

Aus der
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum
Leiter: PD Dr. med. Jürgen Hölzer

Follow-Up-Untersuchung 2017 der inneren Belastung von Mutter-Kind-Paaren und
Männern in Gebieten erhöhter Trinkwasserbelastung mit perfluorierten
Verbindungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Sarah Bacher
aus Lüdenscheid

2020

| | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. med. Ralf Gold |
| Referent: | PD Dr. med. Jürgen Hölzer |
| Korreferentin: | Prof. Dr. rer. nat. Katja Ickstadt |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 06. Mai 2021 |

Abstract

Bacher

Sarah

Follow-Up-Untersuchung 2017 der inneren Belastung von Mutter-Kind-Paaren und Männern in Gebieten erhöhter Trinkwasserbelastung mit perfluorierten Verbindungen

Einleitung: Im Mai 2006 wurde im Rahmen von wissenschaftlichen Studien festgestellt, dass das Trinkwasser von Wasserwerken, die Wasser aus Möhne und Ruhr entnehmen, erhöhte Konzentrationen von perfluorierten Verbindungen (PFAS), insbesondere von Perfluorooctansäure (PFOA), aufwies (Skutlarek et al., 2006). Eine statistisch signifikante Erhöhung der PFOA-Konzentrationen im Blutplasma bei den Probanden der sog. Arnsberger Kohorte wurde durch die erstmals im Jahr 2006 durchgeführte Humanbiomonitoring (HBM)-Studie bestätigt (Hölzer et al., 2008). Zudem wurde 2008 die Perfluorooctansulfonsäure (PFOS)-Belastung durch Fischkonsum bei Anglern untersucht (Hölzer et al., 2011). In den darauffolgenden Jahren (2007-2012) wurden mehrere Nachuntersuchungen durchgeführt. Die vorliegende Dissertation beschreibt die Ergebnisse der im Jahr 2017 erneut durchgeführten prospektiven Follow-Up-Studie, die die aktuellen PFAS-Konzentrationen im Blutplasma und den weiteren Rückgang dieser beurteilt. Außerdem wurde das Kollektiv im Hinblick auf die im Jahr 2016 veröffentlichten HBM-I-Werte für PFOA und PFOS (HBM-Kommission, 2016) sowie auf eine in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene mögliche Assoziation der inneren PFOA-Belastung mit der Antikörperantwort auf Influenza-Antigene nach einer Schutzimpfung untersucht (Looker et al., 2014).

Methode: Das für die Studie ausgewählte Kollektiv rekrutierte sich aus den schon in den vorherigen HBM-Studien untersuchten Kohorten. Die durchgeführte Untersuchung beinhaltete die Datenerhebung mittels (Interview-)Fragebögen, Blutentnahmen sowie eine Schutzimpfung gegen Influenza. Die Blutproben wurden vom Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung (HPLC-MS/MS) auf den Gehalt an PFOA und PFOS untersucht. Die Analyse der Blutproben auf Antikörper gegen Influenza-Antigene vor und nach der Schutzimpfung wurden mittels des Hämagglutinationshemmtests vom Robert-Koch-Institut durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach doppelter Dateneingabe, Inkonsistenz- und Plausibilitätsprüfung und Erstellung einer Datenbank mit dem Programm SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Nach der deskriptiven Analyse der Daten wurden explorative Analysen durchgeführt.

Ergebnis: Die Teilnehmerate betrug 44 % (N=220). Es wurden PFOA-Konzentrationen zwischen 0,2 und 18,3 µg/l gemessen. Die geometrischen Mittelwerte lagen bei 5,5 µg/l (Männer), 2,8 µg/l (Mütter), 2,3 µg/l (Jugendliche) und 4,2 µg/l (Angler). Im Vergleich zu der ersten Studie im Jahr 2006 bzw. 2008 ist ein Rückgang der PFOA-Konzentrationen von 66-89 % je nach Untergruppe erkennbar. Der HBM-I-Wert für PFOA wurde von 172 Probanden überschritten. Die PFOS-Konzentrationen betrugen im Mittel 3,6 µg/l (Männer), 2,0 µg/l (Mütter), 1,7 µg/l (Jugendliche) und 15,7 µg/l (Angler) und sind im Vergleich zur Erstuntersuchung um 35-65 % gesunken. Der HBM-I-Wert für PFOS wurde von 49 Probanden überschritten. Die explorative Antikörpertiter-Analyse von 73 Probanden zeigte signifikante negative Assoziationen der PFAS-Belastung mit erniedrigter Antikörperantwort auf die im Impfstoff enthaltenen Influenza-Antigene in den verschiedenen Untergruppen, insbesondere gegen das Antigen A(H3N2).

Diskussion: Für PFOA wird ein kontinuierlicher Rückgang bei allen Probanden bestätigt. Als Ursache ist zum einen die nicht mehr bestehende Exposition der Probanden durch das kontaminierte Trinkwasser sowie auch der allgemein beobachtete Rückgang der PFOA-Belastung in der westlichen Allgemeinbevölkerung durch die sinkende Hintergrundbelastung anzunehmen. Die beobachteten inversen Assoziationen der PFAS-Belastung mit der Antikörperantwort nach Influenza-Impfung bekräftigen, obgleich sie aufgrund der geringen Fallzahl vorsichtig zu interpretieren sind, den bereits wissenschaftlich diskutierten negativen Effekt einer PFAS-Belastung auf das humorale Immunsystem.

Hinweis

In der vorliegenden Arbeit wird lediglich aus Gründen der leichten Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und diverser Sprachformen verzichtet. Es wird das im Deutschen traditionelle generische Maskulinum für personenbezogene Substantive und Pronomen verwendet, dieses gilt jedoch ausdrücklich immer gleichermaßen für alle Geschlechter und stellt keinesfalls eine Wertung, Diskriminierung oder Verletzung der Gleichstellung dar.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1 Einleitung | 7 |
| 1.1 Hintergrund | 7 |
| 1.2 Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen | 8 |
| 1.2.1 Chemischer Aufbau und Eigenschaften..... | 8 |
| 1.2.2 Produktion, Verwendung und Regulierungsmaßnahmen..... | 8 |
| 1.2.3 Verbreitung und Verhalten in der Umwelt | 10 |
| 1.2.4 Toxikokinetik | 11 |
| 1.2.5 Toxizität..... | 12 |
| 1.2.5.1 Fertilität, Schwangerschaft, Geburtsgewichte | 12 |
| 1.2.5.2 Schilddrüsenhormonstoffwechsel | 13 |
| 1.2.5.3 Lipidstoffwechsel | 13 |
| 1.2.5.4 Immunität nach Impfung | 14 |
| 1.2.5.5 Kanzerogenität | 15 |
| 1.2.6 Humanbiomonitoring, Exposition des Menschen | 16 |
| 1.2.6.1 Allgemeinbevölkerung | 18 |
| 1.2.6.2 Berufliche Exposition | 19 |
| 1.2.6.3 Besondere Expositionssituationen | 19 |
| 1.3 Ergebnisse der früheren Studien der Kohorten Arnsberg und Angler | 20 |
| 1.3.1 Arnsberger Kohorte | 20 |
| 1.3.2 Angler-Kohorte..... | 21 |
| 1.4 Influenza-Viren und Schutzimpfung | 22 |
| 2 Zielsetzung | 24 |
| 3 Methodik..... | 25 |
| 3.1 Durchführung der Studie..... | 25 |
| 3.1.1 Response-steigernde Maßnahmen | 25 |
| 3.1.2 Feldphase..... | 26 |
| 3.1.3 Untersuchungsinstrumente..... | 27 |
| 3.1.3.1 Fragebögen | 27 |
| 3.1.3.2 Blutentnahme zur Bestimmung der PFAS und Routinelaborparameter..... | 27 |
| 3.1.3.3 Schutzimpfung gegen Influenza und Blutentnahmen zur Antikörpertiteranalyse..... | 28 |
| 3.2 Analytik | 28 |
| 3.2.1 Analytik der perfluorierten Verbindungen..... | 28 |
| 3.2.2 Analytik der klinisch-chemischen Messgrößen | 29 |
| 3.2.3 Analytik der Antikörper gegen Influenza-Viren..... | 30 |

| | |
|---|-----|
| 3.3 Ergebnismitteilung | 31 |
| 3.4 Statistische Auswertung..... | 31 |
| 4 Ergebnisse | 34 |
| 4.1 Teilnahmerate..... | 34 |
| 4.2 Anthropometrische Merkmale der Probanden | 35 |
| 4.3 Konzentrationen der perfluorierten Verbindungen im Blutplasma..... | 37 |
| 4.3.1 PFOA..... | 37 |
| 4.3.1.1 Statistische Lage- und Streuungsmaße..... | 37 |
| 4.3.1.2 Einordnung im Hinblick auf die HBM-Werte | 38 |
| 4.3.1.3 Differenz im Vergleich zu früheren Untersuchungen | 39 |
| 4.3.2 PFOS..... | 40 |
| 4.3.2.1 Statistische Lage- und Streuungsmaße..... | 40 |
| 4.3.2.2 Einordnung im Hinblick auf die HBM-Werte | 41 |
| 4.3.2.3 Differenz im Vergleich zu früheren Untersuchungen | 41 |
| 4.3.2.4 Probanden mit Konzentrationsanstiegen..... | 43 |
| 4.3.3 Korrelationen / Regressionsanalysen | 43 |
| 4.3.4 PFBS, PFHxS, PFHxA, PFPA und PFNA..... | 46 |
| 4.4 Klinisch-chemische Messgrößen | 47 |
| 4.4.1 Lipidstoffwechsel | 47 |
| 4.4.1.1 Explorative Untersuchung einer Assoziation erhöhter PFOA-Konzentrationen mit erhöhten Cholesterin-Konzentrationen | 49 |
| 4.4.2 Schilddrüsenhormone..... | 51 |
| 4.5 Untersuchung der Antikörperantwort nach Influenza-Impfung..... | 53 |
| 4.5.1 Eigenschaften des Impf-Kollektivs..... | 53 |
| 4.5.2 Explorative Untersuchung einer Assoziation erhöhter PFOA-Konzentrationen mit erniedrigter Antikörperantwort | 55 |
| 4.5.2.1 Bivariate Darstellungen/ Korrelationen | 59 |
| 4.5.2.2 Regressionsanalysen | 69 |
| 5 Diskussion..... | 73 |
| 5.1 Innere Belastung mit PFOA | 73 |
| 5.2 Innere Belastung mit PFOS | 76 |
| 5.3 Untersuchung der Blutlipide..... | 78 |
| 5.4 Untersuchung der Antikörperbildung nach Influenza-Impfung | 79 |
| 5.5 Bewertung des individuellen Gesundheitsrisikos | 83 |
| 6 Zusammenfassung..... | 87 |
| 7 Literaturverzeichnis | 89 |
| Anhang..... | 103 |

Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|-----------------|--|
| BMI | Body-Mass-Index |
| EFSA | Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit |
| fT3 | freies Trijodthyronin |
| fT4 | freies Thyroxin |
| HBM | Humanbiomonitoring |
| HDL-Cholesterin | High-Density-Lipoprotein-Cholesterin |
| HHT-Titer | Hämagglutinationshemmtest-Titer |
| HPLC-MS/MS | Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung |
| IARC | Internationale Agentur für Krebsforschung |
| KG | Körpergewicht |
| LANUV | Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen |
| LDL-Cholesterin | Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin |
| LOQ | Bestimmungsgrenze |
| NRW | Nordrhein-Westfalen |
| PFAS | Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen |
| PFBS | Perfluorbutansulfonsäure |
| PFHxA | Perfluorhexansäure |
| PFHxS | Perfluorhexansulfonsäure |
| PFNA | Perfluornonansäure |
| PFOA | Perfluoroctansäure |
| PFOS | Perfluoroctansulfonsäure |
| PFPA | Perfluorpentansäure |
| QQ-Diagramm | Quantil-Quantil-Diagramm |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| SAS | Statistical Analysis Software |
| TSH | Thyreoidea-stimulierendes Hormon |
| 95 %-KI | 95 %-Konfidenzintervall |

Verzeichnis der Abbildungen

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Struktur- und Summenformeln von PFOA und PFOS | 8 |
| Abbildung 2: Definition der HBM-Werte und ihre umweltmedizinische Bedeutung | 18 |
| Abbildung 3: Ablauf der Feldphase | 26 |
| Abbildung 4: PFOA-Konzentration im Blutplasma. Boxplots. | 38 |
| Abbildung 5: HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1) und PFOA-Konzentration. Scatterplot | 60 |
| Abbildung 6: HHT-Titeranstieg gegen A(H3N2) und PFOA-Konzentration. Scatterplot | 60 |
| Abbildung 7: HHT-Titeranstieg gegen B(Yamagata) und PFOA-Konzentration. Scatterplot | 61 |
| Abbildung 8: HHT-Titeranstieg gegen B(Victoria) und PFOA-Konzentration. Scatterplot | 62 |
| Abbildung 9: Mediane PFOA-Konzentrationen im Vergleich zu internationalen Studien der Allgemeinbevölkerung (eigene Darstellung nach ¹ LGA, 2019, ² Fromme, Wöckner et al. 2017, ⁴ Sochorova et al., 2017, ⁵ Olsen et al., 2017, ⁷ Morck et al., 2015, ⁸ Ji et al., 2012, ³ RIVM, 2017, ⁶ Wu et al., 2017) | 74 |
| Abbildung 10: Mediane PFOS-Konzentrationen im Vergleich zu internationalen Studien der Allgemeinbevölkerung (eigene Darstellung nach ¹ LGA, 2019, ² Fromme, Wöckner et al. 2017, ⁴ Sochorova et al., 2017, ³ Olsen et al., 2017, ⁶ Morck et al., 2015, ⁷ Ji et al., 2012, ⁵ Wu et al., 2017) | 77 |
| Abbildung 11: PFOA. HBM-I-Wert-Überschreitungen im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung..... | 84 |

Verzeichnis der Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Verwendete Methoden zur Bestimmung der klinisch-chemischen Messgrößen | 29 |
| Tabelle 2: Teilnahmerate 2017..... | 34 |
| Tabelle 3: Anthropometrische Daten..... | 36 |
| Tabelle 4: PFOA-Konzentrationen im Blutplasma. Statistische Lage- und Streuungsmaße..... | 37 |
| Tabelle 5: Einordnung der gemessenen PFOA-Konzentrationen im Hinblick auf die HBM-Werte | 39 |
| Tabelle 6: PFOA. Absolute und relative Differenz zum Erstuntersuchungsjahr 2006 bzw. 2008..... | 39 |
| Tabelle 7: PFOA. Absolute und relative Differenz zur letzten Untersuchung 2010 bzw. 2012..... | 40 |
| Tabelle 8: PFOS-Konzentrationen im Blutplasma. Statistische Lage- und Streuungsmaße..... | 40 |
| Tabelle 9: Einordnung der gemessenen PFOS-Konzentrationen im Hinblick auf die HBM-Werte | 41 |
| Tabelle 10: PFOS. Absolute und relative Differenz zur ersten Untersuchung 2006 bzw. 2008 | 42 |
| Tabelle 11: PFOS. Absolute und relative Differenz zur letzten Untersuchung 2010 bzw. 2012 | 42 |
| Tabelle 12: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die abhängige Variable PFOA im Blutplasma (log10-transformiert), Arnsberger und Angler Kollektiv | 44 |
| Tabelle 13: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die abhängige Variable PFOS im Blutplasma (log10-transformiert), Arnsberger und Angler Kollektiv | 45 |
| Tabelle 14: PFHxS-Konzentrationen im Blutplasma. Statistische Lage- und Streuungsmaße..... | 46 |
| Tabelle 15: PFNA-Konzentrationen im Blutplasma. Statistische Lage- und Streuungsmaße..... | 46 |
| Tabelle 16: Gesamt-Cholesterin-Konzentration im Blutserum. Statistische Streu- und Lagemaße | 47 |
| Tabelle 17: LDL-Cholesterin-Konzentration im Blutserum. Statistische Streu- und Lagemaße | 48 |
| Tabelle 18: HDL-Cholesterin-Konzentration im Blutserum. Statistische Streu- und Lagemaße | 48 |
| Tabelle 19: Cholesterinkonzentrationen im Blutserum zugeordnet zu PFOA-Quartilen..... | 49 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 20: Cholesterinkonzentrationen im Blutserum zugeordnet zu PFOA-Quartilen. Untergruppen | 50 |
| Tabelle 21: TSH-Konzentration im Blutserum. Statistische Lage- und Streuungsmaße | 51 |
| Tabelle 22: fT3-Konzentration im Blutserum. Statistische Lage- und Streuungsmaße | 51 |
| Tabelle 23: fT4-Konzentration im Blutserum. Statistische Lage- und Streuungsmaße | 52 |
| Tabelle 24: Eigenschaften des Impfkollektivs..... | 53 |
| Tabelle 25: HHT-Titer vor der Impfung..... | 54 |
| Tabelle 26: HHT-Titer-Anstieg nach Impfung..... | 56 |
| Tabelle 27: Seroprotektionsraten | 57 |
| Tabelle 28: Seroprotektion in Abhängigkeit der PFOA-Quartile und HBM-I-Werte. Absolute Häufigkeiten..... | 57 |
| Tabelle 29: Erreichte absolute Serokonversionsraten..... | 58 |
| Tabelle 30: Serokonversionszahlen in Abhängigkeit der PFOA-Quartile und HBM-I-Werte..... | 59 |
| Tabelle 31: Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1) und möglichen Einflussvariablen. Dargestellt sind Spearman'sche Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl N..... | 63 |
| Tabelle 32: Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen A(H3N2) und möglichen Einflussvariablen. Dargestellt sind Spearman'sche Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl N..... | 64 |
| Tabelle 33: Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen B(Yamagata) und möglichen Einflussvariablen. Dargestellt sind Spearman'sche Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl N..... | 66 |
| Tabelle 34: Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen B(Victoria) und möglichen Einflussvariablen. Dargestellt sind Spearman'sche Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl N..... | 67 |
| Tabelle 35: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die abhängige Variable HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1) (\log_{10} -transformiert) | 70 |
| Tabelle 36: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die abhängige Variable HHT-Titeranstieg gegen A(H3N2) (\log_{10} -transformiert) | 70 |
| Tabelle 37: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die abhängige Variable HHT-Titeranstieg gegen B(Yamagata) (\log_{10} -transformiert) | 71 |
| Tabelle 38: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die abhängige Variable HHT-Titeranstieg gegen B(Victoria) (\log_{10} -transformiert)..... | 72 |

1 Einleitung

In der vorliegenden Dissertation werden die Ergebnisse der 2017 durchgeführten prospektiven Follow-Up-Studie, in der die innere Belastung zweier Kohorten mit den perfluorierten Verbindungen (PFAS) Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) untersucht wurde, beschrieben. Bei einer Teilgruppe des Kollektivs wurden zudem mögliche Effekte dieser Belastung auf die Antikörperantwort nach einer Schutzimpfung gegen Influenza explorativ untersucht.

