmium-Depot im Körper entsprechen würde. Durch den Kreatinin-Bezug wird dieses Phänomen deutlich.

Weiterhin steigt die Varianzaufklärung durch das Geschlecht um 1 %; bei diesem Prädiktor steigen sowohl die unbereinigte Korrelation als auch das Rohwert-Gewicht merklich an. Da Frauen deutlich weniger Kreatinin ausscheiden als Männer, führt der Kreatinin-Bezug dazu, daß die Unterschiede in der Cadmium-Exkretion zwischen den Geschlechtern noch deutlicher werden.

Im übrigen sind die Rohwert-Gewichte für beide Kriterien recht homogen, alle β -Gewichte sind auch bei Kreatinin-Bezug signifikant von Null verschieden.

Für das dritte Kriterium "Cadmium im Urin pro Kreatininquotient" ist die Varianzaufklärung noch einmal etwas erhöht, jedoch ist der Stichprobenumfang deutlich reduziert. Tendenziell sind die Rohwert-Gewichte für dieses Kriterium denen des Cadmiums im Urin pro Kreatinin sehr ähnlich. Die Varianzbeiträge der Rauchdauer ($\beta \cdot r = .077$) und der industriellen Stickstoffoxide-Emission ($\beta \cdot r = .027$) sind aber jeweils erhöht. Dafür ist das Geschlecht nur noch von marginaler Bedeutung. Das β -Gewicht des Prädiktors SEX ist zwar in der oben dargestellten Analyse noch signifikant, wird aber zunehmend instabil, wenn durch zusätzliche Prädiktoren die Stichprobengröße noch etwas reduziert wird.

Wegen der Komplexität des im Zusammenhang mit der Cadmium-Exkretion auftretenden Geschlechts-Effekts sei dieser im folgenden noch etwas genauer betrachtet. Aus Tab. 2.6.2 ist zu erkennen, daß der Geschlechts-Unterschied bei der Kreatinin-Exkretion im Mittel mit einem entsprechenden Unterschied im Serum-Kreatinin korrespondiert. Dies gilt zumindest für die Gesamtstichprobe und für die Nichtraucher. In der Folge sind die Kreatinin-Quotienten (Gehalt im Urin geteilt durch Gehalt im Serum) mit etwa 150 für Männer und Frauen im Mittel fast gleich hoch. Für Männer und für Frauen ist also die Kreatinin-Konzentration im Harn etwa 150 mal so groß wie die im Serum. Der geschlechtsspezifische Kreatinin-Unterschied ist damit offensichtlich nur eine Folge eines üblichen physiologischen Regelmechanismus ("kompensierte Retention"), nach der sich die Serumkonzentration einer harnpflichtigen Substanz so einpendelt, daß eine ausgeglichene Bilanz zwischen Substanz-Anfall und Substanz-Abgabe entsteht.

Tab. 2.6.2: Geometrische Mittelwerte und Stichprobengrößen (ungewichtet) zu Kreatinin und Cadmium im Urin nach Geschlecht und Rauchen

	MÄNNER	FRAUEN	NICHTRAUCHER		RAUCHER	
			MÄNNER	FRAUEN	MÄNNER	FRAUEN
KREATININ IM URIN [g:l]						
GEOM. MITTEL	1.573	1.256	1.570	1.220	1.582	1.369
N	1226	1224	714	909	510	315
KREATININ IM SERUM [mg:l]						
GEOM. MITTEL	10.402	8.415	10.570	8.482	10.166	8.232
N	1081	1014	636	753	443	261
KREATININ-QUOTIENT						
GEOM. MITTEL	152.17	149.75	150.51	143.60	154.78	168.85
N	1047	977	617	724	428	253
CD IM URIN [μ g:l]						
GEOM. MITTEL	0.150	0.151	0.107	0.134	0.240	0.215
N	1264	1269	735	945	527	324
CD PRO KREATININ [μ g:g]						
GEOM. MITTEL	0.094	0.121	0.068	0.111	0.148	0.159
N	1218	1215	709	902	507	313
CD PRO KREATININQUOTIENT [ng:l]						
GEOM. MITTEL	0.948	0.946	0.684	0.862	1.516	1.229
N	1040	971	612	719	426	252

Wenn aber der Kreatinin-Unterschied zwischen den Geschlechtern funktional unbedeutend ist, dann führt jede Normierung auf den Kreatinin-Gehalt im Urin zu einer Verzerrung des Geschlechts-Effektes bei der so normierten Variablen.

Folglich erscheint der Geschlechts-Effekt beim Kriterium "Cadmium im Urin pro Kreatinin" maximal, ohne daß dies in einen sinnvollen Bezug zum intrakorporalen Cadmium zu setzen wäre.

Zu beantworten bleibt noch die Frage, warum beim Kriterium "Cadmium im Urin pro Kreatininquotient" ein so viel kleinerer Geschlechts-Effekt geschätzt wird als beim Cadmium im Urin. Beim Cadmium im Urin wurde für Frauen eine um 44 % erhöhte Cadmium-Exkretion geschätzt, beim Cadmium im Urin pro Kreatinin-Quotient sind es nur noch 19 %, außerdem ist der Effekt bei letzterem Kriterium nicht mehr sehr stabil. Ursächlich hierfür ist vor allem eine Eigenheit der Raucher, die aus Tab. 2.6.2 erkennbar wird. Für die Raucher ist der Serum-Kreatinin-Gehalt etwas niedriger als für die Nichtraucher, der Kreatinin-Gehalt im Urin dagegen erhöht und zwar besonders stark bei den Frauen. Der Kreatinin-Quotient ist damit für Raucher ebenfalls und für die weiblichen Raucher in besonderem Maße erhöht. Offensichtlich ist die glomeruläre Nierenleistung für Raucher und besonders für rauchende Frauen verstärkt. Weiterhin läßt sich zeigen, daß die Erhöhung der Nierenleistung für rauchende Frauen generell, für rauchende Männer dagegen deutlicher erst in höherem Alter auftritt (s. Abschnitt 2.6.2).

Gemessen an dem Kreatinin-Quotienten als Indikator der Nierenleistung ergeben sich nun für rauchende Frauen vergleichsweise niedrige Cadmium-Exkretionen, die in der Gesamtstichprobe den Geschlechts-Effekt verringern.

Die Ergebnisse der Analysen zeigen insgesamt, daß Cadmium-Effekte deutlicher werden, wenn man sie auf Kreatinin bezieht. Der Normierung auf den Kreatinin-Quotienten sollte dabei der Vorzug gegeben werden, weil er den Geschlechts-Effekt nicht verzerrt. Wegen der hohen Interkorrelationen der drei untersuchten Kriterien ist die Normierung aber nicht von entscheidender Bedeutung, wenn man einmal von den Auswirkungen auf den Geschlechtseffekt absieht.

2.6.2 Zur Nierenfunktion bei Rauchern

Die gerade skizzierten Abhängigkeiten von Kreatinin, Geschlecht und Rauchen haben Rückwirkungen auf die Interpretation der Analysen zu Cadmium im Blut und im Urin, sie sollen deshalb im folgenden noch einmal ausführlicher dargestellt werden.

Tab. 2.6.3 enthält die Ergebnisse einer Varianzanalyse der Logarithmen des Kreatinin-Quotienten nach Geschlecht, Rauchen und fünf Altersklassen, Tab. 2.6.4 enthält die zugehörigen geometrischen Mittelwerte und Abb. 2.6.1 eine grafische Darstellung dieser Mittelwerte.

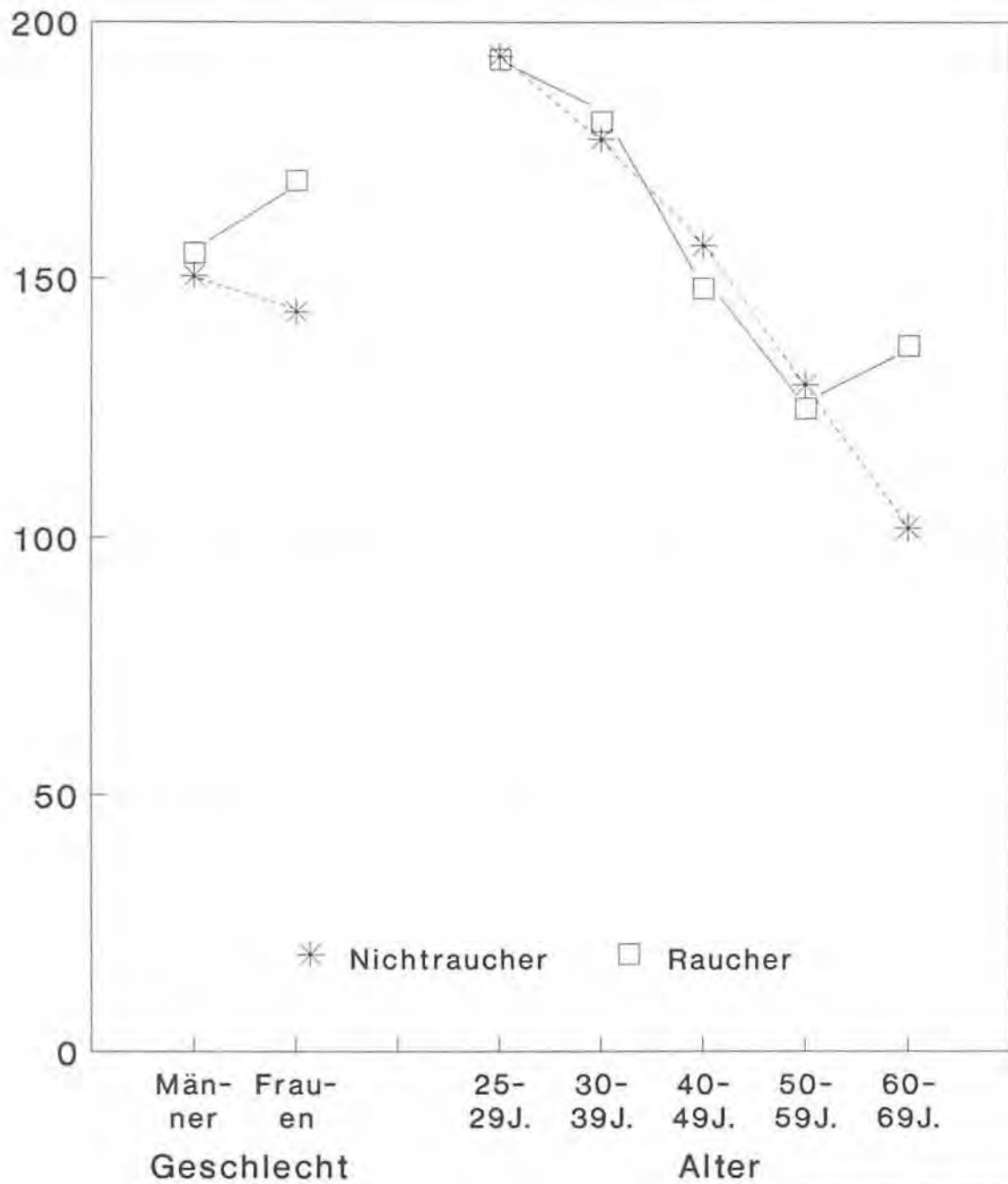
Tab. 2.6.3: Ergebnistabelle der Varianzanalyse der Logarithmen des Kreatinin-Quotienten nach Geschlecht (SEX), Rauchen (DIRSTAT) und Altersgruppen (AGE)

Variationsquelle	Quadrat-Summe	FG	Mittl. Quadrat	F	p(F)
Haupteffekte	75.356	6	12.559	55.548	.000
SEX	.002	1	.002	.010	.921
DIRSTAT	.086	1	.086	.379	.538
AGE	72.072	4	18.018	79.691	.000
2-fach Interaktionen	8.301	9	.922	4.079	.000
SEX DIRSTAT	.719	1	.719	3.180	.075
SEX AGE	2.836	4	.709	3.136	.014
DIRSTAT AGE	3.393	4	.848	3.751	.005
3-fach Interaktionen	.907	4	.227	1.003	.405
SEX DIRSTAT AGE	.907	4	.227	1.003	.405
aufgeklärt	84.564	19	4.451	19.685	.000
residual	452.647	2002	.226		
gesamt	537.210	2021	.266		

Tab. 2.6.4: Geometrische Mittelwerte und Stichprobengrößen der Kreatinin-Quotienten

GESAMT		RAUCHEN		GESCHLECHT			
		NICHT- RAUCHER	RAUCHER	MÄNNER		FRAUEN	
Kreatinin im Urin : Kreatinin im Serum				NICHT- RAUCHER	RAUCHER	NICHT- RAUCHER	RAUCHER
25-29 JAHRE							
GEOM. MITTEL	193.06	193.45	192.67	193.64	184.74	193.45	205.00
N	305	168	137	79	82	89	55
30-39 JAHRE							
GEOM. MITTEL	178.57	177.15	180.55	178.39	173.47	176.09	192.48
N	468	262	206	117	127	145	79
40-49 JAHRE							
GEOM. MITTEL	153.85	156.33	147.97	153.39	136.18	159.49	170.20
N	553	392	161	195	101	197	60
50-59 JAHRE							
GEOM. MITTEL	128.25	129.54	124.96	134.16	131.37	125.34	113.18
N	406	286	120	140	80	146	40
60-69 JAHRE							
GEOM. MITTEL	107.99	101.90	137.00	109.84	142.59	97.51	126.47
N	290	233	57	86	38	147	19
alle Altersklassen							
GEOM. MITTEL	151.11	146.79	159.81	150.51	154.78	143.60	168.85
N	2022	1341	681	617	428	724	253

Abb. 2.6.1: Geometr. Mittel der Quotienten "Urin-Kreatinin : Serum-Kreatinin" nach Geschlecht, Alter, und Rauchen



WaBoLu, 1992

Aus Tab. 2.6.3 ist zu entnehmen, daß sich Raucher und Nichtraucher insgesamt nicht signifikant bezüglich des Kreatinin-Quotienten unterscheiden, daß aber die Wechselwirkungen erster Ordnung des Rauchens signifikant sind, wobei die Wechselwirkung aus Rauchen und Geschlecht allerdings nur eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = .075$ erreicht. Aus Tab. 2.6.4 und Abb. 2.6.1 werden die Eigenarten dieser Wechselwirkungen deutlich. Während sich männliche Raucher und Nichtraucher kaum unterscheiden, ist der Kreatininquotient für weibliche Nichtraucher etwas kleiner, für weibliche Raucher dagegen deutlich höher als für die entsprechende Teilstichprobe der Männer. Für die Nichtraucher ist ein fast linearer Abfall des mittleren Kreatinin-Quotienten mit steigendem Alter festzustellen. Der Altersverlauf ist für die Raucher zunächst fast parallel, die oberste Altersgruppe der Raucher zeigt dann aber einen deutlich erhöhten Kreatinin-Quotienten.

Für weibliche und für ältere Raucher zeigt sich also eine Erhöhung des Kreatinin-Quotienten. Soweit dieser Quotient als Indikator der glomerulären Filtrationsrate gelten kann, ist also die GFR für ältere und für weibliche Raucher erhöht. Dies kann im Sinne einer kompensatorischen Leistung der Nieren gedeutet werden: Die vermehrt im Blut der Raucher auftretenden Schadstoffe machen bei diesen Gruppen offenbar eine Erhöhung der Filtrationsleistung der Nieren erforderlich.

Wahrscheinlich ist die Bedeutung des Prädiktors LNCRE (Logarithmus des Kreatinins im Urin) für die Vorhersage des Cadmiums im Blut und des Cadmiums im Urin zumindest partiell auf diese Anpassungsleistung der Nieren zurückzuführen. Jedenfalls wird in diesem Sinne auch verständlich, warum LNCRE für die Vorhersage des Cadmiums im Blut bei den Nichtrauchern nicht mehr die Bedeutung hat wie bei der Gesamtstichprobe.

Der Vollständigkeit halber sei noch darauf hingewiesen, daß in Tab. 2.6.3 auch der Alterseffekt und die Wechselwirkung aus Geschlecht und Alter signifikant sind. Der Altersverlauf ist in Abb. 2.6.1 sehr deutlich zu erkennen, er spiegelt die bekannte Verminderung der GFR mit steigendem Alter wider. Die Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht kommt im wesentlichen dadurch zustande, daß der Altersabfall der GFR bei Frauen etwas steiler verläuft als bei Männern.

2.7 Einige Überlegungen zum Mechanismus der Cadmium-Ausscheidung

2.7.1 Zur Cadmium-Exkretion

Cadmium kann in verschiedenen Formen im Blut vorkommen. Ein großer Teil wird offenbar mit den Erythrozyten im Blut transportiert. In den Erythrozyten ist das Cadmium an Proteine gebunden. Auch die Bindung des Cadmiums an Albumine und größere Proteine des Blutplasmas ist belegt [Nordberg, 1984].

Für die Kinetik des Cadmiums scheint aber die Bindung an vorwiegend in der Leber gebildete Metallothionein-Komplexe entscheidend zu sein. Die Metallothioneine (MT) sind Proteine niedrigen Molekulargewichts (6000 - 7000 Dalton) und damit, soweit sie an Zellen ungebunden im Blutplasma vorkommen, glomerulär frei filtrierbar. Filtriertes Metallothionein wird, wie andere Proteine auch, zum größten Teil in den Tubuli resorbiert. Die Protein-Resorption in den Tubuli läuft generell als Endozytose ab, d.h. das Protein wird von der Tubulus-Wand umschlossen und danach aufgelöst, freigesetzte Aminosäuren werden über die peritubuläre Membran wieder an das Blut abgegeben. Cadmium induziert in den Tubuluszellen offenbar eine erneute Metallothionein-Synthese und wird dann als Cadmium-Metallothionein in den Tubuli eingelagert. Eine Schädigung der Tubuluszellen durch Cadmium tritt möglicherweise (erst) dann ein, wenn die MT-Synthese-Kapazität der Tubulus-Zellen überschritten wird [Nordberg, 1984, Friberg et al., 1986 a].

Es ist nicht bekannt, welcher Anteil des im Blut befindlichen Cadmiums glomerulär filtrierbar ist. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann man davon ausgehen, daß der überwiegende Teil nicht filtrierbar ist. Im Tierversuch ist Metallothionein im Blut nur in geringen Mengen zu finden, offenbar weil es durch den beschriebenen Vorgang der Filtration und Resorption dem Blut stets schnell entzogen wird [Nordberg, 1984]. Wäre Cadmium überwiegend frei filtrierbar, so sollten Raucher morgens geringere Cadmium-Gehalte im Blut aufweisen als abends, weil sie nachts kaum Cadmium aufnehmen und das im Blut vorhandene Cadmium schnell ausgeschieden werden sollte. Dieser Rückgang könnte durch Nachlieferung von Cadmium aus dem Gewebe (z.B. aus der Leber) etwas verzögert werden. Die Korrelation zwischen dem Blut-Cadmiumgehalt und der Uhrzeit der Blutabnahme läßt aber keinen tageszeitlichen Verlauf der Blut-Cadmium-Konzentration erkennen.

Es stellt sich nun die Frage, wie bei dem beschriebenen Mechanismus überhaupt Cadmium in den Urin gelangen und ausgeschieden werden kann. Hierfür bieten sich drei mögliche Erklärungen an:

1. Cadmium kommt im Blut auch in Formen vor, die glomerulär frei filtrierbar sind und tubulär nicht resorbiert werden.
2. Die Metallothionein-Resorption in den Tubuli ist nicht vollständig.
3. Bereits in den Tubuli eingelagertes Cadmium wird wieder freigesetzt.

Zur erstgenannten Erklärung liegen auch im weiteren Sinne keine weiteren Anhaltspunkte vor, so daß sie generell nicht sehr überzeugend erscheint.

Für die zweite These der unvollständigen Metallothionein-Resorption in den Tubuli gibt es eine Reihe von Anhaltspunkten. So sind z.B. Eiweiß-Ausscheidungen mit dem Urin bis 200 mg pro Tag als normal anzusehen, wobei ein Teil dieser Ausscheidungen aus Plasma-Proteinen besteht [Weidemann und Guder, 1988]. Eiweiß-Ausscheidungen können u.a. deshalb auftreten, weil die tubuläre Resorption ein sättigbarer Prozeß ist, der nur über eine begrenzte Kapazität verfügt [Hörl und Heidland, 1988]:

Tubuläre Transportprozesse werden hinsichtlich ihrer Affinität differenziert. Transportprozesse mit **geringer** Affinität zu der zu transportierenden Substanz zeichnen sich dadurch aus, daß sie recht träge auf Steigerungen der Substanzkonzentration im Primärharn reagieren. So führt eine Verdoppelung der Konzentration bei gering affinem Transport nicht auch zu einer Verdoppelung der Resorptionsleistung, sondern zu einem geringeren Anstieg. In der Folge wird die Substanz vermehrt mit dem Urin ausgeschieden und es entsteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Konzentration im Blutplasma und der Konzentration im Urin. **Hoch** affine Transportprozesse reagieren hingegen äußerst flexibel auf Änderungen der Substanzkonzentration im Primärharn. Vervielfacht sich die Konzentration, so kann auch die Resorptionsleistung entsprechend vervielfacht werden. In der Folge ändert sich die ausgeschiedene Menge der Substanz kaum und der Zusammenhang zwischen Konzentration im Plasma und Konzentration im Urin ist sehr schwach. Dies ändert sich erst, wenn die Transportkapazität überschritten wird, was bei hoch affinen Prozessen sehr viel leichter passieren kann als bei gering affinen Prozessen. Wird die Transportkapazität der Tubuli für eine bestimmte Substanz überschritten, so steigt die Ausscheidung im Urin steil an [Lang, 1988 a].

Die Resorption des Metallothioneins in den Tubuli ist mit hoher Plausibilität ein hoch affiner Prozeß. Dies zeigt sich nicht nur in der generell geringen Eiweiß-Ausscheidung im Urin und der im Vergleich zur Cadmium-Blut-Konzentration geringen Cadmium-Ausscheidung, sondern auch an der recht geringen Korrelation von Cadmium im Blut und Cadmium im Urin in Höhe von $r = .32$ (logarithmierte Variablen).

Als Folgerung hieraus ergibt sich, daß Cadmium dadurch in den Urin gelangen könnte, daß die Affinität des Transportprozesses nicht perfekt ist oder daß die tubuläre Transportkapazität in einzelnen Nephronen zeitweise überschritten wird.

Auch für die dritte These (Freisetzung von Cadmium aus den Tubuli) gibt es einige Indizien.

So enthält die physiologische Eiweiß-Ausscheidung mit dem Urin nicht nur Plasma-proteine, sondern auch Bestandteile der Tubuluszellen [Weidemann und Guder, 1988]. Bereits im Abschnitt 2.5.4.6 wurde dargestellt, daß nicht mehr funktionstüchtige Nephronen zumindest z.T. abgebaut werden, wodurch sich das Nierengewicht verkleinert. Es ist wahrscheinlich, daß zumindest ein Teil der Abbauprodukte und damit auch das in den Nephronen gespeicherte Cadmium mit dem Urin ausgeschieden werden. Allerdings setzt dieser Vorgang merklich wohl erst nach dem 30. Lebensjahr und in voller Stärke möglicherweise erst jenseits des 60. Lebensjahrs ein. Es ist deshalb fraglich, ob er allein ausreichend ist, um die Cadmium-Exkretion mit dem Urin zu erklären.

Thron hat im übrigen schon 1981 darauf aufmerksam gemacht, daß die normale Altersinvolution der Niere auch den Abfall der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde ab dem 5. Lebensjahrzehnt verständlich machen kann [Umweltbundesamt, 1982].

2.7.2 Zum Zusammenhang zwischen Cadmium-Exkretion und Cadmium-Körperlast

In Übereinstimmung mit der einschlägigen Literatur wurden die in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge des Cadmiums im Urin mit dem Alter und der Rauchdauer als Auswirkungen der intrakorporalen Cadmium-Belastung interpretiert. Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß diese Interpretation allein aufgrund der Daten dieser Studie nicht zwingend ist. So ist etwa bekannt, daß mit zunehmendem Alter die tubulären Funktionen der Niere nachlassen, was die Affinität der Cadmium-Resorption mindern und somit die Cadmium-Ausscheidung erhöhen könnte. Wenn das Rauchen diesen Prozeß beschleunigt, so wäre auch der Zusammenhang mit der Rauchdauer erklärt, ohne daß das Cadmium hierfür ursächlich wäre.

Der Zusammenhang zwischen der Cadmium-Konzentration im Urin und der Cadmium-Gesamtbelastung ergibt sich allerdings aus zahlreichen Tierversuchen [vgl. Friberg et al., 1986 a].

Zu fragen ist aber, wie dieser Zusammenhang funktional entsteht. Zwei Thesen bieten sich zur Erklärung an:

1. Die Affinität der Cadmium-Resorption in den Tubuli ist eine Funktion der Cadmium-Gesamtbelastung.
2. Der normale Parenchym-Abbau der Niere vermittelt diesen Zusammenhang.

Zur erstgenannten These (Cadmium-induzierte Senkung der Affinität der Cadmium-Resorption) wäre z.B. denkbar, daß die Fähigkeit der Tubulus-Zellen zur Endozytose mit steigender Cadmium-Konzentration in den Tubuluszellwänden nachläßt. Fraglich ist dabei, ob von einem solchen Vorgang nur die Cadmium-Resorption oder vielmehr die gesamte Protein-Resorption betroffen sein sollte.

Die zweite These ist ebenfalls plausibel. Da sich Cadmium vor allem im Nierenparenchym abgelagert, führen steigende Cadmium-Gehalte der Nephronen automatisch auch zu steigenden Cadmium-Ausscheidungen mit dem Urin, wenn denn überhaupt ein Teil der Abbauprodukte mit dem Urin ausgeschieden wird. Eine direkte Proportionalität zwischen Cadmium-Gesamtlast und Cadmium-Konzentration im Urin ergibt sich dabei unmittelbar nur, wenn altersbedingte Variationen des Parenchymabbaus und der ausgeschiedenen Harnmenge parallel verlaufen und auch der Anteil des mit dem Urin ausgeschiedenen Anteils abgebauter Nephronen gleich bleibt.

Beide Thesen lassen sich anhand der vorliegenden Daten in gewissem Umfang prüfen, wenn einige Randbedingungen als konstant angenommen werden. Wenn die These sinkender Affinität der Cadmium-Resorption mit steigender Cadmium-Körperlast richtig ist, so sollte die Korrelation zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin mit steigendem Alter größer werden. Außerdem könnte auch der Quotient von Cadmium im Urin und Cadmium im Blut ansteigen, weil ein zunehmend größerer Teil des filtrierte Cadmiums ausgeschieden werden kann. Wenn allerdings, wie oben dargestellt wurde, nur ein kleiner Teil des im Blut vorhandenen Cadmiums frei filterbar ist, könnte dies beide Effekte stark vermindern. Außerdem muß die mit dem Alter nachlassende glomeruläre Filtrationsrate beachtet werden.

Ist der Zusammenhang zwischen Cadmium-Körperlast und Cadmium im Urin dagegen nur über den Parenchymabbau vermittelt, sollte die Korrelation zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin nicht altersabhängig und sehr gering sein. Der Quotient aus Cadmium im Blut und Cadmium im Urin sollte mit zunehmendem Alter ansteigen.

Im folgenden sind für fünf Altersklassen die Korrelationen zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin dargestellt, einmal als unkorrigierte Korrelationen der Logarithmen und ein weiteres Mal mit einer Korrektur durch den Quotienten aus Kreatinin im Urin und Kreatinin im Serum. Der Kreatinin-Quotient dient als Schätzung der glomeruläre Filtrationsrate. Ausgewertet wurden hierbei nur Nichtraucher. Für die Raucher wurde aber eine analoge Auswertung mit einer Einteilung nach der Rauchdauer vorgenommen, weil dies aufgrund der vorliegenden Ergebnisse für die Raucher ein besserer Indikator der Cadmium-Gesamtlast sein könnte als das Lebensalter. Tab. 2.7.1 zeigt die Ergebnisse.

Bei der Interpretation der Tabelle 2.7.1 sollte bedacht werden, daß die Raucher im Mittel etwa 20 Jahre alt waren, als sie zu rauchen begannen. Die Klasse der Raucher mit einer Rauchdauer von über 40 Jahren korrespondiert also bezüglich des Alters grob mit der Altersgruppe der über 60jährigen. Unter Berücksichtigung dieses Zusammenhangs ergibt sich aus Tab. 2.7.1 folgendes:

- Mit zunehmendem Alter bzw. zunehmender Rauchdauer steigt der Zusammenhang zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin deutlich an.
- In der obersten Klasse (ab 60 Jahre bzw. ab 40 Jahre Rauchdauer) sinkt der Zusammenhang jedoch wieder deutlich.
- Raucher zeigen tendenziell stärkere Zusammenhänge als Nichtraucher.

Tab. 2.7.1: Korrelationen und Partialkorrelationen unter Kontrolle des Kreatinin-Quotienten zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin (Logarithmen) für verschiedene Altersklassen (Nichtraucher) und verschiedene Rauchdauerklassen (Raucher). In Klammern sind die Fallzahlen angegeben.

Alters- klassen	Korrelation (n)		Partial- korrelation- (n)	
25 - 29 J.	.05	(194)	.07	(159)
30 - 39 J.	.11	(296)	.10	(249)
40 - 49 J.	.12	(428)	.13	(373)
50 - 59 J.	.32	(335)	.33	(268)
60 - 69 J.	.17	(274)	.25	(219)
Rauchdauer- klassen	Korrelation (n)		Partial- korrelation- (n)	
bis 15 J.	.21	(244)	.21	(207)
über 15 bis 20 J.	.27	(148)	.28	(122)
über 20 bis 30 J.	.33	(192)	.34	(153)
über 30 bis 40 J.	.38	(137)	.41	(112)
über 40 J.	-.06	(57)	-.06	(48)

Aus den mit dem Alter steigenden Zusammenhängen und aus den tendenziell stärkeren Zusammenhängen bei den Rauchern folgt mit hoher Plausibilität als erstes, daß Variationen der Affinität der Cadmium-Resorption in den Tubuli und tubuläre Sättigungs-Erscheinungen wesentlich am Mechanismus der Cadmium-Exkretion beteiligt sind. Als zweites wird deutlich, daß auch der Zusammenhang zwischen Cadmium-Körperlast und Cadmium im Urin zumindest teilweise über Modifikationen der tubulären Transport-Prozesse vermittelt sein dürfte. Außerdem wird aber auch klar, daß der Zusammenhang zwischen Cadmium-Körperlast und Cadmium im Urin nicht allein durch Veränderungen der Affinität der Cadmium-Resorption erklärt werden kann. Der deutliche Abfall der Zusammenhangsstärken in den beiden oberen Klassen ist ein Zeichen dafür, daß zumindest in den oberen Altersbereichen auch der Parenchym-Abbau der Niere eine Rolle für die Cadmium-Exkretion spielen kann.

Nach Seybold et al. [1983] wird das Nieren-Parenchym deutlich erst jenseits des 60. Lebensjahres abgebaut, was gut mit den hier ermittelten Zusammenhangsstärken korrespondiert. Jedoch gibt es auch andere Autoren [Travis und Haddock, 1980], die von einer relativ gleichmäßigen Altersinvolution der Niere schon ab dem 4. Lebensjahrzehnt ausgehen.

2.8 Cadmium im Haar

Von jedem untersuchten Probanden sollte im Rahmen der Erhebung eine Haarprobe in einer Menge von etwa 200 mg gewonnen werden. Dieser Sollwert wurde besonders während der ersten Hälfte der Studie bei weitem nicht erreicht, so daß viele der Haarproben ein Gewicht von weniger als 50 mg hatten. Bei diesen kleinen Proben liegt die Menge der Spurenelemente wie Cadmium natürlich sehr häufig unterhalb der analytischen Nachweisgrenze. Da nicht nachweisbare Konzentrationen hier stets so behandelt werden, als ob sie die halbe Höhe der Nachweisgrenze hätten, ergab sich durch die kleinen Proben eine Verzerrung der Cadmium-Werte im Haar, die in einer negativen Korrelation der Cadmium-Haarkonzentration mit der Haar-Einwaage resultierte. Um diese Verzerrung der Daten zu verringern, wurden alle Proben mit einem Gewicht bis 50 mg nicht ausgewertet. Hierdurch reduziert sich die Anzahl auswertbarer Cadmium-Haarkonzentrationen auf 1339 Fälle.