Die Untersuchungen wurden im Rahmen einer vom Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (NRW) und dem Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV) in Auftrag gegebenen Studie durchgeführt.

1.1 Hintergrund

Im Jahr 2006 wurde, nachdem im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen des Institutes für Hygiene und Öffentliche Gesundheit der Universität Bonn hohe Konzentrationen von PFOA in Gewässerproben der Flüsse Ruhr und Möhne entdeckt wurden, die Kontamination des Trinkwassers mit bis zu 519 ng PFOA/l in Teilen der Stadt Arnsberg in NRW bekannt (Skutlarek et al., 2006). Als Ursache der Trinkwasserkontamination wurde die Aufbringung eines Bodendüngers, dem PFAS-belastete Abfälle aus den Niederlanden und Belgien beigemischt worden waren, identifiziert. Das als Biodünger deklarierte Produkt wurde in NRW auf mindestens 1300 landwirtschaftlich genutzte Flächen ausgebracht. Die perfluorierten Verbindungen wurden ausgeschwemmt und gelangten in das Rohwasser, das im betroffenen Wasserwerk Möhnebogen zur Trinkwassergewinnung verarbeitet wurde (LANUV, 2011). Die Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit gab im Juni 2006 eine Risikobewertung sowie aus Präventionsgründen und zur Abschätzung der inneren Belastung die Empfehlung zur Durchführung einer Humanbiomonitoring (HBM)-Studie heraus (TWK, 2006). In zwei epidemiologischen HBM-Studien wurden 2006 bzw. 2008 die durch Konsum von kontaminiertem Trinkwasser (Arnsberger Kohorte) bzw. belastetem Fisch (Angler-Kohorte) besonders exponierten Bevölkerungsgruppen untersucht und deren erhöhte innere Belastung mit perfluorierten Verbindungen bestätigt (Hölzer et al., 2011, Hölzer et al., 2008). Beide Kohorten wurden in den Folgejahren mehrfach nachuntersucht.

Die Ergebnisse dieser vorherigen Studien werden in Kapitel 1.3 detailliert aufgeführt.

1.2 Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen

Die Gruppe der per- und polyfluorierten Alkylsubstanzen wird in dieser Arbeit entsprechend der empfohlenen Terminologie als PFAS bezeichnet (Buck et al., 2011). Zur Vereinfachung des Leseflusses und der Aussprache wird der Begriff PFAS sowohl im Singular als auch im Plural genutzt. In der Literatur verwendete Synonyme sind PFC (perfluorinated compounds) und PFT (perfluorierte Tenside).

1.2.1 Chemischer Aufbau und Eigenschaften

PFAS sind anthropogene organische aliphatische Kohlenstoffverbindungen unterschiedlicher Länge (4-12 Kohlenstoffatome), deren Wasserstoffatome teilweise (polyfluoriert) oder gänzlich (perfluoriert) durch Fluoratome substituiert sind. Die wissenschaftlich diskutierten Leitsubstanzen sind die langkettigen perfluorierten Verbindungen PFOA und PFOS. Die Struktur- und Summenformeln sind in Abbildung 1 dargestellt. Durch die hydrophobe Kohlenstoffkette und die hydrophile funktionelle Gruppe besitzen PFOA und PFOS amphiphile Eigenschaften. Es resultiert eine wasser- und fettabweisende sowie oberflächenspannungsaktive Wirkung. Die starke Kohlenstoff-Fluor-Bindung führt zu thermischer und chemischer Beständigkeit und damit zu einer hohen Stabilität (Fricke und Lahl, 2005).

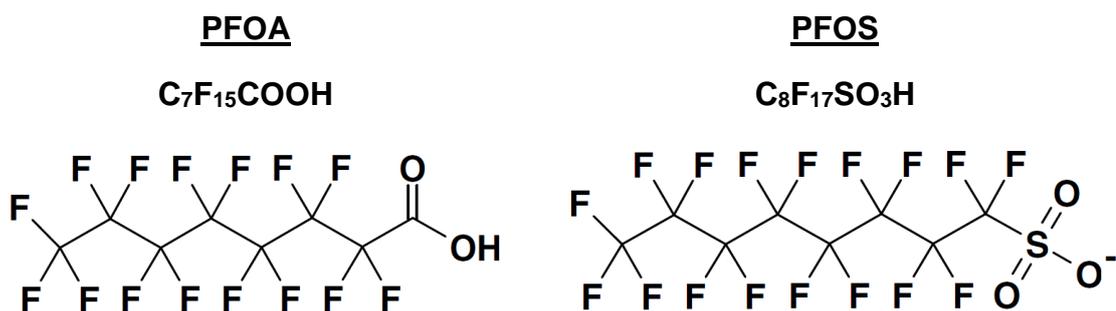


Abbildung 1: Struktur- und Summenformeln von PFOA und PFOS

(eigene Darstellung nach Buck et al. (2011), Fricke und Lahl (2005))

1.2.2 Produktion, Verwendung und Regulierungsmaßnahmen

PFAS können im Wesentlichen durch zwei Prozesse synthetisiert werden: Die in den späten 1940er Jahren entwickelte Methode der elektrochemischen Fluorination

nach Simons (3M, 1950, Hekster et al., 2003) wurde seit 1949 von dem Multi-Technologiekonzern 3M zur Produktion genutzt (3M, 1999). Die Methode der Fluortelomerisation wird seit den 1970er Jahren genutzt (Van Zelm et al., 2008). Detaillierte Beschreibungen beider Prozesse sind bei Hekster et al. (2003) zu finden.

PFAS wurden aufgrund ihrer stabilen chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie der oberflächenaktiven Wirksamkeit für industrielle Prozesse hergestellt und in zahlreichen Verbraucherprodukten eingesetzt. PFOA wurde in Form des Salzes Ammoniumperfluorooctanoat (AFPO) als Emulgator bei der Herstellung von Fluorpolymeren, wie z.B. Polytetrafluorethylen, besser bekannt unter dem Handelsnamen „Teflon“, verwendet. PFOS und PFOS-Derivate wurden direkt u.a. in folgenden Produktklassen verwendet: Textilien, Teppiche, Papier/Karton, Kosmetik, Farben, Reinigungs- und Pflanzenschutzmittel und Feuerwehrlöschschäume (Fricke und Lahl, 2005).

Die Produktionsstätten der PFAS waren vor allem in den USA und Belgien, aber auch in Italien, Japan und Deutschland angesiedelt. Die Produktionszahlen stiegen ab den 1960er Jahren an, bis der weltweit führende Produktionskonzern 3M im Jahr 2000 den Ausstieg (sog. phase out) aus der PFOS-Produktion bekannt gab (EPA, 2000). Nach diesem Ausstieg war eine Verlagerung der Produktionsstätten nach China erkennbar (Lim et al., 2011). Die Erkenntnis, dass die Verbreitung von perfluorierten Verbindungen möglicherweise mit Risiken für Mensch und Umwelt verbunden ist, war der Beginn mehrerer Maßnahmen zur Überwachung und Reglementierung einiger Substanzen. Im Jahr 2009 wurde PFOS in die Liste der persistenten organischen Schadstoffe (POP) des Stockholmer Übereinkommens aufgenommen (Stockholm Convention, 2009), die Auflistung von PFOA erfolgte 2019 (Stockholm Convention, 2019). Die Unterzeichnerstaaten des Stockholmer Übereinkommens verpflichten sich, die Produktion und Verwendung gelisteter Chemikalien zu beschränken bzw. einzustellen. In der Europäischen Union wurde das Übereinkommen bereits in der Verordnung Nr. 850/2004 umgesetzt und einheitlich geregelt (European Union, 2010). Neuerdings wurde diese Verordnung aktualisiert und wird seit 2019 durch die Verordnung 2019/1021 ersetzt (European Union, 2019). Die Produktion und Verwendung von PFOA und PFOS ist in der Europäischen Union seither bis auf wenige Ausnahmen nicht mehr erlaubt, das endgültige Verbot soll bis 2025 erfolgen (BMU, 2019). Bis 2025 darf PFOA begrenzt

noch bei der Herstellung einiger Produkte, z.B. medizinischer Textilien und implantierbarer Geräte oder Filmbeschichtungen genutzt werden (BMU, 2019). Nahezu alle Ausnahmen, die die Verwendung von PFOS-Verbindungen erlaubten, wurden gestrichen. Aktuell wird PFOS unter strengen Bedingungen beispielsweise noch bei der Hartverchromung genutzt (BMU, 2019).

Seit 2008 werden jedoch vermehrt kurzkettige perfluorierte Verbindungen als Ersatzstoffe für PFOA und PFOS (z.B. 3H-perfluoro-3-[(3-methoxy-propoxy) propanoic acid], auch genannt ADONA) genutzt, die bisher kaum im Fokus von HBM-Studien standen (Fromme et al., 2017).

1.2.3 Verbreitung und Verhalten in der Umwelt

PFAS wurden weltweit, auch an unbewohnten Orten fernab von möglichen Emissionsquellen, beispielsweise in der Antarktis (Bengtson Nash et al., 2010), nachgewiesen, sodass von einer ubiquitären globalen Verbreitung und Akkumulation in allen Umweltmedien auszugehen ist.

Es existiert keine natürliche Quelle für die anthropogenen perfluorierten Verbindungen. Der Eintrag in die Umwelt kann direkt in allen Stadien des Produktions- und Verwendungszyklus sowie auch indirekt durch Transformations- oder Abbauprozesse von Vorläufersubstanzen erfolgen (Buck et al., 2011). PFOA und PFOS unterliegen keinen metabolischen Prozessen. Sie verbleiben daher endgültig in ihrer Form und besitzen durch ihre Eigenschaften ein hochgradig resistentes Umweltverhalten. Die hohe Wasserlöslichkeit erleichtert zudem den Eintrag in das Oberflächen- und Grundwasser (Fricke und Lahl, 2005). Die Verbreitung der Substanzen über weite Strecken kann über die Luft (volatile Vorläufersubstanzen) und das Wasser erfolgen (Prevedourous et al., 2006).

Perfluorierte Verbindungen wurden weltweit in Ozeanen und Gewässern (Yamashita et al., 2005, Casal et al., 2017, Skutlarek et al., 2006, Loos et al., 2009, Sharma et al., 2016), der Tierwelt (Giesy und Kannan, 2001, Müller et al., 2011), der Atmosphäre (Barber et al., 2007, Müller et al., 2012), in Hausstaub (Goosey und Harrad, 2011, Winkens et al., 2018, Karaskova et al., 2016) und im Trinkwasser (Skutlarek et al., 2006, Emmett et al., 2006) nachgewiesen. Durch die Bioakkumulation in aquatischen und terrestrischen Nahrungsketten kann es auch zu einer Kontamination von Lebensmitteln kommen (EFSA, 2018).

1.2.4 Toxikokinetik

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass über 95 % der einmalig oral zugeführten PFOA und PFOS absorbiert werden (Chang et al., 2012, ATSDR, 2018), sodass von einer nahezu vollständigen Absorption der Substanzen nach oraler Exposition auszugehen ist. Durch Humanstudien, die eine Assoziation zwischen Trinkwasserexposition und Blutkonzentration zeigten (Emmett et al., 2006, Hölzer et al., 2008), gilt die orale Absorption von PFOA und PFOS auch beim Menschen als bestätigt (ATSDR, 2018, EFSA, 2018). Weitere mögliche Aufnahmepfade sind die Inhalation sowie die dermale Absorption (ATSDR, 2018).

Im Blut liegen PFOA und PFOS gebunden an Plasmaproteine, vorrangig an Albumin, vor. Es wurden bis zu neun Bindungsstellen für PFOA am humanen Albumin identifiziert und geschätzt, dass über 90 % des Serum-PFOA an Albumin gebunden vorliegt (Han et al., 2003). Für PFOS wurden drei Bindungsstellen ermittelt (Chen und Guo, 2009). In Nagetierstudien fanden sich die höchsten PFOA-Konzentrationen in Leber, Blut und Nieren (in absteigender Reihenfolge) (Vanden Heuvel et al., 1991), PFOS wurde vor allem in Leber und Lunge detektiert (Bogdanska et al., 2011). Es gibt nur wenige Humandaten zur Verteilung von PFAS im Gewebe. Bei der Analyse von humanen Autopsie-Gewebeproben wurde PFOA in Knochen, Lunge, Leber und Niere und PFOS in Leber, Niere, Lunge und Gehirn detektiert (Perez et al., 2013). PFOA und PFOS sind plazentagängig. Es wurden Anreicherungen im Nabelschnurblut (Midasch et al., 2007) und in Muttermilch (Kärrman et al., 2007) nachgewiesen. Bei Belastung der Mutter besteht somit eine prä- und postnatale Exposition des Fötus bzw. Neugeborenen (Fromme et al., 2010, Gyllenhammar et al., 2018).

PFOA und PFOS werden nicht metabolisiert. Die Elimination erfolgt biliär (Clearance von 1,06 (PFOA) bzw. 2,98 (PFOS) ml/kg Körpergewicht (KG)/d (Harada et al., 2005, Harada et al., 2007)), renal (Clearance von ca. 0,03 (PFOA) bzw. 0,01 (PFOS) ml/kg KG/d (Harada et al., 2005)) und zu einem geringen Teil auch fäkal. 89 bis 98 % der in die Galle exkretierten PFOA werden im Gastrointestinaltrakt jedoch wieder reabsorbiert (Fujii et al., 2015, Harada et al., 2007). In der Niere wird PFOA durch die in der basolateralen Membran des proximalen Tubulus liegenden organischen Anionen-Transporter (OAT) 1 und 3 sowohl exkretiert als auch rückresorbiert (Han et al., 2012). An der Reabsorption sind auch der organische Anionen-Transporter 4 und der Urat-Austauscher-1

(URAT1) beteiligt (Han et al., 2012). Bei Frauen im gebärfähigen Alter besteht als zusätzlicher Eliminationsweg auch die Ausscheidung über das Menstruationsblut und die Muttermilch (EFSA, 2018).

Durch den fehlenden Metabolismus und die Reabsorptionsprozesse resultiert eine sehr langsame Ausscheidung. In einer über fünf Jahre andauernden Studie wurden in regelmäßigen Abständen die PFOA- und PFOS-Konzentrationen von 26 ehemals beruflich stark exponierten Probanden gemessen und mittlere Halbwertszeiten von 3,8 Jahren für PFOA und von 5,4 Jahren für PFOS errechnet (Olsen et al., 2007). Aktuelle Studien berichten jedoch auch von kürzeren Halbwertszeiten (Fu et al., 2016, Li et al., 2018). Bei Frauen im menstruationsfähigen Alter wurde für PFOS eine kürzere Halbwertszeit als bei Männern beobachtet (Wong et al., 2014). Studien zu Halbwertszeiten in der Allgemeinbevölkerung liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

1.2.5 Toxizität

Gesundheitliche Effekte einer Belastung mit PFAS werden durch tierexperimentelle und humanepidemiologische Studien untersucht. Als relevant wurden unter anderem die Effekte in den folgenden Bereichen bewertet: Schwangerschaft, Geburtsgewichte von Neugeborenen, Schilddrüsenhormone, Lipidstoffwechsel und Immunität nach Impfung (ATSDR, 2018, EFSA, 2018, HBM-Kommission, 2016).

1.2.5.1 Fertilität, Schwangerschaft, Geburtsgewichte

Neben Assoziationen der PFAS-Belastung mit verlängerter Wartezeit auf eine Schwangerschaft (Fei et al., 2009, Vélez et al., 2015) sowie erhöhtem Risiko von Komplikationen in der Schwangerschaft wie schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Diabetes und Präeklampsie (Darrow et al., 2013, Stein et al., 2009, Zhang et al., 2015) ist der Zusammenhang zwischen der mütterlichen PFOA-Belastung und dem Geburtsgewicht des Neugeborenen ein vielfach untersuchter Effekt. In einer neun Humanstudien einschließenden Metaanalyse (Johnson et al., 2014) sowie einem Review (Bach et al., 2015) wurde eine inverse Beziehung der maternalen PFOA-Belastung und dem Geburtsgewicht bestätigt. Lam et al. (2014) bewerteten sowohl tierexperimentelle als auch humanepidemiologische Studien und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine ausreichende Evidenz für den Zusammenhang vorliegt.