2.8.1 Vorhersagemodell

Das Vorhersagemodell für die verbleibende Gesamtstichprobe von 1258 Fällen mit kompletten Datensätzen enthält sechs Prädiktoren. Die Varianzaufklärung des logarithmierten Kriteriums LNCDH ist mit $R^2 = .055$ bei 6 und 1251 Freiheitsgraden zwar signifikant ($p = .0000$), aber doch sehr gering, wenn man dies mit der Varianzaufklärung bei Cadmium im Blut und Cadmium im Urin vergleicht. Hinzu kommt noch, daß etwa ein Viertel der Varianzaufklärung auf ein methodisches Artefakt zurückzuführen ist, nämlich auf eine Restverzerrung durch kleine Haareinwaagen, die auch bei Proben von mehr als 50 mg noch in einem gewissen Umfang spürbar ist (s.u.).

Das Vorhersagemodell enthält die nachstehenden sechs Prädiktoren:

- | | |
|-------------|---|
| 1. HAARWAAG | Haareinwaage (in mg) |
| 2. BP1.BLA | Voll-Berufstätige, die Lärm am Arbeitsplatz angeben: 1, andere: 0 |
| 3. D1STELL6 | berufliche Stellung: Arbeiter = 1, andere = 0 |
| 4. D1RSTAT | Rauchstatus: Raucher = 1, andere = 0 |
| 5. SEX | Geschlecht: Männer = 0, Frauen = 1 |
| 6. D22BIR | Besiedlungsdichte: dünn besiedelte Raumordnungsregionen = 1, andere = 0 |

Tab. 2.8.1 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der beteiligten Variablen, Tab. 2.8.2 ihre Interkorrelationen und Tab. 2.8.3 die Kenngrößen des Vorhersagemodells. Der Spaltenaufbau von Tab. 2.8.3 ist mit dem der anderen Kapitel identisch.

Tab. 2.8.1: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen

	AM	s		AM	s
LNCDH	-2.312	.897	SEX	.502	.500
HAARWAAG	136.522	51.599	D22BIR	.238	.426
BP1.BLA	.252	.434	Anzahl der Fälle = 1258		
D1STELL6	.355	.479			
D1RSTAT	.352	.478			

Tab. 2.8.2: Interkorrelationen der Variablen

	LNCDH	HAARWAAG	BP1.BLA	D1STELL6	D1RSTAT	SEX	D22BIR
LNCDH	1.000	-.109	.096	.067	.104	.035	-.073
HAARWAAG	-.109	1.000	.003	.028	.050	.161	-.194
BP1.BLA	.096	.003	1.000	.200	.124	-.374	-.032
D1STELL6	.067	.028	.200	1.000	.072	-.167	.054
D1RSTAT	.104	.050	.124	.072	1.000	-.150	-.052
SEX	.035	.161	-.374	-.167	-.150	1.000	-.045
D22BIR	-.073	-.194	-.032	.054	-.052	-.045	1.000

Tab. 2.8.3: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Haar

Multiples R	.23361	Varianzanalyse					
R ²	.05457		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat		
Korrigiertes R ²	.05004	Regression	6	55.21405	9.20234		
Standardfehler	.87441	Residuen	1251	956.49772	.76459		
F = 12.03571 Signif F = .0000							
Variable	B	SE B	95% Confidence Intrvl B	Beta	Correl	Partial	T Sig T
HAARWAAG	-.002686	4.9579E-04	-.003659 -.001714	-.154503	-.108975	-.151426	-5.418 .0000
BP1.BLA	.234716	.062232	.112626 .356806	.113631	.095995	.106034	3.772 .0002
D1STELL6	.125728	.053053	.021645 .229811	.067101	.067357	.066853	2.370 .0179
D1RSTAT	.201021	.052570	.097885 .304157	.107067	.104211	.107485	3.824 .0001
SEX	.224984	.054710	.117650 .332317	.125438	.034963	.115489	4.112 .0000
D22BIR	-.194200	.059277	-.310494 -.077906	-.092178	-.073411	-.092231	-3.276 .0011
Constant	-2.186186	.082455	-2.347952 -2.024420				-26.514 .0000

2.8.2 Varianzkomponenten

Der nachstehenden Tab. 2.8.4 sind die Produkte $\beta \cdot r$ und die Änderungen der Varianzaufklärung δR^2 für die einzelnen Prädiktoren zu entnehmen.

Die Änderungen in der Varianzaufklärung gelten auch hier nur für die Prädiktor-Reihenfolge der Tab. 2.8.4.

In dieser Prädiktoren-Reihenfolge sind alle Änderungen der quadrierten multiplen Korrelation bis auf die für D1STELL6 mit höchstens $p = .001$ signifikant.

Tab. 2.8.4: Varianzkomponenten der Prädiktoren für die Vorhersage der Logarithmen des Cadmiums im Haar

	$\beta \cdot r$	δR^2
HAARWAAG	.017	.012
BP1.BLA	.011	.009
D1STELL6	.005	.003
Beruf, gesamt:	.016	.012
D1RSTAT	.011	.009
SEX	.004	.013
D22BIR	.007	.008
Summe:	.055	.055

Neben dem Probengewicht HAARWAAG sind vor allem die beruflichen Variablen und das Rauchen von Bedeutung. Die Prädiktionen durch die beruflichen Variablen und durch das Geschlecht überdecken sich gegenseitig teilweise.

Effekte mittlerer Stärke sind die des Probengewichtes, der Lärmbelastung am Arbeitsplatz und des Rauchstatus, alle anderen Effekte sind von kleiner Stärke.

2.8.3 Rohwerte-Modell

Die aus Tab. 2.8.3 ableitbare Regressionsgleichung gilt für die Logarithmen des Cadmiums im Haar. Für die nicht logarithmierten Cadmium-Rohwerte ergibt sich durch entsprechende Umformung folgende Rohwerte-Regressionsgleichung:

Cadmium im Haar

= 0.1123 $\mu\text{g/g}$

- 0.9973^{HAARWAAG} Haar-Einwaage (in mg)
- 1.2645^{BP1.BLA} Voll-Berufstätige, die Lärm am Arbeitsplatz angeben: 1, andere: 0
- 1.1340^{D1STELL6} berufliche Stellung: Arbeiter = 1, andere = 0
- 1.2227^{D1RSTAT} Rauchstatus: Raucher = 1, andere = 0
- 1.2523^{SEX} Geschlecht: Männer = 0, Frauen = 1
- 0.8235^{D22BIR} Besiedlungsdichte: dünn besiedelte Raumordnungsregionen = 1, andere = 0

Es werden also für Arbeiter um 13 % höhere Werte geschätzt als für Personen mit anderer beruflicher Stellung. Für Voll- Berufstätige, die Lärm als Arbeitsbedingung angeben, erhöht sich die Schätzung um 26 %, für Raucher um 22 % und für Frauen um 25 %.

Die Besiedlungsdichte (D22BIR) ist eine binäre Variable, die das Ergebnis einer Cluster-Analyse der 75 Raumordnungsregionen der Bundesrepublik Deutschland (Gebietsstand 31.12.86) über eine Reihe von Variablen zur Besiedlung und Infrastruktur (BfLR, 1987) abbildet. Für die dünn besiedelten Regionen werden um 18 % geringere Cadmium-Konzentrationen im Haar vorhergesagt. Zu den dünn besiedelten Regionen im Sinne der hier definierten Variablen D22BIR zählen alle Regionen mit Ausnahme der folgenden: Mittelholstein, Hamburg, Braunschweig, Münster, Bielefeld, Dortmund-Sauerland, Bochum, Essen, Duisburg, Krefeld, Mönchengladbach, Aachen, Düsseldorf, Wuppertal, Hagen, Köln, Bonn, Untermain, Starkenburg, Rhein-Main-Taunus, Rheinpfalz, Saar, Unterer Neckar, Mittlerer Oberrhein, Mittlerer Neckar, Mittelfranken, München, Berlin-West.

2.8.4 Diskussion

Im Hinblick auf die Varianzaufklärung ist das Ergebnis der Analyse insgesamt enttäuschend. Zieht man den Varianzanteil ab, der lediglich methodisch bedingt ist und im Prädiktor HAARWAAG zum Ausdruck kommt, so verbleiben etwa 4 % Varianzaufklärung, die vor allem auf äußere Expositionsmerkmale des Berufs und der Region, aber auch des Rauchens zurückzuführen sind. Hervorzuheben sind in erster Linie die negativen Befunde der Analyse: **Cadmium im Haar kann weder durch den Cadmium-Gehalt im Blut noch durch den im Urin vorhergesagt werden.** Der Rauchstatus hat im Gegensatz zum Blut-Cadmium und zum Urin-Cadmium nur einen sehr geringen Einfluß auf den Cadmium-Gehalt im Haar. Insgesamt bestätigt sich damit die schon eingangs formulierte Auffassung, daß Haaranalysen nicht geeignet sind, die individuelle intrakorporale Cadmium-Belastung wiederzugeben.

Daß dies bei Hochbelasteten ganz anders sein kann, geht z.B. aus einer Arbeit von Müller et al. [1991] hervor. Danach ist der Cadmium-Gehalt des Haares bei beruflich stark exponierten Personen auch zwei Jahre nach Beendigung der Exposition noch signifikant höher als von Personen, die beruflich gar nicht, leicht oder mittelhoch belastet waren. Aus dem Verlauf der Mittelwerte bei Müller et al. [1991] läßt sich die Vermutung ableiten, daß eine Deposition des Cadmiums im Haar erst einsetzt, wenn die aktuelle oder chronische Belastung einen recht hohen Schwellenwert überschreitet.

Für beruflich Unbelastete sei aber, wie schon in Kapitel 1, auf Arbeiten von Kollmer [1984] hingewiesen, der - im wesentlichen gestützt auf tierexperimentelle Untersuchungen - die Haaranalyse als Indikator für die Cadmium-Belastung des Menschen als nicht geeignet ansieht. In Untersuchungen an Ratten hatte sich nämlich gezeigt, daß die endogene Transferrate von Cadmium in das Haar weit weniger effektiv war als die äußere Kontamination.

Nicht ein einziger der Prädiktoren des Modells weist eindeutig darauf hin, daß der Cadmium-Gehalt im Haar von der biologischen Stoffwechselaktivität des Menschen abhängt. Zwar könnte der Geschlechts-Effekt auf Unterschiede in physiologischen Prozessen bei Männern und Frauen zurückgeführt werden, ebenso könnten aber geschlechtsspezifische Unterschiede der haarkosmetischen Manipulation (Bleichen, Dauerwellen, Gebrauch von Haarspray usw.) und damit im Adsorptionsverhalten der Haaroberflächen hierfür verantwortlich sein. Der Einfluß des Geschlechtes auf den Cadmiumgehalt im Haar ist in der Literatur recht uneinheitlich belegt. In Untersuchungen an Kindern fanden sowohl Prucha [1987] als auch Wibowo [1986] für Mädchen, Wilhelm et al. [1988] hingegen für Jungen höhere Cadmium-Anreicherungen im Haar. Bei Unterstichproben des US-"National Health and Nutrition Examination Survey II" (NHANES, 1976-1980) zeigten sich bei der erwachsenen amerikanischen Allgemeinbevölkerung, daß Männer tendenziell höhere Cd-Gehalte im Kopfhaar aufweisen [di Pietro, 1989]. Im Rahmen einer großen japanischen Studie zur Schaffung von Normalwerten für die Allgemeinbevölkerung waren keine Geschlechtsunterschiede nachweisbar [Kamakura, 1983].

In der vorliegenden Studie ist der unmittelbar an den Rohwerten erkennbare Geschlechtseffekt marginal. Deutlich und signifikant wird er erst dadurch, daß auch berufliche Variablen in dem Modell berücksichtigt werden. Ursächlich hierfür ist die höhere berufliche Belastung der Männer. Nur wenn diese berufliche Belastung kontrolliert wird, sind die höheren Cadmium-Werte im Haar der Frauen erkennbar.

Für den Raucher-Effekt könnte ebenfalls die äußere Exposition der Haare gegenüber dem Zigarettenrauch verantwortlich sein. Jedoch legen Versuchsanordnungen in denen menschliche Haare künstlich dem Rauch cadmium-angereicherter Zigaretten ausgesetzt wurden nahe, daß die äußere Kontamination der Haare durch Cadmium aus Zigaretten eher gering zu sein scheint [Roberts und Green, 1985]. In unseren frü-

heren Untersuchungen an kleineren Stichproben [Krause und Chutsch, 1987, Chutsch et al., 1990] konnte ebenso wie in einer Untersuchung an kanadischen Erwachsenen [Moon et al., 1986] kein Raucheinfluß festgestellt werden.

2.8.5 Stabilitätsprüfungen

Kreuzvalidierungen bei personaler oder regionaler Teilung der Gesamtstichprobe führen zu Verlusten an Varianzaufklärung zwischen 0,3 % und 1,7 %. Dabei sind die Prädiktoren D1RSTAT, D1STELL6, BP1.BLA und D22BIR in einzelnen oder mehreren der Unteranalysen auf dem 5 % - Niveau nicht mehr signifikant. Das Modell ist damit nicht nur varianzschwach, sondern auch labil.

2.8.5.1 Geschlechts-Spezifität

Etwas erfreulicher wird das Bild der bisherigen Auswertung des Cadmiums im Haar, wenn Männer und Frauen getrennt ausgewertet werden, weil in der Teilstichprobe der Männer die Varianzaufklärung gegenüber der Gesamtstichprobe immerhin verdoppelt werden kann.

Tab. 2.8.5 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der beteiligten Variablen, Tab. 2.8.6 ihre Interkorrelationen und Tab. 2.8.7 die Kenngrößen des Vorhersagemodells für die Unterstichprobe der Männer.

Tab. 2.8.5: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen (Männer)

	AM	s		AM	s
LNCDH	-2.386	.934	D1RSTAT	.414	.493
HAARWAAG	127.710	51.478	CDBCH	.020	.015
BP1.BLA	.411	.492	D22BIR	.261	.440
D1STELL6	.418	.494			
D21STAT6	.173	.379	Anzahl der Fälle =	548	

Tab. 2.8.6: Interkorrelationen der Variablen (Männer)

	LNCDH	HAARWAAG	BP1.BLA	D1STELL6	D21STAT6	D1RSTAT	CDBCH	D22BIR
LNCDH	1.000	-.133	.184	.123	-.159	.118	.138	-.073
HAARWAAG	-.133	1.000	.091	.016	-.099	.072	.042	-.221
BP1.BLA	.184	.091	1.000	.240	-.382	.096	.118	-.040
D1STELL6	.123	.016	.240	1.000	.091	.046	.182	.069
D21STAT6	-.159	-.099	-.382	.091	1.000	-.023	.050	.057
D1RSTAT	.118	.072	.096	.046	-.023	1.000	.048	-.086
CDBCH	.138	.042	.118	.182	.050	.048	1.000	.026
D22BIR	-.073	-.221	-.040	.069	.057	-.086	.026	1.000

Tab. 2.8.7: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Haar (Männer)

Multipl. R	.33947	Varianzanalyse			
R ²	.11524		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.10377	Regression	7	54.98000	7.85429
Standardfehler	.88413	Residuen	540	422.11313	.78169
F = 10.04781 Signif F = .0000					

Variable	B	SE B	95% Confdnce Intrvl B	Beta	Correl	Partial	T	Sig T
HAARWAAG	-.003518	7.5884E-04	-.005008 - .002027	-.193894	-.133489	-.195625	-4.635	.0000
BP1.BLA	.174767	.087911	.002077 .347457	.092143	.183718	.085238	1.988	.0473
D1STELL6	.186115	.081649	.025726 .346504	.098379	.123484	.097623	2.279	.0230
D21STAT6	-.369202	.110888	-.587026 -.151377	-.149790	-.159139	-.141831	-3.330	.0009
D1RSTAT	.189411	.077472	.037229 .341594	.099995	.117860	.104635	2.445	.0148
CDBCH	7.680653	2.596430	2.580314 12.780992	.122661	.137946	.126280	2.958	.0032
D22BIR	-.224041	.088786	-.398449 -.049633	-.105446	-.073373	-.107955	-2.523	.0119
Constant	-2.196987	.127780	-2.447994 -1.945981				-17.194	.0000

Das Vorhersagemodell für das Cadmium im Haar hat bei den Männern einen Prädiktor mehr als im Gesamtmodell: Das Geschlecht entfällt notwendigerweise als Prädiktor, während die Variablen D21STAT6 (Proband ist nicht berufstätig = 1, Berufstätige = 0) und CDBCH (mittlerer täglicher Cadmium-Niederschlag im Hausstaub, in $\mu\text{g}/\text{m}^2 \text{ d}$) zusätzlich im Modell enthalten sind. Aus Tab. 2.8.7 kann durch Umformung entnommen werden, daß der vorhergesagte Cadmium-Gehalt im Haar für nicht berufstätige Männer um etwa 31 % niedriger ist als für berufstätige Männer. Für eine Erhöhung des täglichen Cadmium-Niederschlags im Hausstaub um $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^2 \text{ d}$ errechnet sich eine Erhöhung des Haar-Cadmium-Gehaltes um etwa 8 %.

Die Verdoppelung der Varianzaufklärung ($R^2 = .115$ gegenüber $R^2 = .054$ im Gesamtmodell) ist zum größeren Teil auf die beiden zusätzlichen Prädiktoren zurückzuführen, zum Teil aber auch auf eine Verstärkung der beiden schon im Gesamtmodell vorhandenen beruflichen Prädiktoren (BP1.BLA und D1STELL6). Der Varianzbeitrag aller dreier beruflichen Prädiktoren (BP1.BLA, D1STELL6 und D21STAT6) ist mit 5,3 % etwa dreimal so hoch wie die Bedeutung der beruflichen Prädiktoren im Gesamtmodell.

Es ist auch hier naheliegend, den Einfluß der Prädiktoren in der äußeren Kontamination des Haares zu suchen, da wiederum jeder klare Hinweis auf eine Beteiligung von Stoffwechselvorgängen fehlt.

Für die Teilstichprobe der Frauen ist eine Verbesserung der Varianzaufklärung wie bei den Männern nicht möglich, vielmehr geht die aufgeklärte Varianz bei den Frauen auf 4,8 % zurück, weil alle beruflichen Prädiktoren entfallen. Die Bedeutung räumlicher Variabler wird dagegen etwas stärker. Die Tabellen 2.8.8, 2.8.9 und 2.8.10 enthalten die Ergebnisse der Haar-Cadmium-Analyse für die Teilstichprobe der Frauen.

Tab. 2.8.8: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen (Frauen)

	AM	s		AM	s
LNC DH	-2.280	.847	D26WSANR	.328	.470
HAARWAAG	143.921	49.870			
D1RSTAT	.272	.445	Anzahl der Fälle =	695	
D22BIR	.229	.420			

Tab. 2.8.9: Interkorrelationen der Variablen (Frauen)

	LNC DH	HAARWAAG	D1RSTAT	D22BIR	D26WSANR
LNC DH	1.000	-.126	.103	-.085	-.080
HAARWAAG	-.126	1.000	.058	-.137	.073
D1RSTAT	.103	.058	1.000	-.025	.090
D22BIR	-.085	-.137	-.025	1.000	-.154
D26WSANR	-.080	.073	.090	-.154	1.000

Tab. 2.8.10: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Haar (Frauen)

Multiples R	.21849	<u>Varianzanalyse</u>			
R ²	.04774		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.04222	Regression	4	23.78801	5.94700
Standardfehler	.82928	Residuen	690	474.51421	.68770
F =		8.64765	Signif F = .0000		

Variable	B	SE B	95% Confdnce Intrvl B	Beta	Correl	Partial	T	Sig T
HAARWAAG	-.002415	6.3894E-04	-.003669	-.001160	-.142129	-.126438	-.142421	-3.780 .0002
D1RSTAT	.223702	.071077	.084148	.363255	.117554	.103413	.118965	3.147 .0017
D22BIR	-.234316	.076422	-.384364	-.084268	-.116237	-.084615	-.115936	-3.066 .0023
D26WSANR	-.176250	.068147	-.310050	-.042451	-.097728	-.079564	-.097987	-2.586 .0099
Constant	-1.881933	.103435	-2.085019	-1.678848			-18.194	.0000

Das Vorhersagemodell für die Frauen besteht nunmehr aus vier Prädiktoren. Von den Prädiktoren des Gesamtmodells sind neben der Haareinwaage (HAARWAAG) nur der Rauchstatus (D1RSTAT) und die Verdichtung der Region (D22BIR) erhalten geblieben. Neu hinzugekommen ist der Prädiktor D26WSANR, der für Regionen gleich eins ist, die einen besonders hohen Arbeitnehmer-Anteil im tertiären Sektor (Dienstleistungsbereich) aufweisen. Für Dienstleistungsbetriebe entfallen die typischen industriellen Schadstoff-Emissionen des sekundären Sektors. Für Regionen mit starkem tertiären Sektor wird ein um etwa 16 % verminderter Cadmium-Gehalt im Haar der Frauen vorhergesagt.

Insgesamt bestätigt sich damit der schon bei der Auswertung des Cadmiums im Urin gewonnene Eindruck, daß für Männer die Bedeutung beruflicher, für Frauen dagegen die Bedeutung räumlicher Prädiktoren verstärkt ist.

2.8.5.2 Differenzierung nach Raucherstatus

Analysiert man das Kriterium nach Rauchern und Nichtrauchern getrennt, so steigt die Varianzaufklärung für die Nichtraucher gegenüber dem Gesamtmodell etwas an, für die Raucher sinkt sie hingegen. Bei den Nichtrauchern werden zusätzliche Einflüsse der Heizungsart (verminderte Cadmium-Haarwerte bei Ölzentralheizungen) und des Cadmium-Gehaltes des Wassers (steigende Cadmiumkonzentrationen im Haar bei steigenden Cadmium-Gehalten der Stagnations-Wasserprobe) deutlich. Bei den Rauchern treten einige spezifische berufliche Einflüsse zusätzlich auf, während die Prädiktoren des Gesamtmodells nicht stabil sind und weitere Variablen zum Rauchen ohne Bedeutung bleiben.

2.8.6 Ergänzende Hinweise

Biologische Abhängigkeiten

Im Verlauf der statistischen Analysen ergaben sich einige Hinweise darauf, daß der Cadmium-Gehalt der Haare in gewissem Maße vielleicht doch von biologischen Stoffwechselvorgängen beeinflußt sein könnte. So traten Indikatoren von Leberfunktionsstörungen im Zusammenhang mit erhöhten Cadmium-Gehalten der Haare auf. Zusammenhänge ergaben sich auch bezüglich des Konsums alkoholischer und nichtalkoholischer Getränke mit der Cadmium-Konzentration im Haar. Diese Effekte waren aber nicht stabil und auch nicht verständlich.

Jahreszeit

Verschiedentlich konnten in Haarproben, die im Sommer gewonnen wurden, höhere Cd-Gehalte gemessen werden als in solchen, die aus dem Winter stammten. Ein entsprechender Effekt ist auch hier nachweisbar ($p = .048$), wegen der geringen Stärke (+ 0,3 % zusätzliche Varianzaufklärung) aber nicht im Modell enthalten.

Haar-Bleigehalt

Wie in anderen Studien auch [Moon et al., 1986, Wibowo et al., 1986, Krause und Chutsch, 1987], besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem Cadmium- und dem Bleigehalt der Haare ($r = .557$ für die Logarithmen). Dieser Zusammenhang korrespondiert gut mit den entsprechenden Zusammenhängen der Staubproben dieser Studie: Für den Staubbiederschlag beträgt der Korrelationskoeffizient für Blei und Cadmium $r = .532$, für die Probe aus dem Inhalt des Staubsaugerbeutels ist der Korrelationskoeffizient $r = .594$ (jeweils Logarithmen von Blei und Cadmium, p jeweils bei .000). Demgegenüber beträgt der Zusammenhang der beiden Metalle im Blut nur $r = .188$ ($p = .000$, Logarithmen). Insgesamt werden diese Befunde als ein weiteres Indiz dafür angesehen, daß der gemessene Cadmium-Gehalt der Haare im wesentlichen durch äußere Kontamination bedingt ist.

2.9 Cadmium im Inhalt des Staubsaugerbeutels

Der Cadmium-Gehalt der aus dem Inhalt der Staubsaugerbeutel gezogenen Proben ist, soweit statistisch aufklärbar, in hohem Maße durch regionale Faktoren bestimmt. Da die verfügbaren regionalen Variablen deutlich korreliert sind, war es schwierig, eine eindeutige und stabile Lösung zu finden. Es wurde zunächst eine interpretierbar erscheinende Lösung mit neun Prädiktoren und einer Varianzaufklärung von 11 % gewählt. Diese Lösung erwies sich bei einer Kreuzvalidierung (mit Stichprobenteilung nach Regionen) aber als sehr instabil. Die instabilen Prädiktoren wurden daraufhin entfernt und eine Lösung mit nur fünf Prädiktoren gewählt.

2.9.1 Vorhersagemodell

Für das logarithmierte Kriterium LNCDBT ergibt sich bei 2532 Fällen eine Varianzaufklärung von fast 8 % ($R^2 = .078$ bei 5 und 2526 Freiheitsgraden, $p = .0000$). Das Vorhersagemodell enthält die nachstehenden fünf Prädiktoren:

1. AD04C2 Anzahl der Tage, seitdem der Staubsauger nicht geleert wurde
2. EWG Bevölkerung in der Gemeinde, in 1000, 1986
3. INOXEWR industrielle Stickstoffoxide-Emission in der
Raumordnungsregion, 1980 (t / 1000 Einwohner)
4. D1DIGHT Regionen mit großen Verdichtungsräumen = 1, andere = 0
5. D2WSFLR Regionen mit mittlerer Wirtschaftsdichte = 1, andere = 0.

Tab. 2.9.1 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der beteiligten Variablen, Tab. 2.9.2 ihre Interkorrelationen und Tab. 2.9.3 die Kenngrößen des Modells.

Tab. 2.9.1: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen

	AM	s		AM	s
LNCDBT	.420	1.090	D1DIGHT	.534	.499
AD04C2	21.686	20.504	D2WSFLR	.466	.499
EWG	216.294	440.934			
INOXEUR	11.987	11.861			
			Anzahl der Fälle = 2532		

Tab. 2.9.2: Interkorrelationen der Variablen

	LNCDBT	AD04C2	EWG	INOXEUR	D1DIGHT	D2WSFLR
LNCDBT	1.000	.085	-.127	.187	.091	-.027
AD04C2	.085	1.000	.011	.013	-.020	-.004
EWG	-.127	.011	1.000	-.123	.344	-.026
INOXEUR	.187	.013	-.123	1.000	.172	-.024
D1DIGHT	.091	-.020	.344	.172	1.000	.542
D2WSFLR	-.027	-.004	-.026	-.024	.542	1.000

Tab. 2.9.3: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Staubsaugerbeutel

Multiple R	.27934	<u>Varianzanalyse</u>			
R ²	.07803		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.07620	Regression	5	234.71841	46.94368
Standardfehler	1.04783	Residuen	2526	2773.40975	1.09795
		F =	42.75594	Signif F =	.0000

Variable	B	SE B	95% Confdnce Intrvl B		Beta	Correl	Partial	T	Sig T
AD04C2	.004748	.001017	.002754	.006741	.089288	.085095	.092518	4.670	.0000
EWG	-4.70820E-04	5.3930E-05	-5.76572E-04	-3.65068E-04	-.190426	-.126520	-.171140	-8.730	.0000
INOXEW	.011218	.001859	.007573	.014864	.122057	.187450	.119203	6.034	.0000
D1D1CHT	.471430	.057691	.358302	.584557	.215746	.090689	.160481	8.172	.0000
D2WSFLR	-.317522	.052728	-.420916	-.214128	-.145319	-.026783	-.118966	-6.022	.0000
(Constant)	.180256	.044113	.093754	.266758				4.086	.0000

2.9.2 Varianzkomponenten

Die nachstehende Tab. 2.9.4 enthält die Produkte $\beta \cdot r$ und die Änderungen der Varianzaufklärung δR^2 für die einzelnen Prädiktoren. Die Änderungen in der Varianzaufklärung gelten auch hier nur für die Prädiktor-Reihenfolge der Tab. 2.9.4. In dieser Reihenfolge sind alle Änderungen der quadrierten multiplen Korrelation mit $p = .000$ signifikant.

Tab. 2.9.4: Varianzkomponenten der Prädiktoren für die Vorhersage der Logarithmen des Cadmiums im Staubsaugerbeutel

	$\beta \cdot r$	δR^2
AD04C2	.008	.007
EWG	.024	.016
INOXEW	.023	.030
D1D1CHT	.020	.012
D2WSFLR	.004	.013
Summe:	.078	.078

Aus Tab. 2.9.4 ist zu erkennen, daß 7 % von den insgesamt 7,8 % aufgeklärter Varianz auf vier räumliche Prädiktoren zurückzuführen sind. Der stärkste Einzelprädiktor ist mit $r_{\text{LNCDBT,INOXEW}} = .19$ die industrielle Stickstoffoxide-Emission in der Region, die schon beim Cadmium im Urin von maßgeblichem Einfluß war. Der einzige haushaltsbezogene Prädiktor ist der Zeitpunkt der Staubsauger-Leerung AD04C2, der allerdings weniger Expositionsbedingungen im Haushalt als vielmehr Modifikationen der Probengewinnung beschreiben dürfte.

Die räumlichen Variablen üben zusammengekommen einen großen Effekt aus, einzeln sind sie (bis auf die Wirtschaftsdichte) von mittlerer Stärke.