1.2.5.2 Schilddrüsenhormonstoffwechsel

Insbesondere bei Frauen wurden Assoziationen zwischen PFOA-Belastung und Schilddrüsenerkrankungen sowie erhöhten Trijodthyronin (T3)-Konzentrationen beschrieben (Melzer et al., 2010, Winquist und Steenland, 2014). Zudem wurden Zusammenhänge zwischen PFOA-Belastung und Hypothyreose, zwischen PFOS- bzw. PFNA-Belastung und erhöhten Thyroxin (T4)-Konzentrationen bei Kindern (Lopez-Espinosa et al., 2012) und zwischen PFOA- und PFOS-Belastung und der Konzentration des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) bei Frauen und älteren Männern (Knox et al., 2011) beschrieben. Bei älteren Probanden wurden subtile Assoziationen zwischen sowohl der PFOA- als auch der PFOS-Belastung und erhöhten T4- und freien T4 (fT4)-Konzentrationen beschrieben (Shrestha et al., 2015). Insgesamt scheinen die Effekte einer PFAS-Belastung auf den Schilddrüsenhormonstoffwechsel bei Frauen und Kindern stärker ausgeprägt (Coperchini et al., 2017).

1.2.5.3 Lipidstoffwechsel

Cholesterin ist ein Lipid, das sowohl körpereigen produziert (Bloch, 1965) als auch mit der Nahrung aufgenommen wird. Es ist ein wichtiger Zellbestandteil und wirkt u.a. auch bei der Produktion von Gallensäuren oder bestimmter Hormone mit. Klinisch relevante Störungen des Lipidstoffwechsels sind vor allem die Hyperlipoproteinämie und die Dyslipoproteinämie. Erhöhte Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin-Serumkonzentrationen gelten als Risikofaktor für die Entwicklung einer Koronaren Herzkrankheit (Piepoli et al., 2016), hohe High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin-Serumkonzentrationen sind hingegen mit erniedrigtem Risiko assoziiert (Thomas, 2005).

In mehreren großen epidemiologischen Studien werden Assoziationen der PFOA- bzw. PFOS-Belastung mit erhöhten Blutlipidkonzentrationen beschrieben. Bei 46000 erwachsenen Probanden des C8-Health-Projects wird über signifikante Anstiege von Gesamt- und LDL-Cholesterin und Triglyceriden mit jedem PFOA- und PFOS-Dezil berichtet (Steenland et al., 2009). Ebenfalls im Rahmen des C8-Health-Projects wurden 12500 Kinder im Alter von 1-18 Jahren untersucht und positive Assoziationen der PFOS-Belastung mit Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie der PFOA-Belastung mit Gesamt- und LDL-Cholesterin und Triglyceriden beschrieben (Frisbee et al., 2010). In einer Follow-Up-Studie mit Probanden der C8-Kohorte, die zu keinem Zeitpunkt lipidsenkende Medikamente einnahmen (N=560),

wurde berechnet, dass durch eine Halbierung der PFOA- bzw. PFOS-Serumkonzentrationen eine Senkung der Gesamt-Cholesterin-Konzentration um 1,7 % bzw. 3,2 % und der LDL-Cholesterin-Konzentration um 3,6 % bzw. 5,0 % erfolgt (Fitz-Simon et al., 2013). Weitere aktuelle Studien bestätigen die beobachteten Effekte (Eriksen et al., 2013, Geiger et al., 2014, Lin et al., 2019, Matilla-Santander et al., 2017). Die Assoziation zwischen PFOA-Belastung und erhöhten Cholesterin-Konzentrationen wurde sowohl im Rahmen der C8-Untersuchungen als „probable link“ (C8 Science Panel, 2012) als auch von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) als „critical effect“ (EFSA, 2018) bewertet.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde teilweise eine gegenteilige Wirkung der PFAS auf die Blutlipide, also eine verringerte Serumkonzentration der Blutlipide bei höherer PFAS-Belastung, beobachtet (Elcombe et al., 2012, Minata et al., 2010, Wang et al., 2014). Obgleich kein gesicherter Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung identifiziert wurde, wird zum einen der geringere Lipidgehalt in der Nahrung von Ratten sowie auch der geringere Lipidtransport aus der Leber ins Blut bei Ratten als ursächlich angenommen (Schümann et al., 2020). Ratten mit Exposition von PFOA über das Futter zeigten schon in der geringsten Dosis eine Akkumulation von Triglyceriden in der Leber (Kawashima et al., 1995). Zudem wurde in einer anderen Untersuchung eine begleitende Reduktion des Fettgewichts beobachtet, sodass zusätzlich über einen PFOA-induzierten Transport der Lipide aus dem Fettgewebe in die Leber diskutiert wird (Wang et al., 2013). Es wird derzeit von einer Unabhängigkeit der beschriebenen Lipidstoffwechselstörungen unter PFOA- und PFOS-Belastung von der Aktivierung des hypolipidämisch wirksamen Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor α (PPAR- α) ausgegangen (Wang et al., 2014).

1.2.5.4 Immunität nach Impfung

In tierexperimentellen Studien konnten Assoziationen einer erhöhten PFOA- bzw. PFOS-Belastung mit erniedrigten Antikörperantworten beobachtet werden (Dewitt et al., 2009, Peden-Adams et al., 2008). Eine Studie an weiblichen Mäusen zeigte Assoziationen einer erhöhten PFOS-Belastung mit erhöhter Mortalität durch eine Influenza-Infektion (Guruge et al., 2009).

Auch Humanstudien identifizierten Zusammenhänge: 587 auf den Faroer Inseln lebende Kinder im Alter von 5 bis 7 Jahren, deren PFAS-Exposition in häufigem Verzehr von Fisch und Meerestieren besteht, wurden über mehrere Jahre im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen der prä- sowie postnatalen PFAS-Exposition und den Antikörperantworten auf Routineschutzimpfungen in der Kindheit (Diphtherie und Tetanus) untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine inverse Assoziation der v.a. pränatal erhöhten PFOA- und insbesondere der PFOS-Serumkonzentrationen mit den Antikörperkonzentrationen (Grandjean et al., 2012). Die Ergebnisse einer Nachuntersuchung des Kollektivs bestätigten nur den negativen Effekt der PFAS-Belastung auf die Diphtherietoxin-Antikörperbildung bei den 13-jährigen Jugendlichen (Grandjean et al., 2017). Bei 3-jährigen Kindern mit pränataler PFAS-Exposition wurden Assoziationen der PFAS-Belastung mit erniedrigter Antikörperantwort auf die Schutzimpfung gegen Röteln beschrieben (Granum et al., 2013). Bei 411 Erwachsenen des C8-Kollektivs wurde eine Assoziation von erhöhten PFOA-Konzentrationen mit erniedrigten Antikörperantworten auf die Schutzimpfung gegen Influenza beobachtet (Looker et al., 2014). Nach nasaler Gabe der Schutzimpfung gegen Influenza hingegen wurden keine negativen Assoziationen mit der PFAS-Belastung beobachtet (Stein et al., 2016). Das National Toxicology Program der Vereinigten Staaten von Amerika bewertete PFOA und PFOS als „immune hazard“ (NTP, 2016) und auch die EFSA bewertete die beobachteten Zusammenhänge als kausal (EFSA, 2018).

1.2.5.5 Kanzerogenität

PFOA wurde von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) als für den Menschen möglicherweise kanzerogen (Gruppe 2B) beurteilt (IARC, 2017). Grundlage dieser Beurteilung ist die moderate Evidenz des karzinogenen Potentials in tierexperimentellen Untersuchungen sowie in einigen Humanstudien. Es wurden die bei Ratten beschriebenen erhöhten Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen (Biegel, et al., 2001, NTP, 2019a), Azinuszell-Adenomen des Pankreas (Biegel et al., 2001, NTP, 2019a) sowie Leydig-Zell-Adenomen des Hodens (Biegel et al., 2001, Butenhoff et al., 2012a) berücksichtigt. Bislang ist jedoch kein eindeutiger Beweis kanzerogener Wirkungsmechanismen bekannt (NTP, 2019b). In aktuell durchgeführten bakteriellen Rückmutationstests, auch Ames-Test genannt, wurde für PFOA bei Verwendung von *Salmonella typhimurium* TA98 mit S9, *Salmonella typhimurium* TA100 sowie *Escherichia coli* mit und ohne S9 ein negatives Ergebnis

berichtet, während bei Verwendung von *Salmonella typhimurium* TA98 ohne S9 kein eindeutig negatives Ergebnis bestätigt werden konnte (NTP, 2019b). Der Mikrokern-Test ergab eine erhöhte Anzahl von Retikulozyten mit Mikrokernen im Blut von exponierten männlichen Ratten. Da jedoch kein prozentualer Anstieg von unreifen Erythrozyten im peripheren Blut männlicher sowie weiblicher Ratten beobachtet werden konnte, wird nicht von einer PFOA-induzierten Knochenmarkstoxizität ausgegangen (NTP, 2019b).

Es gibt einige Humanstudien, die von Assoziationen einer erhöhten PFOA-Belastung mit malignen Nieren- und Hodenerkrankungen (Barry et al., 2013, Steenland und Woskie, 2012) und Prostata-Karzinomen (Lundin et al., 2009) in hochgradig beruflich oder durch Trinkwasser exponierten Kollektiven berichten. In anderen Studien wurden jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen PFOA-Belastung und malignen Erkrankungen gefunden (Ducatman et al., 2015, Raleigh et al., 2014). Aus Studien, die Probanden mit Hintergrundbelastung untersuchten, werden entweder statistisch nicht signifikante Assoziationen oder aber keine Assoziationen berichtet (Bonefeld-Jørgensen et al., 2014, Eriksen et al., 2009, Hardell et al., 2014).

Für PFOS existiert derzeit keine Bewertung durch die IARC. In einer tierexperimentellen Studie von Butenhoff et al. (2012b) zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Leberadenomen bei Ratten, die die höchste PFOS-Dosierung gefüttert bekamen. Die Genotoxizitätstests verliefen negativ (NTP, 2019c).

1.2.6 Humanbiomonitoring, Exposition des Menschen

Es besteht eine weltweite Exposition des Menschen gegenüber PFAS durch mehrere mögliche Aufnahmepfade: die orale Aufnahme von kontaminierten Nahrungsmitteln und Trinkwasser, die Inhalation von verunreinigter Atemluft, Stäuben und Hausstaub sowie die dermale Absorption (Fromme et al., 2009, ATSDR, 2018).

Die innere Belastung mit perfluorierten Verbindungen kann durch Humanbiomonitoring untersucht werden. Durch Konzentrationsmessungen der jeweiligen Substanz in menschlichen Körpermaterialien, im Falle der PFAS im Blutplasma, können Individuen, bestimmte Bevölkerungsgruppen oder auch ganze Populationen hinsichtlich einer Exposition und der resultierenden inneren Belastung bewertet werden. Somit spielt Humanbiomonitoring eine Rolle in der Früherkennung

und Einschätzung von möglichen durch die Belastung ausgelösten Effekten (HBM-Kommission, 1996).

Die HBM-Kommission forderte im Jahr 1996 die Ableitung von HBM-Werten für PFAS, die durch Berücksichtigung der toxikologischen Datenlage eine Beurteilung der gesundheitlichen Relevanz der inneren Belastung mit PFAS ermöglichen sollten, da dies durch die rein statistisch festgelegten Referenzwerte nicht möglich ist (HBM-Kommission, 1996). Abbildung 2 stellt das 1996 veröffentlichte Konzept der HBM-Werte anschaulich dar. Als HBM-I-Wert wird eine bestimmte Konzentration einer Substanz im Körpermedium, in diesem Fall im Blutplasma, bezeichnet, „bei dessen Unterschreitung nach dem aktuellen Stand [...] nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt“ (HBM Kommission, 1996). Der HBM-II-Wert hingegen kennzeichnet die Konzentration einer Substanz im Körpermedium, bei „deren Überschreitung eine für den Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist“ (HBM-Kommission, 1996) und eine umweltmedizinische Beratung sowie eine möglichst sofortige Senkung der Belastung angestrebt werden sollte. Bei Konzentrationen zwischen HBM-I- und II-Wert können mögliche gesundheitliche Effekte nicht komplett ausgeschlossen werden, daher werden erneute Untersuchungen und die Suche nach der Quelle der Belastung und, sofern mit angemessenem Aufwand durchführbar, die Elimination dieser empfohlen (HBM Kommission, 1996). Die Kriterien zur Ableitung der HBM-Werte wurden 2014 im Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten formuliert (Kommission HBM, 2014).

Für PFOA und PFOS wurden im Jahr 2016 HBM-I-Werte in Höhe von 2 µg PFOA/l Blutplasma und 5 µg PFOS/l Blutplasma basierend auf Humandaten und kritischer Effekte abgeleitet. Berücksichtigt wurden Effekte in den Bereichen Fertilität und Schwangerschaft, Geburtsgewichte der Neugeborenen, Lipidstoffwechsel, Immunität nach Impfung, hormonelle Entwicklung, Schilddrüsenstoffwechsel sowie Eintritt in die Menopause (HBM-Kommission, 2016, HBM-Kommission 2018).

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie lagen noch keine HBM-II-Werte vor, diese wurden im Jahr 2020 veröffentlicht: Für Frauen im gebärfähigen Alter betragen die HBM-II-Werte 5 µg PFOA/l und 10 µg PFOS/l, für die restlichen Bevölkerungsgruppen 10 µg PFOA/l und 20 µg PFOS/l. Berücksichtigt wurden Effekte in den Bereichen Geburtsgewichte und Entwicklungstoxizität, Fertilität,

Antikörperbildung, Cholesterin-Konzentrationen und Diabetes mellitus Typ II (Schümann et al., 2020, HBM-Kommission, 2020).

| | gesundheitliche Beeinträchtigung | Handlungsbedarf |
|-------------|---|--|
| HBM-II-Wert | möglich | <ul style="list-style-type: none"> - umweltmedizinische Betreuung - akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung |
| HBM-I-Wert | nicht ausreichend sicher ausgeschlossen | <ul style="list-style-type: none"> - Kontrolle der Werte - Suche nach spezifischen Belastungsquellen - Ggf. Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand |
| | nach derzeitiger Bewertung unbedenklich | kein Handlungsbedarf |

Abbildung 2: Definition der HBM-Werte und ihre umweltmedizinische Bedeutung (eigene Darstellung nach HBM-Kommission, 1996)

1.2.6.1 Allgemeinbevölkerung

Die vorherrschende Exposition der Allgemeinbevölkerung besteht gegenüber kontaminierten Nahrungsmitteln und Trinkwasser. Nach Einschätzung der EFSA wird die im Jahr 2018 abgeleitete tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (TWI) von 6 ng/kg KG für PFOA und 13 ng/kg KG für PFOS von einem beträchtlichen Teil der europäischen Allgemeinbevölkerung überschritten. Zur Höhe der Aufnahmemenge tragen in allen Altersgruppen insbesondere tierische Produkte bei. Die mittlere tägliche Aufnahmemenge von PFOA bei durchschnittlichen Verzehrsmengen wird bei Erwachsenen auf 0,32 bis 1,59 ng/kg KG und bei Jugendlichen auf 0,5 bis 2,77 ng/kg KG geschätzt. Für PFOS wird bei Erwachsenen von 0,61 bis 1,96 ng/kg KG/d und bei Jugendlichen bei 0,45 bis 2,79 ng/kg KG/d ausgegangen. Bei Kindern und Säuglingen wird bei beiden Substanzen von noch höheren täglichen Aufnahmemengen ausgegangen (EFSA, 2018).

Die Höhe der inneren Belastung ist weltweit betrachtet regional verschieden. In der europäischen Bevölkerung wird seit ca. 2000 ein rückläufiger Trend der inneren Belastung mit PFAS beobachtet (EFSA, 2018). Aktuell wurden in Deutschland bei nicht-belasteten Kontrollgruppen mediane PFOA-Konzentrationen von 1,1-1,7 µg/l und PFOS-Konzentrationen von 2,1-2,6 µg/l gemessen (Fromme et al., 2017, LGA,

2019). Eine Untersuchung von über 1000 Blutproben deutscher Kinder im Alter von 3 bis 17 Jahren ergab mittlere innere Belastungen von 1,1 µg PFOA/l sowie 2,5 µg PFOS/l (Duffek et al., 2020).

1.2.6.2 Berufliche Exposition

Eine beruflich bedingte erhöhte Exposition wurde bei Arbeitnehmern in der fluorchemischen Produktionsindustrie (Olsen et al., 2000, Olsen et al., 2003, Olsen et al., 1999, Steenland et al., 2009, Tanner et al., 2018, Winquist et al., 2013) sowie bei Personen, die mit PFAS-haltigen Produkten arbeiten, festgestellt. Dazu gehören u.a. Feuerwehrleute und Ski-Service-Mitarbeiter (Dobraca et al., 2015, Laitinen et al., 2014, Nilsson et al., 2013, Rotander et al., 2015, Tanner et al., 2018). Die aus der beruflich bedingten Exposition resultierenden inneren Belastungen übersteigen die der Allgemeinbevölkerung: ein Vergleich der inneren Belastung von 154 beruflich exponierten Probanden mit einer demographisch ähnlichen Gruppe der US-Allgemeinbevölkerung zeigte mit einer mittleren PFOA-Konzentration von 8,1 µg/l eine 80 % höhere PFOA-Belastung sowie mit einer mittleren PFOS-Konzentration von 34,3 µg/l eine 25 % höhere PFOS-Belastung der beruflich exponierten Probanden (Tanner et al., 2018).