2.9.3 Rohwerte-Modell

Die aus Tab. 2.9.3 ableitbare Regressionsgleichung gilt für die Logarithmen des Cadmiums im Staubsaugerbeutel. Für die nicht logarithmierten Cadmium-Rohwerte ergibt sich durch entsprechende Umformung folgende Rohwerte-Regressionsgleichung:

Cadmium im Staubsaugerbeutel

= 1.1975 $\mu\text{g/g}$

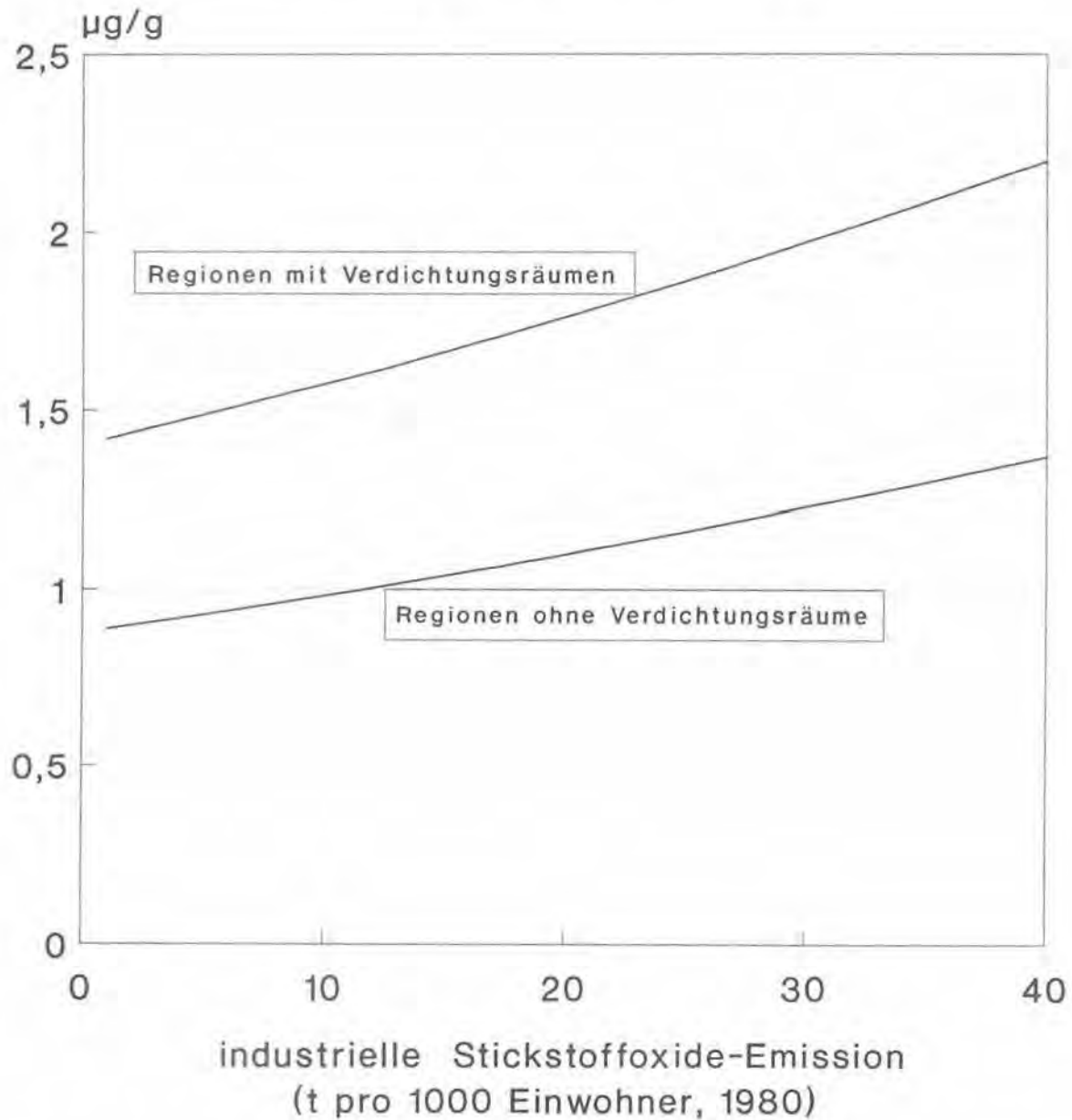
- 1.0048^{AD04C2} Tage, seitdem der Staubsauger nicht geleert wurde
- 0.9995^{EWG} Einwohner in der Gemeinde, in Tausend, 1986
- 1.0113^{INOXEW} industrielle Stickstoffoxide-Emission in der Raumordnungsregion, 1980 (t / 1000 Einwohner)
- 1.6023^{D10D1CHT} Regionen mit großen Verdichtungsräumen = 1, andere = 0
- 0.7280^{D22WSFLR} Regionen mit mittlerer Wirtschaftsdichte = 1, andere = 0.

Der Cadmium-Gehalt der Staubprobe steigt also mit jedem Tag seit der letzten Leerung um etwa 0,5 %.

Je 100.000 Einwohner in der Gemeinde sinkt der vorhergesagte Cadmium-Gehalt um etwa 4,5 %. Je Tonne industriell emittierter Stickstoffoxide pro 1000 Einwohner steigt der geschätzte Cadmium-Wert um etwa 1,1 % (vgl. Abb. 2.9.1).

Für Regionen mit großen Verdichtungsräumen wird eine Erhöhung um 60 % vorhergesagt und für Regionen mit mittlerer Wirtschaftsdichte eine Verminderung um etwa 27 %. Regionen mit großen Verdichtungsräumen sind solche Raumordnungsregionen, die im Mittel von mehr als 300 Einwohnern je km^2 bewohnt werden oder als Zentrum eine kreisfreie Stadt von mehr als 300.000 Einwohnern haben [BfLR, 1987].

Abb. 2.9.1: Regressionsfunktionen des Cadmiums im Staubbeutel nach industrieller Stickstoffoxide-Emission und regionaler Verdichtung



gültig für: Gemeinden mit 200.000 Einwohnern,
Regionen mit mittelhoher Wirtschaftsdichte,
Staubsauger drei Wochen nicht geleert.

WaBoLu, 1992

Die Wirtschaftsdichte ist die Intensität der wirtschaftlichen Tätigkeit pro Fläche. Folgende Raumordnungsregionen sind zur Gruppe mit mittlerer Wirtschaftsdichte zu rechnen: Hamburg, Bielefeld, Dortmund-Sauerland, Duisburg, Krefeld, Mönchengladbach, Aachen, Hagen, Köln, Bonn, Untermain, Starkenburg, Rhein-Main-Taunus, Rheinhessen-Nahe, Rheinpfalz, Saar, Unterer Neckar, Mittlerer Oberrhein, Mittlerer Neckar, Neckar-Alb, Bayerischer Untermain, Mittelfranken und München. Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei darauf hingewiesen, daß die Regionen in der Regel wesentlich größer sind als die Städte, nach denen sie teilweise benannt sind. Zur Region Hamburg gehört also nicht nur die Stadt Hamburg, es gehören auch alle angrenzenden Umland-Kreise dazu.

Abweichend hiervon sind einige Städte (Bochum, Essen, Düsseldorf, Wuppertal und nach altem Gebietsstand auch Berlin-West) mit ihren Raumordnungsregionen identisch. Diese weisen dann aber keine mittleren, sondern hohe und sehr hohe Wirtschaftsdichten auf.

2.9.4 Diskussion

2.9.4.1 Staubsauger-Leerung

Aus dem Staubsaugerbeutel wurde eine "Mischprobe" von 0,5 g gewonnen. Hierzu sollten an verschiedenen Stellen des Beutels jeweils kleinere Mengen Material entnommen werden, nicht jedoch aus dem unmittelbaren Rand- und Bodenbereich des Beutels. Bei einem frisch eingesetzten Staubsaugerbeutel ist diese Vorschrift natürlich schwierig einzuhalten, was sich wiederum auf die Zusammensetzung der Probe auswirken könnte.

Außerdem ist es möglich, daß die Filterwirkung des Beutels mit zunehmender Füllung immer feiner wird, so daß feine Partikel in zunehmendem Maße zurückgehalten werden. Es wäre dann zu erwarten, daß mit zunehmender Benutzungsdauer des Beutels der eigentliche Staubanteil der Füllung gegenüber grobem Material wie Teppichfasern, Haaren, Papier- und Essensresten relativ ansteigt und sich dadurch auch der Cadmium-Gehalt der Probe erhöhen kann. Damit kann also die Zusammensetzung der Probe vom Leerungsdatum des Beutels bzw. seinem Füllgrad abhängen.

Der Zusammenhang mit der Staubsauger-Leerung ist auch für andere Schwermetallgehalte im Hausstaub festzustellen.

2.9.4.2 Industrielle Stickstoffoxide-Emission

Für den Cadmium-Gehalt im Urin wurde eine Erhöhung um etwa 1,4 % je Tonne industriell emittierter Stickstoffoxide (pro 1000 Einwohner in der Region) geschätzt, für den Cadmium-Gehalt im Staubsaugerbeutel ergibt sich nunmehr eine Schätzung von 1,1 % Erhöhung unter den gleichen Bedingungen. Die industrielle Stickstoffoxide-Emission ist der stärkste Prädiktor des Vorhersagemodells.

Wie schon beim Cadmium im Urin wird die industrielle Stickstoffoxide-Emission auch hier als Indikator für die allgemeine Schadstoff-Emission in einer Region aufgrund der Tätigkeiten des produzierenden Sektors wirksam (vgl. Abschnitt 2.5.4.8). Der Zusammenhang zwischen dem Cadmium-Gehalt im Staubsaugerbeutel und der industriellen Stickstoffoxide-Emission ergibt sich schon daraus, daß die industrielle Stickstoffoxide-Emission an den ehemaligen und aktuellen Standorten der Eisen- und Stahl-Industrie besonders hoch ist und daß bei der Eisen- und Stahl-Erzeugung Cadmium freigesetzt wird.

2.9.4.3 Verdichtungsräume

In verdichteten Regionen sind die Cadmium-Gehalte des aufgenommenen Hausstaubes deutlich erhöht. Die höhere Cadmium-Belastung resultiert vermutlich aus der verstärkten industriellen und gewerblichen Cadmium-Freisetzung in solchen Regionen.

2.9.4.4 Wirtschaftsdichte

Die Interpretation für die Verdichtungsräume wird durch den Prädiktor "mittlere Wirtschaftsdichte" noch unterstützt: Die Wirtschaftsdichte ist für sich allein kein nennenswerter Prädiktor ($r_{\text{LNCDBT}, \text{D2WSFLR}} = -.03$), ihre Bedeutung ergibt sich erst aus dem Zusammenwirken mit der regionalen Verdichtung (D1DICHT), deren Aufnahme in die Regressionsgleichung die Partialkorrelation für D2WSFLR deutlich auf $r = -.12$ verstärkt. Da in unverdichteten und schwach verdichteten Räumen fast nur geringe Wirtschaftsdichten vorkommen, modifiziert die Variable D2WSFLR vor allem die Vorhersage des Cadmium-Gehaltes im Staubsaugerbeutel für Regionen mit großen Verdichtungsräumen. Haben solche Regionen hohe oder sehr hohe Wirtschaftsdichten, steigt der vorhergesagte Cadmium-Gehalt um etwa 60 %, wie oben dargestellt. In Regionen mit großen Verdichtungsräumen und nur mittlerer Wirtschaftsdichte ergibt sich dagegen ein Effekt von nur etwa 17 % ($1.6023^1 \cdot 0.7280^1 = 1.1665$). Die Bedeutung der wirtschaftlichen Tätigkeit für die Cadmium-Belastung des Hausstaubs wird damit noch deutlicher.

2.9.4.5 Gemeindegröße

Die Einwohnerzahl der Gemeinde (Variable EWG) ist mit der Verdichtung der Region deutlich positiv korreliert ($r_{\text{EWG}, \text{D1DICHT}} = .34$). Man sollte infolgedessen vermuten, daß sich auch eine positive Korrelation zwischen Gemeindegröße und dem Cadmium-Gehalt im Staubsaugerbeutel ergibt. Aber das Gegenteil ist der Fall. Die Gemeindegröße steht in einem negativen Zusammenhang mit dem Cadmium-Gehalt und zwar sowohl für sich allein betrachtet als auch im Zusammenwirken mit den anderen Prädiktoren. Die Bedeutung dieses Ergebnisses ist nicht klar. Daß zu einfa-

che Konzepte über Stadt-Land-Unterschiede nicht greifen, wird schon an dem negativen Zusammenhang zwischen industrieller Stickstoffoxide-Emission und Gemeindegröße deutlich ($r_{\text{EWG,INOXEW}} = -.12$), der ebenfalls nicht ohne weiteres zu erwarten war.

2.9.5 Stabilitätsprüfungen

Eine Kreuzvalidierung mit einer Stichprobenteilung nach Personen ist für das vorliegende Modell völlig unkritisch, weil es von individuellen Bedingungen fast gar nicht abhängt. Die entsprechenden aufgeklärten Varianzanteile betragen $R^2_1 = .077$ und $R^2_2 = .082$ in den beiden Teilstichproben 1 und 2. Alle Prädiktoren bleiben sehr signifikant. Die zurückgerechneten Varianzanteile durch Einsetzen der Rohwert-Gewichte in die jeweils andere Teilstichprobe betragen $R^2_{1|2} = .072$ und $R^2_{2|1} = .076$.

Empfindlicher ist eine Kreuzvalidierung mit Stichprobenteilung nach Regionen. Hier betragen die entsprechenden Werte für die Teilstichproben der Regionen mit ungeraden und geraden Nummern $R^2_u = .105$ und $R^2_g = .070$, bzw. $R^2_{u|g} = .072$ und $R^2_{g|u} = .051$ für die zurückgerechneten Varianzanteile. Die Rohwertgewichte der drei regionsspezifischen Prädiktoren (INOXEW, D1DICHT und D2WSFLR) variieren deutlich, bleiben aber in beiden Teilstichproben sämtlich signifikant. Die Variationen der Rohwertgewichte sind darauf zurückzuführen, daß in Teilstichprobe *u* der Einfluß der Stickstoffoxide-Emission deutlich vermindert und die Einflüsse der räumlichen Verdichtung und der Wirtschaftsdichte erhöht sind, während dies in Teilstichprobe *g* umgekehrt ist.

2.9.6 Weitere Informationen

Es wurden zunächst erhöhte Cadmium-Gehalte im Inhalt des Staubsaugerbeutels festgestellt, wenn die Proben während der Heizperiode genommen wurden. Dieses Ergebnis erwies sich aber in der Kreuzvalidierung nach Regionen nicht als stabil, so daß wahrscheinlich eine konfundierte räumliche Besonderheit hierfür verantwortlich war.

In Regionen mit starkem sekundären Sektor (Industrie und Gewerbe), die außerdem noch ungünstige infrastrukturelle Bedingungen aufwiesen (geringe Gas- und Fernwärmeversorgung, schlechte Bahnanbindung, u.a.), wurden erhöhte Cadmium-Gehalte im Staub gemessen. In der Kreuzvalidierung nach Regionen kamen solche Regionen aber in einer Teilstichprobe nicht mehr vor. Wegen der offensichtlich geringen räumlichen Basis dieses Befundes wurde deshalb auf den Prädiktor verzichtet.

Es gibt in den Daten einige Anhaltspunkte für einen negativen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Allergien und dem Cadmium-Gehalt im Hausstaub. Möglicherweise entsteht dieses Phänomen dadurch, daß Allergiker die Schwermetallbelastung ihres Hausstaubs durch verstärkte Hygiene-Maßnahmen verringern.

Ein schwacher Zusammenhang, der bei anderen Metallgehalten im Hausstaub deutlicher ist, besteht zwischen der Cadmium-Konzentration und dem Alter des Teppichbodens in einem Wohnraum. Danach nimmt die Cadmium-Konzentration mit steigendem Alter des Bodenbelages zu. Ursächlich könnte ein verminderter Materialabrieb des Teppichboden-Flors oder eine Abnahme der Aufnahmefähigkeit des Teppichs für Staub mit zunehmendem Alter sein. Diese Abnahme der "Filterkapazität" des Teppichs könnte durch abgenutzten oder niedergetretenen Teppichflor entstehen.

In diesem Zusammenhang sei noch auf eine der wenigen Veröffentlichungen zum Cadmium im Hausstaub hingewiesen: Solomon und Hartford [1976] fanden besonders hohe Cadmium-Gehalte im Hausstaub, der von Teppichböden mit Gummirücken abgesaugt wurde. Sie führten dies auf die Abnutzung des Rückens, der sich in einzelnen Proben als cadmiumhaltig erwies, zurück.

2.10 Cadmium im Staubniederschlag

Die Probanden wurden gebeten, den Raum anzugeben, in dem sie sich zuhause am längsten aufhielten (außer Schlafzimmer). In diesem Raum, bei dem es sich meistens um das Wohnzimmer handelte, wurde etwa in Kopfhöhe ein Becher für ein Jahr aufgestellt. Der in dem Becher sedimentierte Staub wurde, ebenso wie die Staubsaugerbeutel-Probe, u.a. auf Cadmium untersucht. Sowohl die Staubniederschlagsprobe als auch die Probe aus dem Staubsaugerbeutel sollten dazu dienen, die durch die Staubbelastung des Haushaltes entstehende Exposition der Bewohner abzuschätzen.

Bereits in Abschnitt 2.3 wurde aber erkennbar, daß der Zusammenhang der Cadmium-Messungen aus beiden Proben mit $r = .14$ recht gering ist (vgl. Tab. 2.3.1). Da die Cadmium-Menge im Staubniederschlag auf die Becherfläche und die Aufstellzeit normiert ist, während Cadmium im Staubsaugerbeutel als Konzentration einer Probe gemessen worden ist, wurde ergänzend auch die Cadmium-Menge im Staubniederschlag auf eine Konzentration umgerechnet (als Quotient aus niedergeschlagener Menge Cadmium und der insgesamt niedergeschlagenen Menge Staub). Auch hierbei zeigte sich aber kein deutlicher Zusammenhang zwischen den Cadmium-Messungen beider Probearten (vgl. Abschnitt 2.3). Beide Proben sind also offenbar ganz unterschiedlich determiniert. Schon aus Tab. 1.3 war zu entnehmen, daß der Cadmium-Gehalt im Staubsaugerbeutel von Faktoren des geografischen Raumes besonders stark abhängig ist, während solche Faktoren beim Cadmium im Staubniederschlag eine geringe Rolle spielen. Das nachstehende Vorhersagemodell für das logarithmierte Kriterium LNCDBCH enthält dann auch bis auf eine Ausnahme ganz andere Prädiktoren als das Modell für den Cadmium-Gehalt im Staubsaugerbeutel.