1.2.6.3 Besondere Expositionssituationen

Hochgradig verunreinigte Nahrungsmittel und Trinkwasser stellen eine besondere Expositionssituation dar. Mögliche Ursachen starker Kontaminationen sind z.B. Emissionen fluorchemischer Fabriken oder die Aufbringung PFAS-haltiger Düngemittel auf landwirtschaftlich genutzte Flächen. Ein bekanntes Beispiel ist das C8-Health-Project: Emissionen einer nahe am Ohio River in West Virginia, USA gelegenen fluorchemischen Fabrik führten zu einer Kontamination des Trinkwassers. Die Studien des C8-Health-Projects entstanden in Folge einer Sammelklage gegen den Konzern DuPont, die 2004 mit einem 107 Millionen Dollar-Vergleich beigelegt wurde (Frisbee et al., 2009). Die 2005/2006 gemessene mediane innere PFOA-Belastung der 69030 Probanden betrug 83 µg/l (Steenland et al., 2009).

Die in dieser Arbeit untersuchten Kohorten aus Arnstorf unterlagen ebenfalls einer besonderen Expositionssituation: die Aufbringung PFAS-haltiger Düngemittel auf landwirtschaftlich genutzte Flächen führte zu kontaminiertem Trinkwasser, zudem war Fisch aus regionalen Gewässern kontaminiert. Auch im Landkreis Rastatt in

Baden-Württemberg wurde im Jahr 2013 eine PFOA-Belastung des Trinkwassers durch Aufbringung kontaminierter Düngemittel bekannt. Die 2018 dort durchgeführte erste von drei geplanten Studien zeigte, dass durch das Trinkwasser exponierte Anwohner mit im Mittel 15,6 µg PFOA/l höhere innere Belastungen aufwiesen als Probanden der zwei Kontrollgruppen (2,3 µg/l und 1,7 µg/l) (LGA, 2019).

1.3 Ergebnisse der früheren Studien der Kohorten Arnsberg und Angler

1.3.1 Arnsberger Kohorte

Die erste HBM-Studie im Jahr 2006 wurde unter dem Titel „Querschnittsstudie zur Untersuchung der inneren Belastung von Mutter-Kind-Paaren und Männern in Gebieten erhöhter Trinkwasserbelastung mit perfluorierten Verbindungen („PFT“)“ im Auftrag des NRW-Umweltministeriums durch das LANUV in Kooperation mit der Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt. Die Arnsberger Kohorte besteht aus Anwohnern der Arnsberger Stadtteile Neheim, Hüsten, Bruchhausen und Herdringen. Diese Stadtteile werden von der Wassergewinnungsanlage Möhnebogen versorgt. Da im Trinkwasser dieser Anlage im Jahr 2006 die PFAS-Belastung entdeckt und nachgewiesen wurde, wurden diese vier Stadtteile als Zielgebiet der Studie festgelegt. Damals wurden Männer, Mütter und deren Kinder für die Studie ausgewählt. Die Mütter aller Kinder, die zum Einschulungsjahrgang 2007 gehörten, wurden über die Studie informiert und eingeladen, zusammen mit ihren Kindern im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung teilzunehmen. Die Männer wurden zunächst per altersgeschichteter Zufallsauswahl mithilfe des Einwohnermelderegisters ausgewählt. Nach einem telefonisch durchgeführten Interview wurden dann die Männer mit dem höchsten Leitungswasserkonsum aus der öffentlichen Versorgung des Zielgebiets ausgewählt. 164 Mütter, 80 Kinder und 101 Männer nahmen im Jahr 2006 an der ersten Studie teil (Hölzer et al., 2008, Marschall, 2009).

Die Studie ergab folgende Ergebnisse: Die PFOA-Konzentration im Blut des Arnsberger Kollektivs war im Vergleich zum nicht belasteten Vergleichskollektiv statistisch signifikant erhöht. Die arithmetischen Mittel der PFOA-Konzentration im Blutserum des Arnsberger Kollektivs lagen bei 28,4 µg/l (Männer), 26,7 µg/l (Mütter) und 24,6 µg/l (Kinder). Die PFOA-Konzentrationen des nicht-belasteten Vergleichskollektivs hingegen betragen im Mittel 6,4 µg/l (Männer), 3,2 µg/l (Mütter) und 5,2 µg/l (Kinder). Der Trinkwasserkonsum der Probanden war statistisch

signifikant mit den PFOA-Konzentrationen assoziiert (Hölzer et al., 2008). In den folgenden Jahren wurden Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt. Insgesamt konnte eine rückläufige innere Belastung bei den Probanden festgestellt werden. In der ersten Nachuntersuchung im Jahr 2007, bei der 81% der Arnsberger Studienteilnehmer erneut teilnahmen, wurde ein mittlerer Rückgang der Belastung mit PFOA von 10-20% ermittelt (Hölzer et al., 2009). Auch bei der zweiten Folgestudie im Jahr 2008 mit 77% der ursprünglichen Teilnehmer konnte der weiterhin fortschreitende Rückgang der PFOA-Belastung gezeigt werden. Im Vergleich zum Ausgangswert im Jahr 2006 wurden durchschnittliche Rückgänge der PFOA-Blutkonzentration bis zu 40% festgestellt (Brede et al., 2010). Die bis dato letzte Folgeuntersuchung, in die alle Untergruppen eingeschlossen wurden, wurde im Jahr 2010 mit einer Beteiligung von 73% durchgeführt. Das Ergebnis zeigte einen weiteren Rückgang mit einer im Mittel bis zu 60%igen Verringerung der PFOA-Blutkonzentration im Vergleich zu den Ergebnissen des Jahres 2006 (Goeken et al., 2015). Im Jahr 2012 wurden die PFAS-Blutkonzentrationen der Kinder und Mütter im Rahmen einer vom Umweltbundesamt in Auftrag gegebenen Studie nochmals analysiert (Joswig et al., 2014).

1.3.2 Angler-Kohorte

Die Angler-Kohorte besteht aus den Probanden der im Jahr 2008 erstmals durchgeführten HBM-Studie, in der die innere PFOS-Belastung durch den Verzehr von Fisch aus dem Mönnesee untersucht wurde. Damals wurde jeder Besitzer einer Fischereierlaubnis für den Mönnesee der Jahre 2006 oder 2007 über die Studie informiert. Von 1161 schriftlich eingeladenen Anglern meldeten sich 167 zurück. Mithilfe von Telefoninterviews wurden 125 Angler ausgewählt, von denen 105 tatsächlich teilnahmen (Hölzer et al., 2011).

Zuvor war die Belastung der Fische des Mönnesees mit PFOS in Untersuchungen festgestellt worden. Die in 44 untersuchten Fischen aus dem Mönnesee gemessenen PFOS-Konzentrationen reichten von 4,5 bis 150 µg/l. Die beiden laut Angaben der Probanden bevorzugten Fischarten Barsch und Hecht waren im Mittel mit 96 und 37 µg PFOS/l belastet. In den Blutproben der Probanden wurden PFOS-Konzentrationen von 1,1 bis 650 µg/l gemessen. Angler, die 2-3 mal pro Monat Fisch verzehrten, waren 7-fach höher belastet als Angler, die keinen Fisch aus dem Mönnesee konsumierten (Hölzer et al., 2011). Im Mittel wurde bei dieser Studie eine PFOS-Blutkonzentration von 25 µg/l gemessen. Der damalige Referenzwert des

Umweltbundesamtes für PFOS von 25 µg/l für Männer (20 µg/l für Frauen) wurde von etwa 50 % der Probanden überschritten. Bei den in den Jahren 2009 und 2012 durchgeführten Nachuntersuchungen dieser Kohorte konnte kein allzu starker Rückgang der PFOS-Blutkonzentrationen beobachtet werden. Bei Betrachtung der Probanden, die an allen drei Untersuchungen teilnahmen, waren die Ergebnisse im Hinblick auf den Ausgangswert des Jahres 2008 im Jahr 2009 nahezu unverändert. 2012 war mit einem geometrischen Mittel von 23,9 µg PFOS/l ein Rückgang zu erkennen (Goeken et al., 2015).

1.4 Influenza-Viren und Schutzimpfung

Um die in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Assoziation zwischen PFAS-Belastung und erniedrigter Antikörperantwort nach einer Impfung zu untersuchen, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie Influenza-Impfungen angeboten. Die Influenza ist eine weltweit auftretende viral bedingte, akute und hochkontagiöse Infektionserkrankung. Die Mensch-zu-Mensch-Übertragung erfolgt hauptsächlich durch Tröpfcheninfektionen. Die Influenza tritt saisonal verstärkt auf, in Deutschland werden im Winterhalbjahr von November bis April die meisten Erkrankungen verzeichnet (RKI, 2016).

Die Influenza-Viren, die zu den Orthomyxoviridae gehören, werden in Typ A, B und C unterteilt, wobei für die Infektion und Erkrankung des Menschen die Virustypen A und B relevant sind. Das Genom der Influenzaviren Typ A und B besteht aus einzelsträngigen Ribonukleinsäure-Segmenten negativer Polarität. Die Hüllproteine Hämagglutinin und Neuraminidase bilden die charakteristische stachelartige Oberflächenstruktur. Bekannt sind 18 unterschiedliche Hämagglutinine und 9 Neuraminidasen. Die Benennung der Subtypen beim Virustyp A erfolgt durch die Nennung der Oberflächenproteine, beispielsweise A(H3N2). Der Virustyp B wird nicht in Subtypen unterteilt, hier wird zwischen zwei genetisch verschiedenen Linien, Yamagata und Victoria, unterschieden (RKI, 2016).

Die Schutzimpfung gegen Influenza ist eine prophylaktische Maßnahme zur Infektions- und Erkrankungsvermeidung. Empfohlen wird die Impfung von der Ständigen Impfkommission des Robert-Koch-Institutes (RKI) besonders gefährdeten Personengruppen (u.a. Personen über 60 Jahren, Personen mit Grunderkrankungen oder Immunschwächen und beruflich exponierten Personen) (RKI, 2016), in einigen Bundesländern, z.B. in Baden-Württemberg und Hessen,

besteht jedoch aktuell schon eine allgemeine öffentliche Impfeempfehlung für alle Personen (Sozialministerium Baden-Württemberg, 2015, Hessisches Sozialministerium, 2013).

Aufgrund der durch das segmentierte Genom der Viren bestehenden hohen genetischen Variabilität der zirkulierenden Virustypen wird die Zusammensetzung des saisonalen Impfstoffs jährlich nach der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die auf Aufzeichnungen über zirkulierende Antigene aus weltweiten Referenzlaboren basiert, neu bestimmt (RKI, 2019). Nach der Impfung werden durch die aktivierten B-Zell-Lymphozyten spezifische Antikörper gegen die Antigene ausgebildet. Diese neutralisieren die Antigene durch Anheftung an bestimmte Strukturen und verhindern so ein Eindringen des Virions in die Wirtszelle (Murphy und Weaver, 2018). Die Antikörper können durch Bestimmung der Titerhöhe quantifiziert werden und somit kann eine Aussage über das Ansprechen der Impfung getroffen werden. Der gemessene Antikörpertiter wird als Surrogatmarker für den serologischen Schutz genutzt. Detaillierte Informationen zur Analytik und Interpretation des Titers folgen in Kapitel 3.2.3.

2 Zielsetzung

Vor dem Hintergrund der im Jahr 2006 entdeckten Kontamination des Trinkwassers insbesondere mit PFOA in Teilen Arnshergs sowie der Belastung der in den verunreinigten Gewässern lebenden Fische mit PFOS erfolgt im Rahmen dieser Studie eine erneute Untersuchung der Arnshberger Kohorte sowie der Angler-Kohorte. Die wesentliche Zielsetzung ist hierbei die Feststellung und Beurteilung der aktuellen PFOA- und PFOS-Belastung, der Entwicklung der Konzentrationshöhen im Vergleich zu den vorherigen Studien sowie eine Einordnung und Bewertung anhand des im Jahr 2016 abgeleiteten HBM-I-Wertes für PFOA und PFOS. Zudem werden die Konzentrationen der Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS), Perfluorhexansäure (PFHxA), Perfluorpentansäure (PFPA), Perfluorbutansulfonsäure (PFBS) und Perfluornonansäure (PFNA) analysiert.

Es werden die Konzentrationen und Referenzwertabweichungen der analysierten Messgrößen des Lipid- sowie Schilddrüsenhormonstoffwechsels (Gesamt-Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie TSH, freies T3 (fT3) und fT4) beschrieben. Ein Teil des Kollektivs erhält die Schutzimpfung gegen Influenza und es werden die Antikörpertiter gegen Influenza-Antigene vor und nach Impfung bestimmt. Es erfolgt eine explorative Untersuchung der möglichen Assoziation der Antikörperantwort auf Influenza-Antigene nach Impfung mit der inneren PFOA-Belastung.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollen demnach vorrangig folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Belastung des Untersuchungskollektivs im Jahr 2017 mit den perfluorierten Verbindungen PFOA, PFOS, PFHxS, PFHxA, PFPA, PFBS und PFNA?
- Wie verhalten sich die 2017 gemessenen Belastungen im Vergleich zu den Konzentrationen der vorherigen Studien?
- Bei wie vielen Probanden wird der HBM-I-Wert von 2 µg PFOA/l bzw. 5 µg PFOS/l überschritten?
- Ist im untersuchten Kollektiv eine Assoziation der Immunantwort auf Influenza-Antigene mit der inneren PFOA-Belastung festzustellen?

3 Methodik

Es handelt sich um eine prospektive epidemiologische Follow-Up-Kohortenstudie.

Die Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum stimmte dem Studienkonzept zu (Antrag vom 27.06.2017, Zustimmung am 28.09.2017, Registrier-Nr. 17-6080).

Die Namen und Adressdaten der Probanden wurden von zwei Datentreuhändern (Gesundheitsamt des Hochsauerlandkreises und Ruhrverband) verwaltet, die erhobenen Daten der Probanden wurden pseudonymisiert, d.h. unter einer Kennziffer codiert, gespeichert. Es wurde sowohl eine Probandenversicherung als auch eine Versicherung, die die direkten Wege zwischen Wohnung und Untersuchungsstandort am Tag der Untersuchungen umfasste, abgeschlossen.

3.1 Durchführung der Studie

Alle früheren Probanden beider Kohorten wurden schriftlich über die erneute Follow-Up-Studie informiert und eingeladen, daran teilzunehmen. Die Einladung (s. Anhang A1.1) wurde mit einem beiliegenden ausführlichen Informationsschreiben (s. Anhang A1.2) sowie einem eigens für die jugendlichen Probanden entworfenen Informationsblatt (s. Anhang A1.3) zugesendet. Nach einer telefonischen Terminvereinbarung wurden die Untersuchungstermine schriftlich bestätigt (s. Anhang A1.8).

3.1.1 Response-steigernde Maßnahmen

Vor der Versendung der Informations- und Einladungsschreiben wurde eine Pressemitteilung herausgegeben, die die lokale Bevölkerung über die erneute Durchführung der Studie in Kenntnis setzen sollte. Bei jedem Probanden fanden mindestens drei Versuche der Kontaktaufnahme statt. Probanden, die sich nach der postalischen Einladung nicht gemeldet hatten, wurden bei Vorliegen der Zustimmung zur telefonischen Kontaktaufnahme telefonisch informiert und eingeladen. Bei unbekannt verzogenen Probanden wurde eine Adressermittlung über das Melderegister durchgeführt. Jedem interessierten Teilnehmer wurden mehrere Terminvorschläge unterbreitet und es wurde nach individuellen Lösungen bei Terminproblemen gesucht. Bei Nichterscheinen von Probanden zum vereinbarten Termin fanden mindestens drei Versuche einer erneuten Kontaktaufnahme statt. Allen Probanden wurde eine Aufwandsentschädigung in

Höhe von zehn Euro für die Teilnahme an der Untersuchung und weiteren 20 Euro für die Durchführung der Influenza-Impfung angeboten.

3.1.2 Feldphase

Die Untersuchungen wurden in der Zweigstelle des Gesundheitsamtes Hochsauerlandkreis in Arnsberg an 12 Terminen vom 07. November bis zum 20. Dezember 2017 durchgeführt. Zudem gab es für im Ruhrgebiet ansässige Probanden die Möglichkeit, Termine in der Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin an der Ruhr-Universität Bochum wahrzunehmen. Bei Ankunft am jeweiligen Untersuchungstermin hatten die Probanden zunächst die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Im Anschluss gaben die Probanden den ausgefüllten Fragebogen ab, unterzeichneten die Einverständniserklärung für die Untersuchungen (bei Minderjährigen musste zusätzlich ein Erziehungsberechtigter unterschreiben) (Anhang A1.5) und erhielten dann einen persönlichen Laufzettel mit allen für die Untersuchungen notwendigen Materialien. Die Untersuchungen fanden aus organisatorischen Gründen in verschiedenen Räumen statt. Mit allen Probanden wurde ein ausführliches Interview zur Datenerhebung geführt, dann folgte die Blutentnahme und, wenn gewünscht, die Schutzimpfung gegen Influenza. Am Ende der Untersuchungen wurden der Laufzettel und die abgegebenen Materialien auf Vollständigkeit überprüft, die Kontodaten zur Aufwandsentschädigungsübermittlung aufgenommen und der Proband verabschiedet. Sofern eine Impfung durchgeführt wurde, wurde direkt vor Ort ein weiterer Termin 14 Tage später zur zweiten Blutentnahme verabredet. Der Ablauf der Feldphase wird durch die Abbildung 3 verdeutlicht.

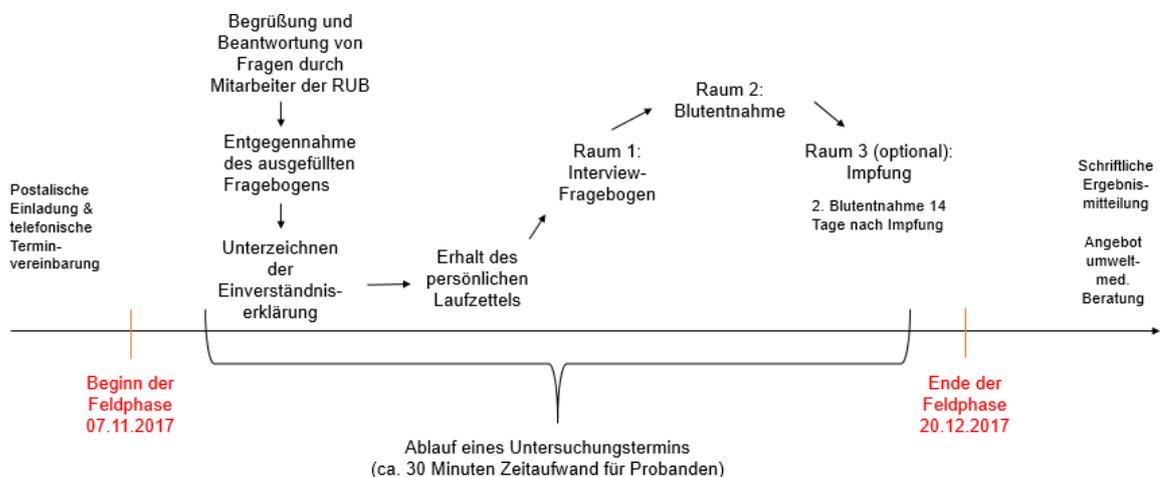


Abbildung 3: Ablauf der Feldphase

3.1.3 Untersuchungsinstrumente

Die Untersuchungsinstrumente der Studie waren Fragebögen, Interview-Fragebögen, Analysen von PFAS sowie klinisch-chemischer Messgrößen im Blutplasma und die Bestimmung der Antikörpertiter im Blutserum vor und nach der Schutzimpfung gegen Influenza.

3.1.3.1 Fragebögen

Den teilnahmebereiten Probanden wurde ein Fragebogen zugeschickt, den sie zuhause selbst ausfüllen und zum Untersuchungstermin mitbringen sollten. Erfragt wurden das Alter, das aktuelle Körpergewicht, das Rauchverhalten bzw. die Exposition gegenüber Tabakrauch, der Alkoholkonsum und die derzeitige Medikation. Bei den Jugendlichen wurde zusätzlich noch die aktuelle Körpergröße erfragt (s. Anhang A1.6). Mit allen Probanden wurde zudem vor Ort ein Interview durchgeführt, um Daten über den aktuellen Gesundheitszustand, diagnostizierte Erkrankungen der letzten zehn Jahre, Trinkwasser- und Nahrungsmittelkonsumgewohnheiten und den Sozialstatus zu erheben (s. Anhang A1.7). Das Design und der Aufbau der Fragebögen erfolgten in Anlehnung an die bei den vorherigen HBM-Studien verwendeten Fragebögen, um einerseits eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu gewährleisten und andererseits um den Probanden die Beantwortung der Fragen zu erleichtern.

3.1.3.2 Blutentnahme zur Bestimmung der PFAS und Routinelaborparameter

Die venöse Blutentnahme fand am sitzenden oder liegenden Probanden üblicherweise durch Punktion der Vena mediana cubiti statt. Die Blutproben wurden nach zweifacher Hautdesinfektion mittels handelsüblicher Blutentnahmesysteme (S-Monovette 4,9 ml K3E 1,6 mg EDTA/ml, S-Monovette 4,9 ml Z-Gel, Multifly-Sets 21 G x 3/4" TW 0,8 x 19 mm der Firma Sarstedt) entnommen und nach der Abnahme bei 4-8°C gekühlt am Studienort gelagert. Die Blutproben zur Bestimmung der Routinelaborparameter wurden nach Beendigung des jeweiligen Untersuchungstages abends gekühlt in das Labor des Institutes für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum transportiert. Die Blutproben zur Bestimmung der PFAS wurden zur Plasmagerinnung im Labor der Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum zentrifugiert und die gewonnenen Plasmaüberstände bis zur Versendung bei -20°C tiefgekühlt gelagert. Die

Versendung der Proben in das Labor des Institutes für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg erfolgte in zwei Lieferungen (23.11.2017 und 10.01.2018) in gefrorenem Zustand auf Trockeneis. Die Abnahme- und Verarbeitungsprozeduren und die verwendeten Materialien wurden zuvor in Absprache mit den analysierenden Laboren festgelegt. Eine Kontamination der Entnahme- und Verarbeitungsmaterialien mit perfluorierten Verbindungen wurde bereits im Rahmen der ersten Untersuchung im Jahr 2006 experimentell überprüft und ausgeschlossen (Hölzer et al., 2008).

3.1.3.3 Schutzimpfung gegen Influenza und Blutentnahmen zur Antikörpertiteranalyse

Alle Probanden erhielten das Angebot, mit einem tetravalenten Impfstoff (Handelsname: Influsplit Tetra), der die vier Antigenkomponenten A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hongkong/4801/2014 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie) und B/Brisbane/60/2008 (Victoria-Linie) enthielt, gegen Influenza geimpft zu werden und die Höhe der Antikörpertiter gegen die vier enthaltenen Influenza-Antigene vor und nach der Impfung ermitteln zu lassen.

Bei Zustimmung zur Impfung wurde nach einer umfangreichen ärztlichen Aufklärung, Prüfung und Ausschluss möglicher Kontraindikationen und der schriftlichen Zustimmung des Probanden der Impfstoff nach sachgerechter zweifacher Hautdesinfektion dem sitzenden oder liegenden Probanden intramuskulär in den Musculus deltoideus des nicht dominanten Oberarms verabreicht. Unmittelbar vor sowie 14 ± 3 Tage nach der Impfung wurde jeweils eine Blutprobe zur Analyse der Antikörpertiter entnommen. Die Blutproben wurden am Abend der Abnahme im Labor der Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum zentrifugiert und das gewonnene Serum bei -20°C eingefroren. Die Versendung der Blutproben zum Nationalen Referenzzentrum für Influenza des Robert-Koch-Institutes erfolgte am 16.01.2020 in gefrorenem Zustand auf Trockeneis.

3.2 Analytik

3.2.1 Analytik der perfluorierten Verbindungen

Die Analysen wurden, wie schon bei den vorherigen Untersuchungen, vom Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt. Analysiert wurden PFOA, PFOS, PFHxS, PFHxA, PFPA,

PFBS und PFNA im Blutplasma. Die Methodik beruht auf einer Festphasenextraktion mit schwachem Ionenaustauscher und anschließender gekoppelter hochleistungsflüssigkeitschromatographischer Trennung und tandemmassenspektrometrischer Detektion (HPLC-MS/MS) (Taniyasu et al., 2005). Nach Versetzung von 500 µl Blutplasma mit 50 µl der internen Standardlösung, die C13-markierte PFAS enthält, werden die Plasmaproteine durch Zugabe von 2 ml Ameisensäure ausgefällt. Dann erfolgt die Extraktion der PFAS mittels Festphasenextraktion durch vorbereitete Ionenaustauscher-Kartuschen. Die Elution der zu bestimmenden Analyte erfolgt mittels 1 ml 2 %-igem Ammoniak in Methanol. Das gewonnene Eluat wird dann mittels HPLC getrennt und tandemmassenspektrometrisch detektiert. Die Analyten werden aufgrund ihrer spezifischen Retentionszeiten mit Standards verglichen und dadurch identifiziert sowie quantifiziert. Die Kalibrierstandards werden in Rinderserum angesetzt (Hölzer et al., 2008, Hölzer et al., 2011). Die Zuverlässigkeit des Verfahrens wird wie bei den vorherigen Studien durch Ermittlung der Präzision in Serie und von Tag zu Tag mittels vielfacher Analyse von gepooltem Humanblut kontrolliert. Die Qualitätskontrollen werden sowohl durch interne Kontrollen mit Qualitätssicherungsproben während der Analyse sowie durch die erfolgreiche Validierung durch das German external quality assessment scheme (G-EQUAS) erfüllt (Hölzer et al., 2011). Die Bestimmungsgrenzen (LOQ) liegen bei 0,1 µg/l für PFOA, PFOS, PFBS und PFHxS, bei 1 µg/l für PFHxA und PFPA und bei 0,3 µg/l für PFNA. Ergebnisse < LOQ gehen mit der Hälfte des Wertes der LOQ in die statistischen Berechnungen ein.

3.2.2 Analytik der klinisch-chemischen Messgrößen

Die Blutproben wurden vom Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum mit den dort etablierten Methoden analysiert (Tabelle 1). Bestimmt wurden die Blutlipide Gesamt-Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie die Schilddrüsenhormone TSH, fT3 und fT4.

Tabelle 1: Verwendete Methoden zur Bestimmung der klinisch-chemischen Messgrößen

| Messgröße | Verfahren | System |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| Gesamt-Cholesterin | Enzymatische Bestimmung | Beckmann Coulter DxC 800 |
| LDL-Cholesterin | Homogener direkter Assay | Beckmann Coulter DxC 800 |
| HDL-Cholesterin | Homogener direkter Assay | Beckmann Coulter DxC 800 |

| Messgröße | Verfahren | System |
|-----------|----------------------------|--------------------------|
| TSH | Sandwich-Assay | Beckmann Coulter Dxl 800 |
| freies T3 | Kompetitiver Bindungsassay | Beckmann Coulter Dxl 800 |
| freies T4 | Zweischrittverfahren | Beckmann Coulter Dxl 800 |

3.2.3 Analytik der Antikörper gegen Influenza-Viren

Die Analysen wurden vom Nationalen Referenzzentrum für Influenza des RKI mithilfe des Hämagglutinationshemmtests durchgeführt. Dieser serologische Test, der als Goldstandard des quantitativen Nachweises von Antikörpern gegen Influenzaviren gilt (de Jong et al., 2003), wurde erstmals beschrieben von George K. Hirst (Hirst, 1942). Er beruht auf dem Nachweis der Hemmung der zu erwartenden Verklumpung von Erythrozyten. Das Hämagglutinin der Influenzaviren besitzt die Eigenschaft, Erythrozyten zu agglutinieren. Spezifische Antikörper können durch Neutralisierung des Hämagglutinins diese Agglutination verhindern. Die zu testenden Seren der Probanden werden zunächst, um eine nicht-spezifische agglutinierende Aktivität auszuschließen, mit receptor destroying enzyme behandelt. Danach werden damit in Mikrotiterplatten mit V-Boden zweifache Verdünnungsreihen erstellt, die bei der Verdünnung 1:10 starten und bei 1:20480 enden. Zu den Probandenseren werden die vier Antigene hinzugegeben. Es folgt eine Inkubation der Lösungen. Im Anschluss werden die Erythrozyten, die aus Putenvollblut gewonnen wurden, hinzugefügt und wieder inkubiert, bis sich die Erythrozyten am Boden der Mikrotiterplatten abgesetzt haben. Parallel zu den zu testenden Seren werden positive (spezifischer Antikörper gegen Influenza-Antigen enthalten) sowie negative (keine Antikörper enthalten) Kontrollseren untersucht (Webster et al., 2002, Looker et al., 2014).

Der aus dem Test resultierende Hämagglutinationshemmtest-Titer (HHT-Titer) entspricht dem Kehrwert der Verdünnungsstufe, bei der eine Hämagglutination noch komplett verhindert wird (Webster et al., 2002). Ein HHT-Titer von 40 bedeutet also, dass das verwendete Serum bei der Verdünnungsstufe 1:40 eine Hämagglutination noch verhindern konnte. Als seroprotektiv wird ein HHT-Titer von ≥ 40 bezeichnet. Bei diesem geht man davon aus, dass das Infektions- und Erkrankungsrisiko um mindestens 50 % gesenkt ist (de Jong et al., 2003). Die Serokonversion (Anstieg von Antikörpern als Maß für die Impfreaktion) gilt als erreicht, wenn bei vor der Impfung seronegativen (HHT-Titer <10) Personen der HHT-Titer nach der Impfung mindestens 40 beträgt bzw. wenn bei vor der Impfung

seropositiven (HHT-Titer ≥ 10) ein mindestens 4-facher Titeranstieg gemessen werden kann (RKI, 2018).

3.3 Ergebnismitteilung

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden den Probanden schriftlich mitgeteilt. Aufgrund der unterschiedlichen Analysendauer der untersuchten Messgrößen wurden zunächst die Ergebnisse der PFAS-Analysen und der klinisch-chemischen Messgrößen versendet. Diese enthielten sowohl die aktuellen PFAS-Konzentrationen als auch die der letzten Untersuchungen, einen Vergleich der aktuellen Belastung zum Erstuntersuchungsjahr (prozentuale Differenz) sowie eine Einordnung im Hinblick auf die HBM-I-Werte. Die gemessenen Konzentrationen der klinisch-chemischen Messgrößen wurden übersichtlich in Tabellenform mit Angabe der jeweiligen Referenzwerte und -bereiche dargestellt. Alle Ergebnisse wurden individuell ärztlich bewertet (s. Anhang A1.9). Die Ergebnisse der Antikörperuntersuchungen, die ebenfalls separat versendet wurden, wurden nach individueller ärztlicher Überprüfung mit zusätzlichen Informationen in Form eines Informationsschreibens übermittelt (s. Anhang A1.10). Allen Probanden wurde mehrfach das Angebot einer telefonischen oder auch persönlichen umweltmedizinischen Beratung vor Ort unterbreitet. Eine Gesamtdarstellung der Ergebnisse erfolgte in einem Abschlussbericht des LANUV (LANUV, 2019).

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software Statistical Analysis Software (SAS) 9.4 der Firma SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. Die erhobenen Daten wurden zur Datensatzerstellung doppelt in eine Microsoft Access-Datei eingegeben und einer Inkonsistenz- und Plausibilitätsprüfung unterzogen. Die Ergebnisse der Blutanalysen (PFAS-, Blutlipid-, Schilddrüsenhormon- und Antikörperkonzentrationen) wurden von den ausführenden Laboren in Form von Microsoft Excel-Dateien zugesendet. PFAS-Konzentrationen $< LOQ$ wurden mit dem Mittelwert zwischen null und LOQ eingegeben. Alle Daten wurden dann mittels der „proc import“-Prozedur in das SAS-Datenformat umgewandelt. Zunächst erfolgte eine Deskription der erhobenen Daten (PFAS-Konzentrationen, Blutlipid- und Schilddrüsenhormon-Konzentrationen, Antikörper-Konzentrationen gegen Influenza-Antigene vor und nach der Schutzimpfung) durch Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten nominal und ordinal skalierten Daten sowie der

üblichen Lage- und Streuungsmaße bei intervallskalierten Daten (Minimum, Perzentile, Median, Maximum, arithmetischer und geometrischer Mittelwert (mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)), Standardabweichung, Überprüfung der Normalverteilungsannahmen der Messwerte. Die Ergebnisse werden zunächst tabellarisch dargestellt.

Anschließend wurde die absolute und relative Reduktion der PFAS-Belastung im Vergleich zu den vorherigen Studienjahren errechnet. Es erfolgte eine explorative Analyse einer möglichen Assoziation der Höhe der PFAS-Belastung mit der Höhe der Antikörperantwort auf die in der Impfung gegen Influenza enthaltenen Antigene. Dazu wurden zunächst die Zusammenhänge anhand von Scatterplots dargestellt und es wurden Korrelationsanalysen durch Berechnung des (Rang-) Korrelationskoeffizienten nach Spearman r_s mithilfe der „proc corr“-Prozedur durchgeführt. Mithilfe der durchgeführten multivariaten Regressionsanalysen („proc reg“-Prozedur) wurde der Einfluss der PFAS-Blutkonzentrationen auf die Zielgröße HHT-Titeranstieg unter Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussgrößen auf statistische Signifikanz überprüft. Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von bis zu 5 % ($p < 0,05$) angenommen, höhere Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden als Tendenz (bis zu 10 %, $p < 0,1$) bzw. schwache Tendenz (bis zu 15 %, $p < 0,15$) angenommen.

Um die Normalverteilung der Zielvariable zu gewährleisten, wurde nach einer Überprüfung der Verteilung mithilfe von Quantil-Quantil (Q-Q) -Diagrammen die \log_{10} -transformierte Form der Variable zur Modellierung genutzt. Fehlende Werte im Datensatz wurden mithilfe eines erstellten multiplen Imputationsverfahrens („proc mi“-Prozedur) ergänzt, damit bei der Erstellung der Regressionsmodelle die Daten aller Probanden berücksichtigt werden konnten. Im Regressionsmodell wurde als abhängige Variable jeweils die Höhe des HHT-Titeranstiegs gegen das jeweilige Antigen untersucht. Die durch Bestimmung des Spearman Korrelationskoeffizienten r_s identifizierten Einflussfaktoren gingen als unabhängige Variablen ein. Im Fokus standen dabei die perfluorierten Substanzen PFOA, PFOS und die Summe aller analysierten PFAS. Weitere identifizierte Einflussgrößen wurden als Confounder in das Modell aufgenommen. Die Regressionsmodelle wurden durch schrittweises Entfernen nicht signifikanter Variablen erstellt. Eine Multikollinearität wurde mittels Überprüfung der Toleranz/VIF (variance influence factor) ausgeschlossen. Zunächst wurden Modelle für das gesamte Impfkollektiv für alle getesteten Antigene

erstellt. Orientiert an den Ergebnissen der Korrelationsanalysen wurden zudem weitere Untergruppen getestet. Alle dargestellten Tabellen und Grafiken wurden mit SAS 9.4 oder Microsoft Excel erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Teilnahmerate

In der vorliegenden Studie wurde elf bzw. neun Jahre nach der ersten Untersuchung des Arnsberger- und Angler-Kollektivs insgesamt eine Teilnahmerate von 43,9 % mit 220 teilnehmenden Probanden erreicht. Es wurden 501 Probanden eingeladen. Bei getrennter Betrachtung der beiden Kollektive nahmen von den 378 eingeladenen Probanden des Arnsberger Kollektivs 187 Probanden (49,5 %) teil, von den 123 eingeladenen Anglern nahmen 33 Probanden (26,8 %) teil.