2.10.1 Vorhersagemodell

Für das logarithmierte Kriterium LNCDBCH ergibt sich bei 2044 Fällen eine Varianzaufklärung von gut 11 % ($R^2 = .115$ bei 7 und 2036 Freiheitsgraden, $p = .0000$). Das Vorhersagemodell enthält die nachstehenden sieben Prädiktoren:

- | | |
|------------|---|
| 1. AD04C2 | Anzahl der Tage, seit dem der Staubsauger nicht geleert wurde |
| 2. BELEG | Wohnfläche pro Haushaltsmitglied (m^2) |
| 3. KIND14 | Anzahl der Kinder im Haushalt (3-14 Jahre) |
| 4. NRAUCH | Anzahl der Raucher im Haushalt |
| 5. A82D | Beheizung mittels Heizkörpern einer Zentralheizung = 1,
andere Art = 0 |
| 6. HAUSALT | Alter des Wohnhauses (Jahre) |
| 7. AS07B | Wind- und Wetter-Belastung als Arbeitsbedingung; ja = 1,
nein = 0 |

Tab. 2.10.1 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der beteiligten Variablen, Tab. 2.10.2 ihre Interkorrelationen und Tab. 2.10.3 die Kenngrößen des Vorhersagemodells.

Tab. 2.10.1: Mittelwerte (AM) und Standardabweichungen (s) der Variablen

	AM	s		AM	s
LNCDBCH	-4.152	.768	A82D	.707	.455
AD04C2	21.776	20.581	HAUSALT	34.830	32.708
BELEG	38.281	18.590	AS07B	.222	.416
KIND14	.420	.756			
NRAUCH	.737	.882			
			Anzahl der Fälle = 2044		

Tab. 2.10.2: Interkorrelationen der Variablen

	LNCDBCH	AD04C2	BELEG	KIND14	NRAUCH	A82D	HAUSALT	AS07B
LNCDBCH	1.000	-.103	-.220	.144	.148	-.150	.124	.127
AD04C2	-.103	1.000	.082	-.063	-.072	-.047	.006	-.017
BELEG	-.220	.082	1.000	-.296	-.177	.033	.018	-.033
KIND14	.144	-.063	-.296	1.000	.024	.093	-.082	.019
NRAUCH	.148	-.072	-.177	.024	1.000	-.069	.064	.053
A82D	-.150	-.047	.033	.093	-.069	1.000	-.243	-.075
HAUSALT	.124	.006	.018	-.082	.064	-.243	1.000	.084
AS07B	.127	-.017	-.033	.019	.053	-.075	.084	1.000

Tab. 2.10.3: Modellkennwerte für die Logarithmen des Cadmiums im Staubbiederschlag

Multipl. R	.33846	<u>Varianzanalyse</u>			
R ²	.11456		FG	Quadratsumme	Mittl. Quadrat
Korrigiertes R ²	.11151	Regression	7	138.00239	19.71463
Standardfehler	.72381	Residuen	2036	1066.66883	.52390
		F =	37.63022	Signif F =	.0000

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 2.10.3 (Fortsetzung)

Variable	B	SE B	95% Confidence Interval B		Beta	Correl	Partial	T	Sig T
AD04C2	-.003007	7.8385E-04	-.004544	-.001470	-.080593	-.102578	-.084713	-3.836	.0001
BELEG	-.006622	9.1938E-04	-.008425	-.004819	-.160308	-.220302	-.157626	-7.202	.0000
KIND14	.108351	.022362	.064496	.152207	.106690	.144258	.106767	4.845	.0000
NRAUCH	.079986	.018560	.043587	.116385	.091903	.147976	.095076	4.310	.0000
A82D	-.206054	.036587	-.277806	-.134302	-.122167	-.149685	-.123854	-5.632	.0000
HAUSALT	.002155	5.0766E-04	.001159	.003150	.091784	.123512	.093656	4.245	.0000
AS07B	.179190	.038779	.103139	.255241	.097021	.127391	.101873	4.621	.0000
Constant	-3.906352	.059800	-4.023628	-3.789076				-65.323	.0000

2.10.2 Varianzkomponenten

Die nachstehende Tab. 2.10.4 enthält die Produkte $\beta \cdot r$ und die Änderungen der Varianzaufklärung δR^2 für die einzelnen Prädiktoren. Die Änderungen in der Varianzaufklärung gelten auch hier nur für die Prädiktor-Reihenfolge der Tab. 2.10.4. In dieser Reihenfolge sind alle Änderungen der quadrierten multiplen Korrelation mit $p = .000$ signifikant.

Tab. 2.10.4: Varianzkomponenten der Prädiktoren für die Vorhersage der Logarithmen des Cadmiums im Staubbiederschlag

	$\beta \cdot r$	δR^2
AD04C2	.009	.011
BELEG	.035	.045
KIND14	.015	.006
NRAUCH	.014	.012
Wohnungsnutzung gesamt:	.064	.063
A82D	.018	.022
HAUSALT	.011	.009
Wohnung gesamt:	.029	.031
AS07B	.012	.009
Summe:	.115	.115

Gut die Hälfte der aufgeklärten Varianz, nämlich über 6 % der Gesamtvarianz, sind auf Eigenheiten der Wohnraum-Nutzung zurückzuführen. Weitere etwa 3 % hängen mit Merkmalen der Wohnung zusammen. Ein berufliches Merkmal und die Staubsauger-Leerung sind mit jeweils etwa 1 % weiterer Varianzaufklärung von nachgeordneter Bedeutung. Der deutlich stärkste Prädiktor ist die pro Bewohner verfügbare Fläche in der Wohnung.

Die Variablen zur Wohnungsnutzung sind jeweils von mittlerer Effektstärke; zusammengekommen ist der Effekt der Wohnungsnutzung groß. Ebenfalls jeweils mittlere Effektstärke haben die Heizungsart, das Alter des Hauses und die Variable zum Arbeitsplatz. Der Effekt der Staubsaugerleerung ist klein.

2.10.3 Rohwerte-Modell

Die aus Tab. 2.10.3 ableitbare Regressionsgleichung gilt für die Logarithmen des Cadmiums im Staubbiederschlag. Für die nicht logarithmierten Cadmium-Rohwerte ergibt sich durch entsprechende Umformung folgende Rohwerte-Regressionsgleichung:

Cadmium im Staubbiederschlag

= $0.0201 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{d}$

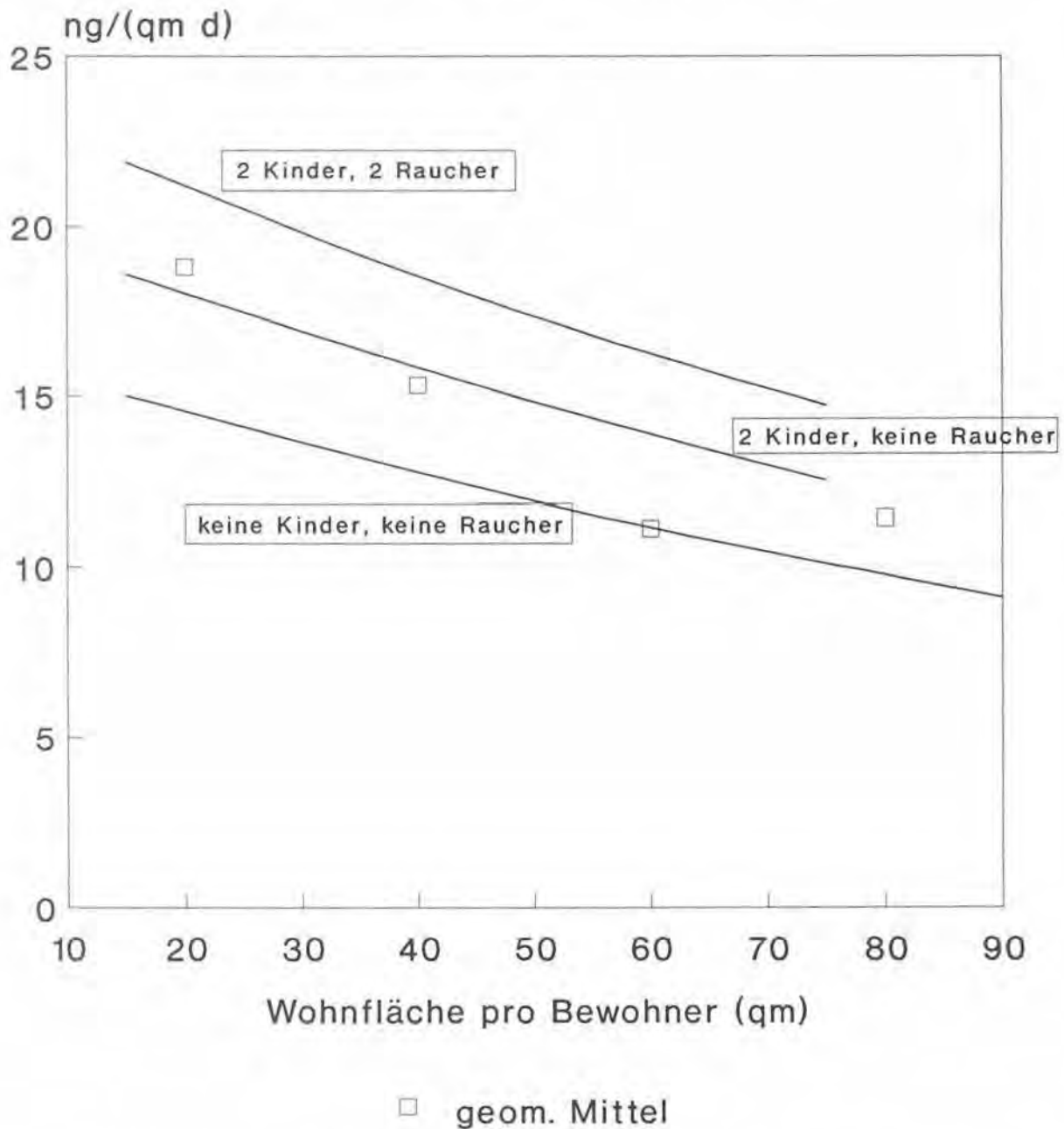
- 0.9970^{AD04C2} Tage, seit dem der Staubsauger nicht geleert wurde
- 0.9934^{BELEG} Wohnfläche pro Haushaltsmitglied (m^2)
- 1.1144^{KIND14} Anzahl der Kinder zwischen 3 und 14 Jahren im Haushalt
- 1.0833^{NRAUCH} Anzahl der Raucher im Haushalt
- 0.8138^{AB2D} Beheizung über Heizkörper einer Zentralheizung = 1, andere Art = 0
- 1.0022^{HAUSALT} Alter des Wohnhauses (Jahre)
- 1.1962^{AS07B} Proband ist beruflich Wind und Wetter ausgesetzt; ja = 1, nein = 0.

Die vorhergesagte Cadmium-Menge im Staubbiederschlag sinkt also schätzungsweise um 0,3 % mit jedem Tag seit der letzten Leerung des Staubsaugerbeutels.

Für jeden zusätzlichen Quadratmeter Wohnfläche pro Haushaltsmitglied sinkt die vorhergesagte Cadmium-Menge um etwa 0,7 %, während sie für jedes Kind zwischen drei und 14 Jahren um gut 11 % und für jeden Raucher im Haushalt um gut 8 % ansteigt.

Wird die Wohnung mittels Heizkörpern einer Zentralheizung beheizt, so wird die Cadmium-Menge im Staubbiederschlag im Vergleich zu anderen Heizungsformen um etwa 19 % geringer geschätzt. Beim Alter des Hauses ergibt sich eine geschätzte Erhöhung von 0,2 % pro Jahr (vgl. Abb. 2.10.1). Arbeitet der Befragte im Freien, erhöht sich die niedergeschlagene Cadmium-Menge um schätzungsweise 20 %.

Abb. 2.10.1: Regressionsfunktionen des Cadmiums im Staubbiederschlag nach Wohnfläche pro Bewohner, Kindern und Rauchern im Haushalt. Geometrische Mittel nur nach Wohnfläche.



Funktionen gültig für: 35 Jahre altes Haus,
beheizt mit Heizkörpern einer Zentralheizung,
keine berufliche Belastung des Probanden.

WaBoLu, 1992

2.10.4 Diskussion

2.10.4.1 Staubsauger-Leerung

Da der Staubbecher ein ganzes Jahr lang aufgestellt war, sollte sich keine unmittelbare Auswirkung der letzten Leerung des Staubsaugers vor dem Aufstellen des Bechers ergeben. Verständlich wird der hier festgestellte Effekt erst dann, wenn man annimmt, daß die Angabe zum Leerungsdatum mit der durchschnittlichen Füllmenge des Staubsaugers und damit seiner Filterwirkung statistisch zusammenhängt. Vermittelt werden könnte ein solcher Zusammenhang z.B. über die Häufigkeit des Staubsaugens, die Größe des Filters oder die Filtergröße in Relation zur zu reinigenden Bodenfläche. Weitere Anhaltspunkte für diese Annahme ergeben sich aus den vorliegenden Daten allerdings nicht.

Denkbar wäre noch, daß sich bei geringer Staubbelastung entsprechend weniger Cadmium niederschlägt und zugleich der Staubsauger seltener geleert werden muß. Diese These kann mit den vorliegenden Daten aber widerlegt werden; die Gesamtstaubmenge reduziert den Effekt der Staubsaugerbeutel-Leerung nicht.

2.10.4.2 Nutzungs-Intensität der Wohnung

Der Zusammenhang zwischen der Wohnfläche pro Haushaltsmitglied und der niedergeschlagenen Cadmium-Menge kann in zweierlei Richtung interpretiert werden: Zum einen könnte der Staubeintrag pro Fläche um so höher sein, je höher die Zahl der Bewohner pro Fläche ist. Zum anderen könnte weniger der Staubeintrag als vielmehr die Menge des aufgewirbelten Staubes mit der Intensität der Wohnungsnutzung ansteigen.

Auch der Zusammenhang mit der Anzahl der in der Wohnung lebenden Kinder läßt sich unter diesen beiden Aspekten (Staubeintrag und Staubaufwirbelung) sehen. Der bedeutsame Einfluß der Kinderzahl neben der Belegungsdichte zeigt, daß Kinder einen höheren Cadmium-Staubniederschlag verursachen als Erwachsene. Ursächlich hierfür könnten andere Lebensgewohnheiten der Kinder, insbesondere ihre größere Motorik, sein. Möglicherweise ist aber einfach nur die Aufenthaltsdauer der Kinder in der Wohnung höher als bei Erwachsenen.

Bei Rauchern im Haushalt ist ebenfalls eine Erhöhung der niedergeschlagenen Cadmium-Menge im Staub festzustellen. Generell steigt die Schwebstaubkonzentration im Innenraum mit der Anzahl der dort gerauchten Zigaretten an [Englert, 1989], so daß der Tabakrauch zu einer Erhöhung des mit dem Staub niedergeschlagenen Cadmiums führen dürfte.

2.10.4.3 Heizungsart

Wird die Wohnung mittels Heizkörpern einer Zentralheizung beheizt, so ist die Cadmium-Menge im Staubbiederschlag um etwa 19 % vermindert. Dies gilt sowohl im Vergleich zu Einzelöfen, die mit Holz und Kohle beheizt werden als auch in bezug auf andere Heizsysteme wie Fußbodenheizungen oder den Betrieb von Heizlüftern. Hier dürfte also weniger die Cadmium-Freisetzung aus der Kohleverbrennung eine Rolle spielen als die Staubverwirbelung insgesamt, die ja auch bei Heizlüftern und Fußbodenheizungen erhöht ist. Allerdings ist auch ein gewisser zusätzlicher Effekt einzeln betriebener Öfen in den Daten erkennbar. Dieser Effekt ist jedoch nicht stabil und deshalb nicht im Modell enthalten.

2.10.4.4 Alter des Hauses

Es gibt einen Zusammenhang von $r = .16$ zwischen dem Alter des Hauses und der insgesamt niedergeschlagenen Menge Staub. Möglicherweise steigt der Staubbiederschlag im Haus mit zunehmenden Alter an, weil die Festigkeit der Baumaterialien mit der Zeit nachläßt. Der hier feststellbare Zusammenhang ist in jedem Falle nicht besonders cadmium-spezifisch (vgl. auch Abschnitt 2.10.6).

2.10.4.5 Arbeit im Freien

Die berufliche Belastung mit "Wind und Wetter" ist praktisch mit einer Tätigkeit im Freien gleichzusetzen. Wenn in den Wohnungen entsprechend tätiger Probanden erhöhte Cadmium-Werte im Staub festzustellen sind, so bedeutet dies, daß diese Probanden cadmiumhaltigen Staub wohl vermehrt an Kleidung und Körper in die Wohnung eintragen. Die Sedimentierung dieses Staubes in den Staubbächer ist dann sowohl direkt über die Aktivität des Probanden in der Wohnung möglich als auch indirekt über Luftströmungen durch z.B. die Raumheizung oder das Staubsaugen.

Ganz generell ergibt sich aus dem Regressions-Modell der Eindruck, daß der aufgeklärte Varianzanteil vom mechanischen Staubeintrag allenfalls mittelbar abhängt. Der entscheidende Faktor dürfte eher der Transport des Staubes in der Raumluft sein. Dies ergibt sich nicht nur aus den Prädiktoren des Modells, sondern auch aus der Tatsache, daß die regionalen Faktoren, die ja beim Cadmium-Gehalt der Staubbützelprobe von dominierender Bedeutung waren, hier keine Rolle spielen.

2.10.5 Stabilitätsprüfungen

2.10.5.1 Kreuzvalidierung

Wird die Gesamtstichprobe nach einem Zufallskriterium in zwei Unterstichproben geteilt, so ergeben sich quadrierte multiple Korrelationen von $R^2_1 = .112$ und $R^2_2 = .122$ in den beiden Teilstichproben 1 und 2. Alle Prädiktoren bleiben signifi-

kant. Die zurückgerechneten Varianzanteile durch Einsetzen der Rohwert-Gewichte in die jeweils andere Teilstichprobe betragen $R^2_{1|2} = .103$ und $R^2_{2|1} = .112$. Der Verlust an Varianzaufklärung beträgt also jeweils etwa 1 %.

2.10.5.2 Stabilität nach Regionen

Bei einer Stichprobenteilung nach Regionen ergeben sich für die Teilstichproben der ungeradzahligem und der geradzahligem Regionen $R^2_u = .126$ und $R^2_g = .109$. In der Teilstichprobe u ist die Staubsauger-Leerung nur noch mit $p = .086$ signifikant. Als zurückgerechnete Varianzanteile ergeben sich $R^2_{u|g} = .111$ und $R^2_{g|u} = .095$, also Aufklärungsverluste von jeweils etwa 1,5 %.

Die Stabilität des Regressionsmodells ist insgesamt befriedigend.

2.10.6 Weitere Informationen

Wegen mangelnder Stabilität wurden die industrielle Stickstoffoxide-Emission in der Region und die Raumheizung über einzeln zu bedienende Öfen nicht in dem Regressionsmodell berücksichtigt. Beide Prädiktoren waren positiv mit dem Kriterium korreliert und hätten die Varianzaufklärung jeweils um etwa 0,4 % erhöht.

Für Arbeiter, für städtische Wohnlagen und bei Hundehaltung können jeweils etwas erhöhte Cadmium-Mengen im Staubbiederschlag vorhergesagt werden. Die Varianzaufklärung des Kriteriums wäre durch jede der drei genannten Variablen ebenfalls um nur ca. 0,4 % verbessert worden, weshalb sie im Vorhersagemodell nicht mehr berücksichtigt wurden.

Erhebliche Varianz des Kriteriums (und ein erhöhter Mittelwert) ist in bäuerlichen Haushalten zu finden. Es gibt bäuerliche Haushalte mit sehr hohen und solche mit sehr geringen Cadmium-Niederschlägen. Es ist aber nicht gelungen, diese beiden Untergruppen mit dem vorhandenen Datenmaterial überzeugend zu diskriminieren.

Die Gesamtstaubmenge (bezogen auf Becherfläche und Aufstellzeit) hat mit der Cadmium-Staubmenge eine gemeinsame Varianz von etwa 20 % ($r = .45$ für logarithmierte Variablen). Nimmt man die Gesamtstaubmenge als zusätzlichen Prädiktor in die Regression auf, so steigt die Varianzaufklärung des Kriteriums aber nur um knapp 13 %. Dies bedeutet, daß etwa $20\% - 13\% = 7\%$ der Varianzaufklärung des oben dargestellten Modells nicht cadmiumspezifisch sind, sondern mit dem Gesamtstaub zusammenhängen. An den Veränderungen der Partialkorrelationen ist außerdem zu erkennen, daß praktisch alle Prädiktoren auch cadmium-unspezifische Varianzkomponenten aufweisen. Besonders wenig cadmiumspezifisch sind die Belegungsdichte und das Alter des Hauses.

Die Fensterflächen in der Wohnung und im Raum, in dem der Staubbecher gestanden hat, korrelieren deutlich negativ mit der niedergeschlagenen Cadmium-Menge. Diese Zusammenhänge werden jedoch redundant, wenn die Gesamtstaubmenge berücksichtigt wird. Tendenziell hängen also große Fensterflächen mit geringen Staubbiederschlägen zusammen.

Es konnten zunächst einige plausibel erscheinende Zusammenhänge zwischen Cadmium-Menge im Staubbiederschlag und regionalen Merkmalen festgestellt werden. Die entsprechenden Prädiktoren waren aber nicht mehr signifikant, wenn die Heizungsvariablen im Modell enthalten waren. Dies bedeutet, daß es bei der Art der Raumheizung noch deutliche regionale Unterschiede geben muß.

2.11 Vergleichende Bewertung der Cadmium-Kriterien

Vergleicht man zunächst die Cadmium-Variablen aus den beiden Staubbproben miteinander, so bleibt festzuhalten, daß der Cadmium-Gehalt der Staubsaugerbeutelprobe stark vom geografischen Raum abhängt, während bei der Cadmium-Menge im Staubbiederschlag Merkmale der Wohnung und ihrer Nutzung dominieren. Zur Charakterisierung der aktuellen Cadmium-Exposition der Bewohner scheint der Cadmium-Niederschlag etwas besser geeignet zu sein: Die Variable korreliert mit dem Cadmium-Blutgehalt höher als der Cadmium-Gehalt in der Staubsaugerbeutelprobe, sie zeigt in der multivariaten Auswertung auch einen leichten Effekt auf den Cadmium-Gehalt im Blut, wenn dieser Effekt wegen seiner Instabilität auch keinen Eingang in die Vorhersagemodelle findet. Für die Männer läßt sich immerhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem mit dem Staub niedergeschlagenen Cadmium und dem Cadmium-Gehalt im Haar zeigen.

Auch rein theoretisch ist die Cadmium-Menge im Staubbiederschlag die bessere Expositions-Variable: Zum einen läßt sie im Vergleich zur Cadmium-Konzentration im Hausstaub die bessere Quantifizierung des Umfanges der häuslichen Exposition zu, weil sie nicht auf die Probemenge, sondern auf die Sammelfläche und die Aufstellzeit normiert ist. Zum anderen ist zu berücksichtigen, daß der Staubbecher etwa in Kopfhöhe der erwachsenen Haushaltsmitglieder aufgestellt wurde und sich der darin sedimentierte Staub also zuvor in der Atemluft befand.

Bei der Staubbkonzentration der Staubsaugerbeutelprobe wird dagegen untersucht, was sich zuvor auf dem Fußboden der Wohnung befand. Die Verschmutzung des Bodens muß aber für Erwachsene keineswegs relevant in bezug auf die intrakorporale Belastung sein. Dennoch sollte dieses Cadmium-Kriterium nicht vorschnell als obsolet betrachtet werden: Cadmium im Urin und Cadmium im Staubsaugerbeutel haben einen Prädiktor gemeinsam, nämlich die industrielle Stickstoffoxide-Emission in der Region. Überhaupt ist die deutliche räumliche Abhängigkeit des Cadmium-

Gehaltes im Hausstaub hervorzuheben, weil auch Cadmium im Blut und Cadmium im Urin starke räumlich bedingte Variation zeigen.

Für beide Staub-Variablen ist insgesamt festzustellen, daß ihre Zusammenhänge mit intrakorporalen Kriterien doch deutlich geringer sind, als die Autoren eigentlich erwartet haben.

Beim Cadmium-Gehalt des Haares ist vor allem deutlich geworden, daß er unter normalen Bedingungen nicht geeignet ist, die intrakorporale Cadmium-Belastung anzuzeigen. Die Variable kann als Indikator weder den Cadmium-Gehalt des Blutes noch den des Urins ersetzen.

Cadmium im Blut und Cadmium im Urin zeigen qualitativ eine Reihe von Gemeinsamkeiten, quantitativ dagegen deutliche Unterschiede. Zu den Gemeinsamkeiten zählen etwa die Abhängigkeit vom Kreatiningehalt des Urins, die teilweise gleichartige räumliche Variation, der Altersanstieg und natürlich der starke Einfluß des Rauchens. Zumindest für Untergruppen wird außerdem ein gleichartiger Geschlechtseffekt und ein Einfluß beruflicher Belastung mit Metallen bei beiden Cadmium-Kriterien erkennbar. Schließlich ist auch die Korrelation zwischen den beiden intrakorporalen Kriterien die höchste, die zwischen den fünf untersuchten Cadmium-Variablen vorkommt.

Hervorzuheben ist die deutliche Abhängigkeit des Cadmiums im Blut von der aktuellen Belastung, während die Abhängigkeit von der korporalen Gesamtbelastung mit Cadmium sehr viel geringer ist. Dagegen dominiert beim Cadmium im Urin die langfristige Cadmium-Aufnahme. Erkennbar wird dies in der hohen Bedeutung des aktuellen Rauchens für den Cadmium-Gehalt im Blut, während für Cadmium im Urin die Rauchdauer der wesentlichste Prädiktor ist. Deutlich werden die Unterschiede zwischen beiden Kriterien aber auch am Lebensalter, das für den Cadmium-Gehalt im Urin von sehr viel stärkerer Bedeutung ist als für den Cadmium-Gehalt im Blut.

Die in der Literatur häufig vertretene Auffassung von der Indikator-Funktion des Cadmiums im Urin für die Cadmium-Gesamtbelastung des Körpers kann hier bestätigt werden, wenngleich angemerkt werden muß, daß der Cadmium-Gehalt im Urin auch deutlich von Stoffwechselprozessen modifiziert werden kann.

LITERATUR

- Abe, H., Watanabe, T., Ikeda, M.: Cadmium levels in the urine of female farmers in nonpolluted areas in Japan. *J. Toxicol. Environ. Health*, 18, 1986, 357-367.
- Alessio, L., Zocchetti, C., Odone, P., Toffoletto, F., Ghezzi, I., Berlin, A.: Problems concerning the usefulness of creatinine adjustment for urinary cadmium. International Conference, Heavy metals in the environment, Heidelberg, 1983. CEP Consultants, Edinburgh.
- Alessio, L., Berlin, A., Dell'Orto, A., Toffoletto, F., Ghezzi, I.: Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 55, 1985, 99-106.
- Aurand, K., Drews, M., Seifert, B.: A passiv sampler for the determination of the heavy metal burden of indoor environments. *Environ. Technol. Letters* 4, 1983, 433-440.
- Beckmann, U., Schwarz, E.: Qualitätssicherung der medizinischen Daten des DHP-Surveys. *DHP - Forum*, 2, 1986, 7-16, Bonn.
- Berlin, A., Alessio, L., Sesana, G., Dell'Orto, A., Ghezzi, I.: Problems concerning the usefulness of adjustment of urinary cadmium for creatinine and specific gravity. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 55, 1985, 107-111.
- BfLR (Bundesforschungsanstalt für Landeskunde und Raumordnung, Hrg.): Informationen zur Raumentwicklung. Heft 11/12, 1987, Bonn.
- BfLR (Bundesforschungsanstalt für Landeskunde und Raumordnung): BfLR-Mitteilungen Nr. 2, Mai 1991, Bonn.
- Böhm, E. und Tötsch, W.: Cadmium Substitution. Köln, Verlag TÜV Rheinland GmbH, 1989.
- Bolm-Audorff, U., Schreml, N., Virnich, H.-J., Knecht, U., Weitowitz, H.-J.: Die Zuverlässigkeit des Kreatinin-Bezugs von BAT-Werten im Harn. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin*, 1986, Stuttgart.
- Bortz, J., Muchowski, E.: Analyse mehrdimensionaler Kontingenztafeln nach dem allgemeinen linearen Modell. *Z. Psychol.*, 196, 1988, 83-100.
- Bortz, J.: Statistik. 3. Auflage. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1989.
- Brockhaus, A., Freier, I., Ewers, U., Jermann, E., Dolgner, R.: Levels of cadmium and lead in blood in relation to smoking, sex, occupation, and other factors in an adult population of the FRG. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 52, 1983, 167-175.
- Breslow, N.E., Day, N.E.: Statistical methods in cancer research. Lyon: International agency for research on cancer, 1980.
- Buchet, J.P., Lauwerys, R., Roels, H., Bernard, A., Bruaux, P., Claeys, F., Ducoffre, G., de Plaen, P., Staessen, J., Amery, A., Lijnen, P., Thijs, L., Rondia, D., Sartor, F., Saint Remy, A., Nick, L.: Renal Effects of Cadmium Body Burden of the General Population. *The Lancet*, 336, 1990, 699-702.

- Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU): Auswirkungen der Luftverunreinigungen auf die menschliche Gesundheit. Bericht des BMU für die Umweltministerkonferenz, 8. Mai 1987.
- Chattaway, F.W., Hullin, R.P., Odds, F.C.: The Variability of Creatinine Excretion in Normal Subjects, Mental Patients and Pregnant Women. *Clinica Chimica Acta*, 26, 1969, 567-576.
- Chutsch, M., Henke, M., Hermann-Kunz, E., Krause, C., Rottka, H., Schwarz, E., Thefeld, W.: Vergleich korporaler Spurenelementgehalte bei Vegetariern und Nichtvegetariern. *Bundesgesundheitsblatt*, 33, 1990, 564-572.
- Ciba-Geigy AG (Hrg): Wissenschaftliche Tabellen Geigy. 8. Auflage. Basel: 1980.
- Cohen, J.: Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press, 1977.
- Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen: Umweltgutachten 1987. Stuttgart und Mainz: Kohlhammer, 1987.
- di Pietro, E.S., Phillips, D.L., Paschal, D.C., Neese, J.W.: Determination of trace elements in human hair. *Biol. Trace Element Res.*, 22, 1989, 83-100.
- Drasch, G.: Kadmium-Belastung im südbayerischen Raum. *Münch. med. Wschr.* 124, 1982, 1129-1132.
- Dube, P., Krause, C., Windmüller, L.: Direct determination of copper in urine and whole blood by Zeeman-corrected atomic absorption spectrometry. *Atomic Spectrometry*, 9, 1988, 55-58.
- Edwards, O.M., Bayliss, R.I.S., Millen, S.: Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. *The Lancet*, 29.11.1969, 1165-1166.
- Elinder, C.G., Friberg, L., Lind, B., Jawaid, M.: Lead and cadmium levels in blood samples from the general population of Sweden. *Environ. Res.*, 30, 1983, 233-253.
- Englert, N.: Untersuchungen in Berlin über Zusammenhänge zwischen Luftverunreinigungen und obstruktiver Bronchitis bei Kindern. In: *Gesundheit und Umwelt '89*. BGA-Schriften 1/89. München: MMV Medizin Verlag, 1989.
- Ewers, U., Brockhaus, A., Dolgner, R., Freier, I., Jermann, E., Hahn, R., Schlipköter, H.-W., Bernard, A.: Cadmiumbelastung und Nierenfunktionsstörungen bei Bewohnern von Gebieten mit hoher Cadmium-Immisionsbelastung in der Bundesrepublik Deutschland. *Staub - Reinh. Luft*, 45, 1985, 560-566.
- Ewers, U.: Untersuchungen zur Cadmiumbelastung der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Schriftenreihe Schadstoffe und Umwelt, Band 4. Berlin: Schmidt Verlag, 1990.
- Ewers, U., Turfeld, M., Freier, I., Jermann, E., Brockhaus, A.: Interrelationships between cadmium, zinc and copper in human kidney cortex. *Toxicol. Environ. Chem.*, 27, 1990, 31-38.