Tabelle 2 gibt einen detaillierten Überblick über die Teilnahmeraten innerhalb der verschiedenen Kollektivuntergruppen. 116 Probanden gaben keine Rückmeldung und konnten auch nach mehrmalig erfolgten Kontaktaufnahmeversuchen unter der bei der letzten Studie angegebenen Telefonnummer nicht erreicht werden. 17 Probanden sind seit der jeweils letzten Teilnahme unbekannt verzogen, 12 verstorben. 127 Personen lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Die 229 in der Spalte „teilnahmebereit“ aufgeführten Personen hatten telefonisch ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie bestätigt und Termine vereinbart, neun von diesen sind jedoch am Untersuchungstag nicht erschienen. Von den 220 teilnehmenden Probanden waren 59 Männer, 77 Mütter, 51 Jugendliche und 33 Angler. Diese 220 Probanden ließen sich Blutproben zur Analyse der PFAS-Konzentrationen, Blutlipide und Schilddrüsenhormone entnehmen. Ebenso gaben alle Probanden den Fragebogen ab und ließen sich vor Ort interviewen.

Das zusätzliche Angebot einer Schutzimpfung gegen Influenza mit Analyse der Influenza-Antikörper wurde von 75 der 220 teilnehmenden Probanden wahrgenommen. Zwei der Geimpften erschienen nicht zum vereinbarten Termin zur Blutentnahme für die zweite Antikörperanalyse.

Tabelle 2: Teilnahmerate 2017

| | Arnsberger Kollektiv | | | | | | Angler-Kollektiv | | Gesamt | |
|--|----------------------|--------|--------|--------|-------------|--------|------------------|--------|--------|--------|
| | Männer | | Mütter | | Jugendliche | | Angler | | | |
| | N | Anteil | N | Anteil | N | Anteil | N | Anteil | N | Anteil |
| angeschrieben | 103 | | 168 | | 107 | | 123 | | 501 | |
| keine Rückmeldung/ telefonisch nicht erreichbar | 15 | 14,6% | 34 | 20,2% | 14 | 13,1% | 53 | 43,1% | 116 | 23,2% |
| verzogen | 4 | 3,9% | 8 | 4,8% | 5 | 4,7% | | | 17 | 3,4% |
| verstorben | 8 | 7,8% | 1 | 0,6% | | | 3 | 2,4% | 12 | 2,4% |

| | Arnsberger Kollektiv | | | | | | Angler-Kollektiv | | Gesamt | |
|---|----------------------|--------|--------|--------|-------------|--------|------------------|--------|--------|--------|
| | Männer | | Mütter | | Jugendliche | | Angler | | | |
| | N | Anteil | N | Anteil | N | Anteil | N | Anteil | N | Anteil |
| Ablehnung der Teilnahme | 17 | 16,5% | 46 | 27,4% | 31 | 29,0% | 33 | 26,8% | 127 | 25,3% |
| teilnahmebereit | 59 | 57,3% | 79 | 47,0% | 57 | 53,3% | 34 | 27,6% | 229 | 45,7% |
| nicht erschienen/ nachträglich abgesagt | 0 | 0% | 2 | 1,2% | 6 | 5,6% | 1 | 0,8% | 9 | 1,8% |
| Blutproben zur PFAS- Bestimmung und für Routinelabor | | | | | | | | | | |
| Fragebögen | 59 | 57,3% | 77 | 45,8% | 51 | 47,7% | 33 | 26,8% | 220 | 43,9% |
| Interview- gestützte Fragebögen | | | | | | | | | | |
| Einverständnis- erklärung | | | | | | | | | | |
| Influenza- Impfung | 26 | 25,2% | 27 | 16,1% | 11 | 10,3% | 11 | 8,9% | 75 | 15,0% |
| Blutprobe zur Bestimmung des 1. Antikörpertiters | 26 | 25,2% | 27 | 16,1% | 11 | 10,3% | 11 | 8,9% | 75 | 15,0% |
| Blutprobe zur Bestimmung des 2. Antikörpertiters | 25 | 24,3% | 26 | 15,5% | 11 | 10,3% | 11 | 8,9% | 73 | 14,6% |

4.2 Anthropometrische Merkmale der Probanden

In Tabelle 3 werden Alter, Körpergröße und -gewicht der Probanden dargestellt. Die Daten wurden nach eigener Angabe der Probanden mittels eines Fragebogens am Untersuchungstermin erhoben, die Angaben zur Körpergröße der Erwachsenen stammen aus alten Befragungen (siehe Fußnoten in Tabelle 3). Die Männer des Arnsberger Kollektivs waren im Mittel 61 Jahre alt, 181 cm groß und 89 kg schwer. Die Frauen waren im Mittel 48 Jahre alt, 169 cm groß und 73 kg schwer. Die untersuchten Jugendlichen, von denen 28 weiblichen und 23 männlichen Geschlechts sind, waren im Mittel 17 Jahre alt, 175 cm groß und 68 kg schwer. Die Probanden des Angler-Kollektivs, allesamt männlichen Geschlechts, waren im Mittel 61 Jahre alt, 179 cm groß und 87 kg schwer. Aus den Angaben zu Größe und Gewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI) mithilfe der Formel $BMI = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Größe}^2}$

[kg]/Größe [m]² berechnet. Die mittleren BMIs lagen bei 27 (Männer), 26 (Frauen), 22 (Jugendliche) und 27 (Angler).

Tabelle 3: Anthropometrische Daten

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|---|----------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| | Männer ¹ | Frauen ¹ | Jugendliche ² | Angler ³ |
| Alter (Jahre) | | | | |
| Anzahl (N) | 58 | 76 | 51 | 33 |
| arithm. Mittelwert | 61,2 | 47,9 | 17 | 60,9 |
| Standardabweichung | 13,4 | 3,9 | 0,3 | 13,8 |
| Minimum | 31,9 | 37,6 | 16,3 | 28,2 |
| 25. Perzentil | 50,5 | 45,7 | 16,7 | 52,2 |
| 50. Perzentil | 64,1 | 48,4 | 17 | 61,2 |
| 75. Perzentil | 73,2 | 50,3 | 17,2 | 70,5 |
| Maximum | 79,8 | 57,9 | 17,4 | 83,1 |
| Körpergröße (cm) | | | | |
| Anzahl (N) | 58 | 75 | 47 | 31 |
| arithm. Mittelwert | 180,5 | 168,8 | 174,6 | 178,9 |
| Standardabweichung | 6,3 | 5,7 | 8,8 | 7 |
| Minimum | 164 | 156 | 155 | 165 |
| 25. Perzentil | 177 | 165 | 168 | 174 |
| 50. Perzentil | 181 | 169 | 174 | 178 |
| 75. Perzentil | 184 | 173 | 180 | 183 |
| Maximum | 195 | 180 | 198 | 197 |
| Gewicht (kg) | | | | |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 47 | 32 |
| arithm. Mittelwert | 88,6 | 73,2 | 67,9 | 86,5 |
| Standardabweichung | 14,6 | 13,4 | 14,3 | 9 |
| Minimum | 55 | 49 | 47,3 | 71 |
| 25. Perzentil | 80 | 65 | 57,3 | 80,1 |
| 50. Perzentil | 85 | 71 | 63 | 86,5 |
| 75. Perzentil | 99 | 79 | 81 | 91,5 |
| Maximum | 125 | 130 | 108 | 103 |
| Body-Mass-Index [kg/m²] | | | | |
| Anzahl (N) | 58 | 75 | 45 | 31 |
| arithm. Mittelwert | 27,3 | 25,8 | 22,3 | 27,1 |
| Standardabweichung | 4,6 | 4,6 | 3,5 | 1,8 |
| Minimum | 17,4 | 18,8 | 17,1 | 22,7 |
| 25. Perzentil | 24,2 | 22,8 | 19,6 | 26 |
| 50. Perzentil | 26,4 | 24,8 | 21,3 | 27,2 |
| 75. Perzentil | 29,9 | 28,4 | 24,2 | 28,3 |
| Maximum | 41,5 | 45 | 29,6 | 31,1 |

¹Größe erhoben im Jahr 2006, ²Größe erhoben im Jahr 2017, ³Größe erhoben im Jahr 2008

4.3 Konzentrationen der perfluorierten Verbindungen im Blutplasma

Die Verteilungen der perfluorierten Verbindungen PFOA und PFOS im Blutplasma sind im Anhang A2 in Form von Q-Q-Diagrammen zu finden.

4.3.1 PFOA

4.3.1.1 Statistische Lage- und Streuungsmaße

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die ausgewählten statistischen Lage- und Streuungsmaße der PFOA-Konzentrationen im Blutplasma der Probanden. In den ersten Zeilen der Tabelle sind zudem die Anzahl untersuchter Proben sowie die Anzahl der unterhalb der Bestimmungsgrenze liegenden Konzentrationen beschrieben. Die geometrischen Mittelwerte lagen bei 5,5 µg/l (Männer), 2,8 µg/l (Mütter), 2,3 µg/l (Jugendliche) und 4,2 µg/l (Angler). Männer und Angler waren im Mittel höher belastet als Mütter und Jugendliche.

Tabelle 4: PFOA-Konzentrationen im Blutplasma. Statistische Lage- und Streuungsmaße.

| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
|--|--------|--------|-------------|--------|
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N < LOQ (0,1 µg/l) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PFOA 2017 [µg/l] | | | | |
| arithm. Mittelwert | 6,6 | 3,5 | 2,4 | 5,1 |
| Standardabweichung | 3,7 | 2,3 | 0,7 | 3,2 |
| Minimum | 1,1 | 0,2 | 0,9 | 0,8 |
| 10. Perzentil | 2,3 | 1,1 | 1,7 | 2,0 |
| 25. Perzentil | 3,6 | 1,9 | 1,9 | 2,8 |
| 50. Perzentil | 6,3 | 2,9 | 2,2 | 4,7 |
| 75. Perzentil | 8,5 | 4,5 | 2,7 | 6,9 |
| 90. Perzentil | 13,0 | 7,0 | 3,4 | 9,2 |
| 95. Perzentil | 14,3 | 7,3 | 4,2 | 10,1 |
| Maximum | 18,3 | 11,5 | 4,5 | 15,3 |
| geom. Mittelwert (GM) | 5,5 | 2,8 | 2,3 | 4,2 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 4,7 | 2,3 | 2,1 | 3,3 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 6,5 | 3,3 | 2,5 | 5,3 |

Abbildung 4 stellt die PFOA-Konzentrationen der Männer, Mütter, Jugendlichen und Angler in Form von Box-and Whisker-Plots gegenüber. Die Whisker stellen das Minimum und Maximum, die Box das untere und obere Quartil, die Linie innerhalb

der Box den Median und die eingezeichnete Raute den arithmetischen Mittelwert dar.

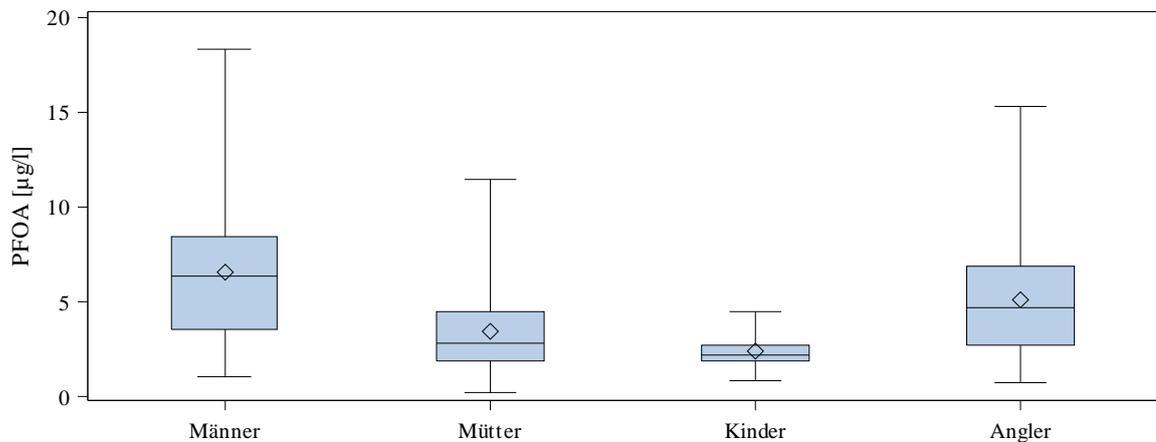


Abbildung 4: PFOA-Konzentration im Blutplasma. Boxplots.

4.3.1.2 Einordnung im Hinblick auf die HBM-Werte

Insgesamt lagen 172 der gemessenen PFOA-Konzentrationen oberhalb des HBM-I-Wertes (2 µg/l). Dies entspricht 78,2 % aller analysierten Blutproben. Von den Arnsberger Männern wiesen 54 (92 %) den HBM-I-Wert überschreitende PFOA-Konzentrationen auf, von den Müttern 55 (71 %), von den Jugendlichen 34 (67 %) und von den Anglern 29 (88 %).

Der HBM-II-Wert für PFOA lag zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht vor, er wurde erst im Jahr 2020 abgeleitet und liegt für Frauen im gebärfähigen Alter (zwischen 15 und 49 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2012)) bei 5 µg/l, für die restlichen Bevölkerungsgruppen bei 10 µg/l. Durch diese Differenzierung sind die Untergruppen in Tabelle 5 nochmals anhand dieser Kriterien unterteilt dargestellt. Von den 172 den HBM-I-Wert überschreitenden PFOA-Konzentrationen lagen 19 zudem auch oberhalb des HBM-II-Wertes. Betroffen waren neun Männer, sechs Mütter in gebärfähigem Alter, zwei Mütter außerhalb gebärfähigen Alters sowie zwei Angler. Keiner der jugendlichen Probanden überschritt den HBM-II-Wert.

Tabelle 5: Einordnung der gemessenen PFOA-Konzentrationen im Hinblick auf die HBM-Werte

| | Männer (N=59) | Mütter außerhalb gebärfähigen Alters (N=31) | Mütter in gebärfähige m Alter (N=46) | männliche Jugendliche (N=23) | weibliche Jugendliche (N=28) | Angler (N=33) |
|---|------------------|---|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| unterhalb HBM-I- Wert (2 µg/l) | 5 (8,5 %) | 8 (25,8 %) | 14 (30,4 %) | 5 (21,7 %) | 12 (42,9 %) | 4 (12,1%) |
| oberhalb HBM-I- Wert, unterhalb HBM-II-Wert (2<x<10 bzw. 5 µg/l) | 45 (76,3 %) | 21 (67,7 %) | 26 (56,5 %) | 18 (78,3 %) | 16 (57,1%) | 27 (81,8%) |
| oberhalb HBM-II- Wert (10µg/l bzw. 5µg/l für Frauen im gebärfähigen Alter) | 9 (15,2 %) | 2 (6,4 %) | 6 (13,1 %) | 0 | 0 | 2 (6,1 %) |

4.3.1.3 Differenz im Vergleich zu früheren Untersuchungen

Im Vergleich zur ersten Untersuchung im Jahr 2006 (Arnsberger Kollektiv) bzw. 2008 (Angler-Kollektiv) sanken alle PFOA-Konzentrationen. In Tabelle 6 sind die absoluten und relativen Differenzen zum Erstuntersuchungsjahr dargestellt. Im Mittel gingen die Konzentrationen um 22 µg/l (Männer), 23 µg/l (Mütter), 21 µg/l (Jugendliche) und 11 µg/l (Angler) zurück. Dies entspricht einem relativen Rückgang von 77 % (Männer), 86 % (Mütter), 89 % (Jugendliche) und 66 % (Angler).

Tabelle 6: PFOA. Absolute und relative Differenz zum Erstuntersuchungsjahr 2006 bzw. 2008

| | Arnsberger Kollektiv | | | | | | Angler-Kollektiv | |
|-----------------------|----------------------|-----|--------|-----|-------------|-----|------------------|-----|
| | Männer | | Mütter | | Jugendliche | | Angler | |
| Anzahl (N) | 59 | | 75 | | 41 | | 33 | |
| Differenz PFOA | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] |
| arithm. Mittelwert | 22,1 | 77 | 23,3 | 86 | 21,4 | 89 | 10,6 | 66 |
| Standardabweichung | 10,2 | 10 | 12 | 7 | 7,7 | 3 | 7,2 | 10 |
| Minimum | 4,5 | 46 | 5,9 | 59 | 8,4 | 79 | 2,1 | 42 |
| 5. Perzentil | 7,2 | 57 | 8,1 | 73 | 12,9 | 82 | 2,7 | 52 |
| 10. Perzentil | 8,7 | 64 | 10,1 | 78 | 13,6 | 85 | 3,1 | 55 |
| 25. Perzentil | 13,5 | 71 | 14,6 | 82 | 16 | 87 | 5,8 | 59 |
| 50. Perzentil | 20,9 | 78 | 21,1 | 87 | 19,1 | 89 | 9,5 | 63 |
| 75. Perzentil | 30 | 85 | 31,1 | 91 | 26,8 | 92 | 13,7 | 76 |
| 90. Perzentil | 35,1 | 87 | 42,7 | 94 | 31,5 | 93 | 17,5 | 81 |
| 95. Perzentil | 39,8 | 89 | 48,4 | 95 | 33,8 | 94 | 22 | 84 |
| Maximum | 49 | 93 | 49,7 | 99 | 40,5 | 95 | 38,3 | 85 |

Im Vergleich zur letzten durchgeführten Follow-Up-Studie im Jahr 2010 (Arnsberger Kollektiv) bzw. 2012 (Angler-Kollektiv) gingen ebenfalls alle gemessenen PFOA-

Konzentrationen zurück. Wie in Tabelle 7 dargestellt, sanken die PFOA-Konzentrationen seit 2010 bzw. 2012 im Mittel um 10 µg/l (59 %) bei den Männern, um 7 µg/l (65 %) bei den Müttern, um 7 µg/l (74 %) bei den Jugendlichen und um 4 µg/l (45 %) bei den Anglern.