- Flanagan, P.R., McLellan, J.S., Haist, J., Cherian, M.G., Chamberlain, M.J., Valberg, L.S.: Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology*, 74, 1978, 841-846.
- Folin, O.: *Am. J. Physiol.* 13, 1909, 66.
- Foulkes, E.C.: Absorption of cadmium. In: Foulkes, E.C. (Ed.): *Cadmium. Handbook of experimental pharmacology*, Vol. 80, Springer Vlg., Berlin, Heidelberg, New York, Toronto, 1986, 75-100.
- Friberg, L., Elinder, C.-G., Kjellström, T. and G.F. Nordberg (Hrg.): *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Volume I and II.*- Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986 a.
- Friberg, L., Kjellström, T., Nordberg, G.F.: Cadmium. In: Friberg, L., Nordberg, G.F., Vouk, V. (Eds): *Handbook on the toxicology of metals. 2nd Edition.* Elsevier: Science Publishers, 1986 b.
- Gaensslen, H., Schubö, W.: *Einfache und komplexe statistische Analyse.* München: Reinhardt, 1973.
- Gmelin, B., Will, H.: Sonografische Nierendiagnostik. In: Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D.: *Nierenkrankheiten.* Stuttgart: Thieme, 1988, 135-150.
- Güther, B., Schwarz, E.: *Der Gesundheitssurvey. Design, Methoden, Feldergebnisse.* München, Berlin: 1986.
- Heinrich, J., Holtz, H., Spix, C., Lustermann, M., Sturm, G.: Einflußfaktoren auf den Thiozyanatspiegel. Poster-Beitrag auf der 36. Jahrestagung der GMDS, München, 16.-18.9.91.
- Hörl, W.H., Heidland, A.: Proteinurie. In: Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D.: *Nierenkrankheiten.* Stuttgart: Thieme, 1988, 175-180.
- Hoffmeister, H., Hoeltz, J., Schön, D., Schröder, E., Güther, B.: *Nationaler Untersuchungs-Survey und regionale Untersuchungssurveys der DHP. DHP-Forum, Band 1.* Bonn: 1988.
- Hofstetter, A., Schutz, Y., Jéquier, E., Wahren, J.: Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *The New England Journal of Medicine*, 314, 1986, 79-82.
- Jöckel, K.-H., Zachcial, M.: Studienübergreifende Qualitätssicherung in einer multi-zentrischen epidemiologischen Studie - Schwerpunkt Surveydaten. In: Schach, S., Trenkler, G. (Eds.): *Data Analysis and Statistical Inference - Festschrift in Honour of Friedhelm Eicker.* Bergisch-Gladbach: Eul, 1992, 323-332.
- Johnston, J.: *Econometric methods.* New York: McGraw-Hill, 1963.
- Kamakura, M.: A study of the characteristics of trace elements in the hair of Japanese - Reference values and the trace elements patterns for determining normal levels -. *Jpn. J. Hyg.*, 38, 1983, 823-838.
- Kjellström, T.: Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. *Environ. Health Persp.*, 28, 1979, 169-197.

- Kollmer, W.E.: Cadmium im Haar als Indikator der inneren Cd-Belastung. GSF-Bericht: Schwermetalle, Biologische Wirkungen und Expositionsquellen. Seminar der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München, 1984.
- Kowal, N.E., Johnson, D.E., Kraemer, D.F., Pahren, H.R.: Normal levels of cadmium in diet, urine, blood and tissues of inhabitants of the United States. *J. Toxicol. Environ. Health*, 5, 1979, 995-1014.
- Kowal, N.E., Zirkes, M.: Urinary cadmium and beta₂-microglobulin: Normal values and concentration adjustment. *J. Toxicol. Environ. Health*, 11, 1983, 607-624.
- Kowal, N.E.: Urinary cadmium and beta₂-microglobulin: Correlation with nutrition and smoking history. *J. Toxicol. Environ. Health*, 25, 1988, 179-183.
- Krause, C., Englert, N. und R. Leis: Toxische Bestandteile von Tennenbelägen. In: Schriftenreihe Sport- u. Freizeitanlagen B1/84, Bundesinstitut für Sportwissenschaften Köln (Hrg.), 1984.
- Krause, C., Babisch, W., Biesewig, G., Chutsch, M., Thron, H.L., Winnecke, G.: Blut-cadmiumgehalte bei Mutter und Kind. In: Lahmann, E., Jander, K. (Hrg.): Schwermetalle in der Umwelt. Schriftenreihe des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, 74, 1987 a, 165-204.
- Krause, C. und M. Chutsch (Hrg.): Haaranalyse in Medizin und Umwelt. Schriftenreihe des Vereins für Wasser- Boden- und Lufthygiene, Bd. 71, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York, 1987 b, 223 S.
- Krause, C., Chutsch, M., Henke, M., Huber, M., Kliem, C., Schulz, C., Schwarz, E.: Umwelt-Survey. Band I, Studienbeschreibung und Humanbiologisches Monitoring. WaboLu-Heft 5/89. Berlin: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, 1989.
- Krause, C., Chutsch, M., Windmüller, L.: Kupfergehalt im Haar in Abhängigkeit vom Trinkwasser. *Ärztl. Kosmetologie*, 19, 1989, 461-467.
- Krause, C., Chutsch, M., Henke, M., Leiske, M., Schulz, C., Schwarz, E.: Umwelt-Survey. Band IIIa, Wohninnenraum: Spurenelementgehalte im Hausstaub. WaboLu-Heft 2/91. Berlin: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, 1991 (a).
- Krause, C., Chutsch, M., Henke, M., Leiske, M., Meyer, E., Schulz, C., Schwarz, E., Wolter, R.: Umwelt-Survey. Band IIIb, Wohninnenraum: Trinkwasser. WaboLu-Heft 3/91. Berlin: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, 1991 (b).
- Krause, C., Chutsch, M., Henke, M., Huber, M., Kliem, C., Leiske, M., Mailahn, W., Schulz, C., Schwarz, E., Seifert, B., Ullrich, D.: Umwelt-Survey. Band IIIc, Wohninnenraum: Raumluft. WaboLu-Heft 4/91. Berlin: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, 1991 (c).
- Landesanstalt für Immissionsschutz Nordrhein-Westfalen (Hrg.): LIMES-Jahresbericht 1990, Reihe B. Essen: 1992
- Lang, F.: Pathophysiologie, Pathobiochemie. 3. Auflage, Stuttgart: Enke, 1987.

- Lang, F.: Allgemeine Aspekte renal-tubulären Transportes. In: Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D.: Nierenkrankheiten. Stuttgart: Thieme, 1988 a, 12-29.
- Lang, F.: Der renale Transport einzelner Substanzen. In: Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D.: Nierenkrankheiten. Stuttgart: Thieme, 1988 b, 30-52.
- Lauwerys, R., Roels, H., Regniers, M., Buchet, J.P., Bernard, A., Goret, A.: Significance of cadmium concentration in blood and in urine in workers exposed to cadmium. *Environ. Res.* 20, 1979, 375 - 394.
- Lux, E.: Nierenfunktionsproben. In: Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D.: Nierenkrankheiten. Stuttgart: Thieme, 1988, 82 - 88.
- Maranelli, G., Apostoli, P., Ferrari, P.: Influence of smoking, alcohol, and dietary habits on blood Pb and Cd levels. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 45, 1990, 804-810.
- Moon, J., Smith, T.J., Tamaro, S., Enarson, D., Fadl, S., Davison, A.J., Weldon, L.: Trace metals in scalp hair of children and adults in three Alberta indian villages. *Sci. Total Environ.*, 54, 1986, 107-125.
- Moreau, T., Lellouch, L., Juguet, B., Festy, B.: Blood cadmium levels in a general male population with special reference to smoking. *Arch. Environ. Health*, 38, 1983, 163-167.
- Müller, M., Anke, M., Kräuter, U.: Auswirkungen einer langjährigen Cadmiuminhalation auf verschiedene Stoffwechselfparameter. In Anke, M., Groppe, B., Gürtler, H., Grün, M., Lombeck, I., Schneider, H.-J. (Hrsg.): Mengen- und Spurenelemente. 11. Arbeitstagung, Friedrich-Schiller-Universität Jena, 1991.
- Niedersächsisches Umweltministerium (Hrsg.): Lufthygienisches Überwachungssystem Niedersachsen, Monatsbericht Juli 1992. Hannover: 1992.
- Nordberg, M.: General aspects of cadmium: Transport, uptake and metabolism by the kidney. *Environ. Health Persp.*, 54, 1984, 13-20.
- Ohnesorge, F.K.: Toxikologische Bewertung von Arsen, Blei, Cadmium, Nickel, Thallium und Zink. Fortschritt-Berichte VDI, Reihe 15, Umwelttechnik, Nr. 38. Düsseldorf: VDI-Verlag, 1985, 55 - 80.
- Paterson, N.: Relative constancy of 24-hour urine volume and 24-hour creatinine output. *Clinica Chimica Acta*, 18, 1967, 57-58.
- Pohl, W.: Vorwort. *Gesundheits-Ingenieur* 103, 1982, 281 - 282.
- Prucha, J.: Schwermetallgehalt des Kinderhaares. *Zbl. Bakt. Hyg. B.*, 185, 1987, 273-290.
- Roberts, D.J., Green, P.: Adsorption of cadmium onto human hair. *Sci. Total Environ.*, 42, 1985, 207-211.
- Römer, R.C., Winter, L., Hall, G., Schaller, K.-H., Weltle, D., Strobel, E.: Studie zum Biomonitoring der ökologischen Cadmium-Exposition im Freistaat Bayern. *Zbl. Bakt. Hyg. B.*, 186, 1988, 189-204.
- Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU): Umweltgutachten 1987. Kohlhammer Vlg., Stuttgart, 1987.
- Schäfer, S.G., Forth, W.: Cadmium - Bewertung eines Schadstoffs. *Dt. Ärzteblatt*, 43, 1982, 39-57.

- Schäfer, Th., Wachtel, H.-W.: Umweltbezogene Gesundheitsberichterstattung. Sankt Augustin: Asgard, 1989.
- Schaller, K.-H., Schneider, L., Hall, G., Valentin, H.: Cadmium-Gehalt im Vollblut bei Bewohnern verschiedener Regionen des Freistaates Bayern. Zbl. Bakt. Hyg., I.Abt. Orig B 178, 1984, 446-463.
- Schenker, D.: Betrachtungen zum Cadmiumgehalt von Tabakerzeugnissen. Forum Städte-Hygiene, 35, 1984, 17-18.
- Scherer, G., Conze, C., v.Meyerinck, L., Sorsa, M., Adlkofer, F.: Importance of exposure to gaseous and particulate phase components of tobacco smoke in active and passive smokers. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 62, 1990, 459-466.
- Schulte-Schrepping, K.-H., Piscator, M.: Cadmium and cadmium compounds. In: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim: Verlag Chemie, 1985, 499 - 514.
- Seifert, B. Drews, M.: Blei- und Cadmiumbelastung ausgewählter Innenräume von Häusern in Oker/Harlingerode (1983/1984). WaBoLu-Heft 3/1985. Berlin: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, 1985.
- Seybold, D., Pilgrim, R., Lux, E., Spiegel, P., Will, H., Geßler, U.: Nierenfunktion und Nierenerkrankungen im Alter. In: Platt, D. (Hrg.): Handbuch der Gerontologie, Band 1: Innere Medizin. Fischer: Stuttgart, New York, 1983.
- Sharma, G., Nath, R., Gill, K.D.: Effect of ethanol on the distribution of cadmium between the cadmium metallothionein- and non-metallothionein-bound cadmium pools in cadmium-exposed rats. Toxicology, 72, 1992, 251-263.
- Solomon, R.L., Hartford, J.W.: Lead and cadmium in dusts and soils in a small urban community. Environ. Sci. Technol., 10, 1976, 773-777.
- Sonneborn, M., Bähn, M.: Multielementbestimmung metallischer Bestandteile in Umweltproben mit Hilfe der Plasma-Atom-Emissionsspektrometrie (ICP-AES). In Welz, B. (Hrg.): Atomspektrometrische Spurenanalytik. Weinheim: Verlag Chemie, 1982.
- Staessen, J., Yeoman, W.B., Fletcher, A.E., Markowe, H.L.J., Marmot, M.G., Rose, G., Semmence, A., Shipley, M.J., Bulpitt, C.J.: Blood cadmium in London civil servants. Int. J. Epidem., 19, 1990, 362-366.
- Staessen, J., Lauwerys, R., Buchet, J.P., Bulpitt, C.J., Rondia, D., Vanrenterghem, Y., Amery, A., and the Cadmibel Study Group: Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The New England Journal of Medicine, 327, 1992, 151-156.
- Stoeppler, M.: Cadmium. In: Merian, E.: Metalle in der Umwelt. Weinheim: Verlag Chemie, 1984.
- Stoeppler, M.: Cadmium. In: Merian E. (Ed.): Metals and their compounds in the environment. Weinheim: Verlag Chemie, 1991, 805 - 849.

- Szadkowski, D.: Die Bedeutung arbeitsmedizinischer Kenntnisse für umweltmedizinische Probleme am Beispiel Cadmium. Kongreß für Laboratoriumsmedizin, Berlin, 4.5.1981.
- Thews, G.; Mutschler, E., Vaupel, P.: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1991, 4. Auflage.
- Travis, C.C., Haddock, A.G.: Interpretation of the observed age-dependency of cadmium body burdens in man. *Environmental Research*, 22, 1980, 46-60.
- Umweltbundesamt (Hrg.): Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung, Berlin, 2. bis 4. November 1981. Berlin: Umweltbundesamt, 1982, D2 38 - D2 51.
- Watanabe, T., Koizumi, A., Fujita, H., Kumai, M., Ikeda, M.: Cadmium levels in blood of inhabitants in nonpolluted areas in Japan with special references to aging and smoking. *Environ. Res.*, 31, 1983, 472-483.
- Watanabe, T., Kasahara, M., Nakatsuka, H., Ikeda, M.: Cadmium and lead contents of cigarettes produced in various areas of the world. *Sci. Total Environ.*, 66, 1987, 29-37.
- Weidemann, G., Guder, W.G.: Harnuntersuchungen. In: Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D.: *Nierenkrankheiten*. Stuttgart: Thieme, 1988, 59-73.
- Weigert, P. et al.: Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber in und auf Lebensmitteln. In: Zentrale Erfassungs- und Bewertungszentrale für Umweltchemikalien des Bundesgesundheitsamtes (ZEBS) Heft 1/1984.
- WHO (World Health Organization): Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead, and cadmium. 16th Report on the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report no. 505. Geneva: WHO, 1972.
- WHO (World Health Organization): Environmental health criteria for cadmium. Interim Report EHE/EHC/79.20, 1979.
- Wibowo, A.A.E., Herber, R.F.M., Das, H.A., Roeleveld, N., Zielhuis, R.L.: Levels of metals in hair of young children as an indicator of environmental pollution. *Environ. Research*, 40, 1986, 346-356.
- Wilhelm, M., Hafner, D., Lombeck, J., Ohnesorge, F.K.: Variables influencing cadmium concentrations in hair of pre-school children in different areas of the Federal Republic of Germany. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 60, 1988, 43-50.
- Willers, S., Schütz, A., Attewell, R., Skerfving, S.: Relation between Lead and Cadmium in Blood and the Involuntary Smoking of Children. *Scand. J. Work Environ. Health*, 14, 1988, 385-389.
- Zartner-Nyilas, G., Valentin, H., Schaller, K.-H., Schiele, R.: Cadmium - ein Gesundheitsrisiko. *Agrar- und Umweltforschung in Baden-Württemberg*, Band 2, 1983.
- Zimmerli, B.: Zur Cadmiumbelastung der Schweizer Bevölkerung durch Zigarettenrauch. *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.*, 76, 1985, 515-530.