Tabelle 7: PFOA. Absolute und relative Differenz zur letzten Untersuchung 2010 bzw. 2012

| | Arnsberger Kollektiv | | | | | | Angler-Kollektiv | |
|-----------------------|----------------------|-----|--------|-----|-------------|-----|------------------|-----|
| | Männer | | Mütter | | Jugendliche | | Angler | |
| Anzahl (N) | 55 | | 70 | | 33 | | 30 | |
| Differenz PFOA | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] |
| arithm. Mittelwert | 9,5 | 59 | 7 | 65 | 7,3 | 74 | 4,4 | 45 |
| Standardabweichung | 4,7 | 11 | 5 | 12 | 2,8 | 7 | 2,8 | 10 |
| Minimum | 1,2 | 35 | 1,4 | 29 | 3,3 | 55 | 0,8 | 21 |
| 5. Perzentil | 2,4 | 40 | 1,9 | 40 | 3,6 | 62 | 1,3 | 23 |
| 10. Perzentil | 3,7 | 48 | 2,2 | 47 | 4 | 67 | 1,5 | 28 |
| 25. Perzentil | 5,9 | 50 | 3,7 | 59 | 5,4 | 71 | 2,2 | 41 |
| 50. Perzentil | 9,2 | 59 | 5,3 | 67 | 6,9 | 73 | 3,8 | 46 |
| 75. Perzentil | 12,8 | 68 | 9,1 | 73 | 9 | 78 | 5,7 | 50 |
| 90. Perzentil | 15,7 | 70 | 15,8 | 78 | 10,6 | 82 | 8,6 | 57 |
| 95. Perzentil | 18,9 | 73 | 17,3 | 84 | 13,3 | 83 | 9,7 | 58 |
| Maximum | 20,8 | 86 | 23 | 87 | 14,2 | 85 | 12 | 62 |

4.3.2 PFOS

4.3.2.1 Statistische Lage- und Streuungsmaße

Tabelle 8 zeigt die statistischen Lage- und Streuungsmaße der gemessenen PFOS-Konzentrationen. Es ist ein deutlicher Unterschied der PFOS-Konzentrationshöhen zwischen Probanden der Arnsberger Kohorte und Probanden der Angler-Kohorte zu beobachten: mit einem geometrischen Mittel von 15,7 µg/l wiesen die Angler deutlich höhere PFOS-Konzentrationen auf als die Männer (3,6 µg/l), Mütter (2,0 µg/l) und Jugendlichen (1,7 µg/l) der Arnsberger Kohorte.

Tabelle 8: PFOS-Konzentrationen im Blutplasma. Statistische Lage- und Streuungsmaße

| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
|--------------------|--------|--------|-------------|--------|
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N < LOQ (0,1 µg/l) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PFOS [µg/l] | | | | |
| arithm. Mittelwert | 4,4 | 2,4 | 2,0 | 42,7 |
| Standardabweichung | 4,1 | 2,0 | 1,7 | 81,2 |
| Minimum | 1,1 | 0,1 | 0,5 | 2,5 |
| 10. Perzentil | 1,7 | 1,1 | 0,9 | 3,3 |
| 25. Perzentil | 2,4 | 1,3 | 1,1 | 5,5 |

| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
|--|--------|--------|-------------|--------|
| 50. Perzentil | 3,7 | 1,9 | 1,6 | 15,1 |
| 75. Perzentil | 5,3 | 2,9 | 2,1 | 25,5 |
| 90. Perzentil | 6,5 | 4,5 | 3,1 | 93,5 |
| 95. Perzentil | 8,7 | 5,5 | 7,1 | 272,0 |
| Maximum | 32,0 | 12,4 | 8,8 | 377,7 |
| geom. Mittelwert (GM) | 3,6 | 2,0 | 1,7 | 15,7 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 3,1 | 1,7 | 1,4 | 9,8 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 4,2 | 2,3 | 2,0 | 25,1 |

4.3.2.2 Einordnung im Hinblick auf die HBM-Werte

Bei insgesamt 49 aller Probanden (22,3 %) wurden oberhalb des HBM-I-Wertes (5 µg/l) liegende PFOS-Konzentrationen gemessen. Davon waren 15 Männer (25 %), 5 Mütter (6 %), 4 Kinder (8 %) und 25 Angler (86 %). Der zum Zeitpunkt der Feldphase der Studie noch nicht bekannte HBM-II-Wert von 20 µg/l bzw. 10 µg/l für Frauen in gebärfähigem Alter wurde zudem von 14 Personen überschritten, davon sind 12 Angler.

Tabelle 9: Einordnung der gemessenen PFOS-Konzentrationen im Hinblick auf die HBM-Werte

| | Männer (N=59) | Mütter außerhalb gebärfähig en Alters (N=31) | Mütter in gebärfähig em Alter (N=46) | männliche Jugendliche (N=23) | weibliche Jugendliche (N=28) | Angler (N=33) |
|--|------------------|--|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| unterhalb HBM-I- Wert (5 µg/l) | 44 (74,6 %) | 30 (96,7 %) | 42 (91,3 %) | 22 (95,7 %) | 25 (89,3 %) | 8 (24,2 %) |
| zwischen HBM-I- und II-Wert (5<x<20 bzw. 10 µg/l) | 14 (23,7 %) | 1 (3,3 %) | 3 (6,5 %) | 1 (4,3 %) | 3 (10,7%) | 13 (39,4 %) |
| oberhalb HBM-II- Wert (20 µg/l bzw. 10 µg/l) | 1 (1,7 %) | 0 | 1 (2,2 %) | 0 | 0 | 12 (36,4 %) |

4.3.2.3 Differenz im Vergleich zu früheren Untersuchungen

Die Tabelle 10 stellt die absoluten und relativen Differenzen der 2017 gemessenen PFOS-Konzentrationen im Vergleich zum Erstuntersuchungsjahr (Arnsberger Kollektiv: 2006, Angler-Kollektiv: 2008) dar. Anstiege der PFOS-Konzentration sind durch negative Vorzeichen (-) dargestellt. Im Mittel sanken die PFOS-Konzentrationen um 7,4 µg/l (Männer), 4,2 µg/l (Mütter), 3,9 µg/l (Jugendliche) und 19,3 µg/l (Angler). Der entsprechende relative Rückgang lag im Mittel bei 62 %

(Männer), 61 % (Mütter), 65 % (Jugendliche) und 35 % (Angler). In allen Kollektivuntergruppen gab es Probanden mit im Vergleich zur Erstuntersuchung angestiegenen PFOS-Konzentrationen. Vor allem in der Gruppe der Angler bestand eine große Variabilität in der Höhe der Differenz (Standardabweichung 50,5 µg/l).

Tabelle 10: PFOS. Absolute und relative Differenz zur ersten Untersuchung 2006 bzw. 2008

| | Arnsberger Kollektiv | | | | | | Angler-Kollektiv | |
|-----------------------|----------------------|-----|--------|------|-------------|-----|------------------|-----|
| | Männer | | Mütter | | Jugendliche | | Angler | |
| Anzahl (N) | 59 | | 75 | | 41 | | 33 | |
| Differenz PFOS | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] |
| arithm. Mittelwert | 7,4 | 62 | 4,2 | 61 | 3,9 | 65 | 19,3 | 35 |
| Standardabweichung | 3,9 | 23 | 2,9 | 36 | 2,9 | 26 | 50,5 | 40 |
| Minimum | -2,5 | -65 | -7,4 | -148 | -3,3 | -69 | -101,8 | -78 |
| 5. Perzentil | 0,4 | 9 | 1,6 | 33 | 1,2 | 30 | -40,2 | -60 |
| 10. Perzentil | 3,1 | 44 | 1,7 | 52 | 1,7 | 54 | -5,7 | -36 |
| 25. Perzentil | 5 | 57 | 3,1 | 59 | 2,3 | 61 | 2,9 | 21 |
| 50. Perzentil | 7,1 | 68 | 4 | 68 | 3,1 | 70 | 5,5 | 52 |
| 75. Perzentil | 9,9 | 74 | 5,1 | 76 | 4,3 | 80 | 24,9 | 59 |
| 90. Perzentil | 12,5 | 80 | 8,1 | 80 | 7,6 | 83 | 37,8 | 77 |
| 95. Perzentil | 14,4 | 82 | 8,9 | 87 | 8,7 | 85 | 155,2 | 80 |
| Maximum | 18,7 | 85 | 12 | 93 | 12,4 | 88 | 204,7 | 82 |

Auch bei Betrachtung der Differenzen der PFOS-Konzentrationen im Vergleich zur letzten durchgeführten Follow-Up-Studie im Jahr 2010 bzw. 2012 (Tabelle 11) ist erkennbar, dass es zu einigen Konzentrationsanstiegen in jeder Kollektivuntergruppe gekommen ist (ebenfalls gekennzeichnet durch negatives Vorzeichen (-)). Im Mittel gingen die Konzentrationen jedoch um 2,9 µg/l (Männer), 1,5 µg/l (Frauen), 1,8 µg/l (Jugendliche) und 14,3 µg/l (Angler) zurück. Die entsprechenden relativen Differenzen betragen 38 % bei den Männern, 35 % bei den Müttern, 45 % bei den Jugendlichen und 29 % bei den Anglern.

Tabelle 11: PFOS. Absolute und relative Differenz zur letzten Untersuchung 2010 bzw. 2012

| | Arnsberger Kollektiv | | | | | | Angler-Kollektiv | |
|-----------------------|----------------------|------|--------|------|-------------|------|------------------|-----|
| | Männer | | Mütter | | Jugendliche | | Angler | |
| Anzahl (N) | 55 | | 70 | | 33 | | 30 | |
| Differenz PFOS | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] | [µg/l] | [%] |
| arithm. Mittelwert | 2,9 | 38 | 1,5 | 35 | 1,8 | 45 | 14,3 | 29 |
| Standardabweichung | 3,6 | 34,0 | 22 | 48 | 1,8 | 42 | 36,6 | 28 |
| Minimum | -16,6 | -108 | -8,3 | -200 | -5,1 | -173 | -54,2 | -58 |
| 5. Perzentil | -1,5 | -56 | -1,1 | -30 | 0,1 | 5 | -33,6 | -25 |
| 10. Perzentil | 0,4 | 12 | 0,4 | 9 | 0,8 | 25 | -1,3 | -9 |
| 25. Perzentil | 1,7 | 34 | 0,8 | 34 | 1,1 | 41 | 2,1 | 18 |
| 50. Perzentil | 3,2 | 47 | 1,6 | 47 | 1,7 | 52 | 6 | 37 |

| | Arnsberger Kollektiv | | | | | | Angler-Kollektiv | |
|---------------|----------------------|----|--------|----|-------------|----|------------------|----|
| | Männer | | Mütter | | Jugendliche | | Angler | |
| 75. Perzentil | 4,7 | 56 | 2,2 | 56 | 2,5 | 65 | 11,6 | 48 |
| 90. Perzentil | 6,2 | 62 | 3,6 | 62 | 3,1 | 71 | 42,6 | 58 |
| 95. Perzentil | 6,9 | 64 | 5 | 67 | 5,5 | 73 | 108,8 | 64 |
| Maximum | 11,7 | 75 | 7,7 | 85 | 6,2 | 75 | 150,9 | 67 |

4.3.2.4 Probanden mit Konzentrationsanstiegen

Elf Probanden wiesen im Jahr 2017 höhere PFOS-Blutkonzentrationen auf als im Erstuntersuchungsjahr 2006 bzw. 2008. Fünf von ihnen gehörten dem Angler-Kollektiv an, sechs dem Arnsberger-Kollektiv, davon waren zwei Männer, drei Mütter und ein Kind. Vier Probanden (drei Angler und eine Mutter) zeigten schon in den vorherigen Untersuchungen einen Konzentrationsanstieg, der 2017 schon wieder rückläufig ist, aber noch oberhalb der PFOS-Konzentration der Erstuntersuchung liegt. Diejenigen Probanden, deren PFOS-Konzentrationen erst im Zeitraum seit der jeweiligen letzten Untersuchung angestiegen war, wurden anhand der in Fragebögen und Interviews getätigten Angaben näher betrachtet und dabei explorativ auf mutmaßliche Ursachen des PFOS-Anstiegs untersucht. Dabei wurde besonders auf den Verzehr von Fisch aus den ehemals belasteten Gewässern sowie von Wildschweinleber geachtet, da in beiden erhöhte PFOS-Gehalte beobachtet wurden (LANUV, 2011). Ein Verzehr von Wildschweinleber war von zwei Probanden, einem Mann und einer Mutter, angegeben worden. Bei diesen wurden hohe Anstiege der PFOS-Konzentration von 16,6 µg/l (PFOS-Konzentration 2017: 32 µg/l) beim Mann und von 6,7 µg/l (PFOS-Konzentration 2017: 9 µg/l) bei der Mutter nachgewiesen. Der Verzehr von Fisch aus der Umgebung wurde von drei Anglern angegeben worden. Bei den übrigen Probanden ergaben sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich der betrachteten Erklärungsansätze.

4.3.3 Korrelationen / Regressionsanalysen

Zur Überprüfung des Zusammenhangs der PFOA- und PFOS-Konzentration mit möglichen Einflussvariablen wurde der Spearman'sche Korrelationskoeffizient r_s berechnet. Wie bereits in vorherigen Studien war die PFOA-Belastung signifikant positiv mit dem Lebensalter korreliert in den Untergruppen der Männer ($r_s = 0,50$, $p < 0,0001$), Mütter ($r_s = 0,24$, $p = 0,04$) und Angler ($r_s = 0,36$, $p = 0,04$). Bei den Jugendlichen wurde dieser Zusammenhang aufgrund der geringen Altersspanne von nur einem Jahr nicht beobachtet. Wie schon in Kapitel 4.3.1 beschrieben, waren

die männlichen Probanden (Männer und Angler) im Mittel höher belastet als die Mütter und die Jugendlichen. In der Gruppe der Jugendlichen ist kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet worden. Bei den Anglern zeigte sich eine inverse Korrelation mit dem BMI ($r_s = -0,38$, $p = 0,04$). Die absolute PFOA-Reduktionsrate war in allen Untergruppen positiv mit der PFOA-Ausgangskonzentration korreliert ($r_s > 0,9$, $p < 0,05$), ein Zusammenhang mit dem Alter oder Geschlecht wurde nicht beobachtet.

Die durchgeführten Regressionsanalysen (Tabelle 12) ergaben im Arnsberger Kollektiv eine signifikante positive Assoziation des Lebensalters mit der PFOA-Konzentration sowie eine signifikante negative Assoziation des weiblichen Geschlechts mit der PFOA-Belastung. In der Untergruppe der Männer sowie der Mütter ergaben sich ebenfalls signifikant positive Assoziationen des Lebensalters mit der PFOA-Belastung. Für die Untergruppe der Jugendlichen konnte kein signifikantes Modell erstellt werden. In der Untergruppe der Angler konnte eine positive Assoziation mit dem Lebensalter und eine negative Assoziation mit dem BMI beobachtet werden.

Tabelle 12: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die abhängige Variable PFOA im Blutplasma (log10-transformiert), Arnsberger und Angler Kollektiv

| | Modell | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
|-----------------------|---------------------------------------|---|-------------------|---------------------------|---------|------|
| Arnsberger (N=178) | p= <0,001, R ² =0,34 | Intercept | 0,28 | 0 | 0,0001 | |
| | | Alter | 0,007 | 0,45 | <0,001 | |
| | | weibl. Geschlecht | -0,16 | -0,26 | <0,0001 | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | | BMI | | | | 0,11 |
| Angler (N=31) | p=0,007, R ² =0,29 | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
| | | Intercept | 1,6 | 0 | 0,03 | |
| | | Alter | 0,008 | 0,40 | 0,02 | |
| | | BMI | -0,06 | -0,34 | 0,04 | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | | Fischkonsum aus Möhnesee | | | | 0,57 |

Die PFOS-Konzentration war signifikant positiv korreliert mit dem Lebensalter bei den Männern ($r_s = 0,29$, $p = 0,03$) und Anglern ($r_s = 0,45$, $p = 0,008$). Bei den Müttern und den Jugendlichen zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die Männer zeigten im Mittel eine stärkere PFOS-Körperlast als die Mütter und die Jugendlichen. Die Angler wurden aufgrund der hohen Ausgangsbelastung und des

weiterhin fortgeführten Fischkonsums nicht zur Untersuchung eines geschlechtsspezifischen Unterschiedes im Vergleich zu Probanden des Arnsberger Kollektivs herangezogen. Zudem besteht die Gruppe der Angler nur aus männlichen Probanden, sodass eine Untersuchung innerhalb dieser Untergruppe entfällt. Die Angler, die noch regelmäßig Fisch aus dem Mönchensee konsumierten (N=22), waren mit einer mittleren PFOS-Konzentration von 55,6 µg/l höher belastet als die Angler, die angaben, keinen Fisch aus lokalem Gewässer zu verzehren (N=11, 17,1 µg PFOS/l). Der Verzehr von Fisch aus lokalem Gewässer bei Anglern war jedoch nicht statistisch signifikant mit der PFOS-Belastung korreliert ($r_s > 0$, $p = 0,5$). Die absolute PFOS-Reduktionsrate war in allen Untergruppen positiv mit der PFOS-Ausgangskonzentration korreliert ($r_s > 0$, $p < 0,001$). Die durchgeführten Regressionsanalysen (Tabelle 13) ergaben im Arnsberger Kollektiv eine signifikante positive Assoziation mit dem Lebensalter und eine signifikante negative Assoziation mit weiblichem Geschlecht und der PFOS-Belastung. In der Untergruppe der Männer sowie der Mütter ergaben sich ebenfalls signifikant positive Assoziationen des Lebensalters mit der PFOS-Belastung. Für die Untergruppe der Jugendlichen konnte kein signifikantes Modell erstellt werden. In der Untergruppe der Angler konnte eine positive Assoziation mit dem Lebensalter beobachtet werden.

Tabelle 13: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die abhängige Variable PFOS im Blutplasma (log10-transformiert), Arnsberger und Angler Kollektiv

| | Modell | unabhängige Variable | Parameterschätze r | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|------------------------------|--------|------|
| Arns- Berger (N= 178) | p= <0,001, R ² =0,20 | Intercept | 1,37 | 0 | 0,003 | |
| | | Alter | 0,005 | 0,35 | <0,001 | |
| | | weibl. Geschlecht | -1,3 | -0,21 | 0,002 | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | | BMI | | | | 0,29 |
| Angler (N= 31) | p= 0,008, R ² =0,21 | unabhängige Variable | Parameterschätze r | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
| | | Intercept | 0,04 | 0 | 0,9 | |
| | | Alter | 0,02 | 0,45 | 0,008 | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | | BMI | | | | 0,18 |
| | | Fischkonsum aus Mönchensee | | | | 0,50 |

4.3.4 PFBS, PFHxS, PFHxA, PFPA und PFNA

PFHxA und PFPA wurde in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen. PFBS ist in nur zwei Blutproben von Anglern in geringer Konzentration nachgewiesen worden (0,14 und 0,17 µg/l). Die Tabellen 14 und 15 zeigen die statistischen Lage- und Streuungsmaße von PFHxS und PFNA, auch bei diesen sind nur geringe Konzentrationen nachgewiesen worden. Für diese perfluorierten Verbindungen gibt es keine HBM-Werte.

Tabelle 14: PFHxS-Konzentrationen im Blutplasma. Statistische Lage- und Streuungsmaße.

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N < LOQ (0,1 µg/l) | 0 | 3 | 0 | 0 |
| PFHxS [µg/l] | | | | |
| arithmetischer Mittelwert | 1,5 | 0,6 | 0,5 | 2,1 |
| Standardabweichung | 0,7 | 0,4 | 0,2 | 0,8 |
| Minimum | 0,4 | < LOQ | 0,2 | 0,5 |
| 10. Perzentil | 0,7 | 0,2 | 0,2 | 1,2 |
| 25. Perzentil | 1,0 | 0,3 | 0,3 | 1,5 |
| 50. Perzentil | 1,4 | 0,5 | 0,4 | 1,9 |
| 75. Perzentil | 2,0 | 0,7 | 0,6 | 2,6 |
| 90. Perzentil | 2,5 | 0,9 | 0,7 | 3,2 |
| 95. Perzentil | 2,8 | 1,2 | 0,8 | 3,7 |
| Maximum | 4,0 | 2,4 | 1,5 | 4,5 |
| geometrischer Mittelwert (GM) | 1,4 | 0,5 | 0,4 | 1,9 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 1,2 | 0,4 | 0,4 | 1,7 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 1,6 | 0,5 | 0,5 | 2,3 |

Tabelle 15: PFNA-Konzentrationen im Blutplasma. Statistische Lage- und Streuungsmaße.

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|---------------------------|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N < LOQ (0,3 µg/l) | 8 | 30 | 26 | 2 |
| PFNA [µg/l] | | | | |
| arithmetischer Mittelwert | 0,6 | 0,4 | 0,3 | 0,8 |
| Standardabweichung | 0,5 | 0,2 | 0,2 | 0,6 |
| Minimum | < LOQ | < LOQ | < LOQ | < LOQ |
| 10. Perzentil | < LOQ | < LOQ | < LOQ | 0,4 |
| 25. Perzentil | 0,3 | < LOQ | < LOQ | 0,5 |

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| 50. Perzentil | 0,5 | 0,4 | < LOQ | 0,7 |
| 75. Perzentil | 0,7 | 0,5 | 0,4 | 0,9 |
| 90. Perzentil | 1,2 | 0,6 | 0,6 | 1,3 |
| 95. Perzentil | 1,9 | 0,7 | 0,7 | 2,3 |
| Maximum | 3,3 | 1,5 | 0,9 | 3,2 |
| geometrischer Mittelwert (GM) | 0,5 | < LOQ | < LOQ | 0,7 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 0,4 | < LOQ | < LOQ | 0,5 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 0,6 | 0,3 | < LOQ | 0,8 |

4.4 Klinisch-chemische Messgrößen

4.4.1 Lipidstoffwechsel

Die Tabellen 16 bis 18 zeigen die statistischen Lage- und Streuungsmaße der untersuchten klinisch-chemischen Messgrößen des Lipidstoffwechsels sowie die Anzahl der Referenzwert-Abweichungen. Die in Tabelle 16 beschriebenen Gesamt-Cholesterin-Konzentrationen lagen im geometrischen Mittel bei 210 mg/dl (Männer), 216 mg/dl (Mütter), 160 mg/dl (Jugendliche) und 212 mg/dl (Angler). Der Referenzwert von 200 mg/dl wurde insgesamt von 112 Probanden (50,9 %) überschritten.

Tabelle 16: Gesamt-Cholesterin-Konzentration im Blutserum. Statistische Streu- und Lagemaße

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N > Referenzwert (200 mg/dl) | 39 | 48 | 4 | 21 |
| Gesamt-Cholesterin [mg/dl] | | | | |
| arithmetischer Mittelwert | 213,5 | 218,4 | 162 | 215,6 |
| Standardabweichung | 38,5 | 36,8 | 25,5 | 38,4 |
| Minimum | 106 | 142 | 102 | 141 |
| 10. Perzentil | 169 | 179 | 129 | 176 |
| 25. Perzentil | 189 | 191 | 146 | 192 |
| 50. Perzentil | 213 | 217 | 160 | 207 |
| 75. Perzentil | 239 | 240 | 181 | 230 |
| 90. Perzentil | 255 | 260 | 197 | 280 |
| Maximum | 318 | 329 | 219 | 307 |
| geometrischer Mittelwert (GM) | 209,9 | 215,5 | 160,0 | 212,4 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 199,7 | 207,5 | 152,9 | 199,7 |

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|---------------------------------------|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 220,6 | 223,7 | 167,4 | 225,9 |

Die LDL-Cholesterin-Konzentrationen (Tabelle 17) lagen im Mittel bei 127 mg/dl (Männer), 124 mg/dl (Mütter), 88 mg/dl (Jugendliche) und 133 mg/dl (Angler). Den Referenzwert von 150 mg/dl überschritten 40 der Probanden (13 Männer, 17 Mütter und 10 Angler).

Tabelle 17: LDL-Cholesterin-Konzentration im Blutserum. Statistische Streu- und Lagemaße

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N > Referenzwert [150 mg/dl] | 13 | 17 | 0 | 10 |
| LDL-Cholesterin [mg/dl] | | | | |
| arithmetischer Mittelwert | 130,5 | 128,0 | 91,5 | 136,6 |
| Standardabweichung | 31,5 | 32,5 | 23,8 | 32,3 |
| Minimum | 56 | 71 | 46 | 82 |
| 10. Perzentil | 94 | 86 | 55 | 104 |
| 25. Perzentil | 112 | 107 | 78 | 114 |
| 50. Perzentil | 130 | 125 | 92 | 132 |
| 75. Perzentil | 146 | 148 | 108 | 158 |
| 90. Perzentil | 170 | 168 | 120 | 168 |
| Maximum | 237 | 242 | 148 | 247 |
| geometrischer Mittelwert (GM) | 126,5 | 124,1 | 88,3 | 133,3 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 118,3 | 117,3 | 81,6 | 123,1 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 135,3 | 131,3 | 95,5 | 144,3 |

Die mittleren HDL-Cholesterin-Konzentrationen lagen bei 51 mg/dl (Männer), 66 mg/dl (Mütter), 54 mg/dl (Jugendliche) und 51 mg/dl (Angler). Der Referenzwert ist geschlechtsabhängig und liegt für Männer bei 35 mg/dl, für Frauen bei 45 mg/dl. Unterschritten wurde dieser von 2 Männern, 3 Müttern, 5 Jugendlichen und 2 Anglern (Tabelle 18).

Tabelle 18: HDL-Cholesterin-Konzentration im Blutserum. Statistische Streu- und Lagemaße

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N < Referenzwert (♂: >35, ♀: >45 mg/dl) | 2 | 3 | 5 | 2 |

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| HDL-Cholesterin [mg/dl] | | | | |
| arithmetischer Mittelwert | 52,7 | 67,3 | 55,6 | 51,8 |
| Standardabweichung | 14,1 | 16,0 | 12,1 | 12,1 |
| Minimum | 32 | 34 | 31 | 33 |
| 10. Perzentil | 37 | 50 | 41 | 37 |
| 25. Perzentil | 41 | 56 | 47 | 46 |
| 50. Perzentil | 52 | 65 | 55 | 52 |
| 75. Perzentil | 59 | 76 | 66 | 55 |
| 90. Perzentil | 69 | 88 | 71 | 61 |
| Maximum | 101 | 128 | 85 | 96 |
| geometrischer Mittelwert (GM) | 51,0 | 65,5 | 54,3 | 50,6 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 47,8 | 62,2 | 50,9 | 46,9 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 54,5 | 69,1 | 57,8 | 54,7 |

4.4.1.1 Explorative Untersuchung einer Assoziation erhöhter PFOA-Konzentrationen mit erhöhten Cholesterin-Konzentrationen

Um eine mögliche Assoziation erhöhter PFOA-Konzentrationen mit erhöhten Cholesterin-Konzentrationen zu untersuchen, wurden zunächst orientierend die mittleren Gesamt- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen sowie die jeweiligen Referenzwertüberschreitungen aller Probanden den PFOA-Quartilen zugeordnet (Tabelle 19). Es ist zu beobachten, dass sowohl die Gesamt- als auch LDL-Cholesterin-Konzentrationen tendenziell in den dritten und vierten Quartilen gegenüber den ersten beiden Quartilen höher waren.

Tabelle 19: Cholesterinkonzentrationen im Blutserum zugeordnet zu PFOA-Quartilen

| PFOA ¹ | Anzahl (N) | Gesamt-Cholesterin | | LDL-Cholesterin | |
|-------------------|------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
| | | GM (95 %-KI) | N > Referenzwert | GM (95 %-KI) | N > Referenzwert |
| 1. Quartil | 55 | 186,2 (176, 196,9) | 21 | 106,6 (98,3, 115,7) | 5 |
| 2. Quartil | 55 | 189,6 (178,8, 201) | 23 | 110,7 (101,3, 120,9) | 10 |
| 3. Quartil | 55 | 215,7 (204,8, 227,2) | 37 | 125,9 (117, 135,4) | 13 |
| 4. Quartil | 55 | 207,1 (196,6, 218,1) | 31 | 124,1 (115,9, 132,9) | 12 |

¹PFOA: 1.Quartil: 0,2-2,12 µg/l, 2. Quartil: 2,13-3,05 µg/l, 3. Quartil: 3,06-5,87 µg/l, 4.Quartil: 5,88-18,3 µg/l

Da sich die Kollektivuntergruppen hinsichtlich des Alters, Geschlechts und der PFOA-Belastung unterscheiden, wurden diese zudem einzeln untersucht. Die Untergruppe der Jugendlichen wurde aufgrund der geringen Anzahl an Referenzwertüberschreitungen nicht untersucht. Zehn der untersuchten Arnsberger Männer, eine Mutter und sechs Angler wurden aufgrund einer bestehenden

lipidsenkenden Therapie ausgeschlossen. Die bei den Männern und Anglern gemessenen Cholesterinkonzentrationen ließen keine klare Tendenz im Hinblick auf die Quartileinteilungen erkennen, während die bei den Müttern gemessenen Konzentrationen im dritten und vierten PFOA-Quartil höher waren und die Mütter somit tendenziell bei höheren PFOA-Konzentrationen auch höhere Gesamt- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen aufwiesen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Cholesterinkonzentrationen im Blutserum zugeordnet zu PFOA-Quartilen. Untergruppen

| | N | Gesamt-Cholesterin | | LDL-Cholesterin | |
|--|----|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | | GM (95 % KI) | N > Referenzwert | GM (95 % KI) | N > Referenzwert |
| Männer | | | | | |
| 1. Quartil: 1,06-3,58 µg/l | 12 | 223,0 (196,7, 252,9) | 9 | 138,5 (115,4, 166,2) | 5 |
| 2. Quartil: 3,59-6,32 µg/l | 13 | 222,0 (202,2, 243,9) | 11 | 134,4 (120,0, 150,5) | 3 |
| 3. Quartil: 6,33-8,47 µg/l | 11 | 212,9 (197,4, 229,6) | 8 | 135,4 (122,3, 149,9) | 3 |
| 4. Quartil: 8,48-18,31 µg/l | 13 | 211,3 (189,5, 235,6) | 6 | 127,6 (114,6, 142,2) | 2 |
| Mütter | | | | | |
| 1. Quartil: 0,19-1,84 µg/l | 19 | 209,4 (194,7, 225,2) | 11 | 120,9 (110,3, 132,6) | 2 |
| 2. Quartil: 1,85-2,81 µg/l | 19 | 209,4 (194,7, 225,2) | 11 | 115,2 (101,0, 131,4) | 3 |
| 3. Quartil: 2,82-4,55 µg/l | 19 | 219,0 (202,2, 237,2) | 12 | 126,8 (112,1, 143,4) | 7 |
| 4. Quartil: 4,56-11,5 µg/l | 19 | 229,5 (210,1, 250,8) | 14 | 136,5 (121,0, 154,1) | 5 |
| Angler | | | | | |
| 1. Quartil: 0,76 - 2,21 µg/l | 6 | 193,0 (161,9, 230,1) | 3 | 121,4 (95,8, 153,7) | 1 |
| 2. Quartil: 2,22- 4,23 µg/l | 8 | 227,3 (199, 259,6) | 6 | 146,0 (114,2, 186,8) | 4 |
| 3. Quartil: 4,24-5,80µg/l | 6 | 230,9 (200,2, 266,2) | 6 | 146,5 (128,2, 167,4) | 2 |
| 4. Quartil: 5,81-15,31 µg/l | 7 | 213,5 (172,1, 264,9) | 3 | 129,7 (106,2, 158,4) | 2 |

In einem weiteren Schritt wurden Regressionsanalysen durchgeführt, bei denen die Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin-Konzentration die abhängige Variable darstellte, als unabhängige Variablen wurden PFOA-Konzentration, Alter und BMI eingesetzt. Die durchgeführten Regressionsanalysen führten jedoch zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis.

4.4.2 Schilddrüsenhormone

Die Tabellen 21 bis 23 zeigen die statistischen Lage- und Streuungsmaße der analysierten Schilddrüsenhormone. Die TSH-Konzentration (Tabelle 21) lag im Mittel bei 1,1 mIU/l (Männer), 1,2 mIU/l (Mütter), 1,7 mIU/l (Jugendliche) und 1,3 mIU/l (Angler). Der Referenzbereich von 0,35 bis 3,5 mIU/l wurde von 5 Müttern unterschritten und von 5 Müttern, 4 Kindern und einem Angler überschritten. Insgesamt gab es also 15 Referenzwertabweichungen.

Tabelle 21: TSH-Konzentration im Blutserum. Statistische Lage- und Streuungsmaße

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N </> Referenzbereich (0,35 – 3,5 mIU/l) | 0 | 10 | 4 | 1 |
| TSH [mIU/l] | | | | |
| arithmetischer Mittelwert | 1,3 | 1,6 | 1,9 | 1,5 |
| Standardabweichung | 0,6 | 1,2 | 0,9 | 0,8 |
| Minimum | 0,4 | 0,02 | 0,6 | 0,6 |
| 10. Perzentil | 0,5 | 0,5 | 0,9 | 0,7 |
| 25. Perzentil | 0,7 | 1,0 | 1,2 | 1,0 |
| 50. Perzentil | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 1,3 |
| 75. Perzentil | 1,7 | 2,0 | 2,3 | 1,6 |
| 90. Perzentil | 2,3 | 2,8 | 3,0 | 2,3 |
| Maximum | 2,5 | 8,6 | 4,6 | 4,8 |
| geometrischer Mittelwert (GM) | 1,1 | 1,2 | 1,7 | 1,3 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 1,0 | 1,0 | 1,5 | 1,1 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 1,3 | 1,5 | 2,0 | 1,6 |

Das fT3 (Tabelle 22) lag im Mittel in Konzentrationen von 5,1 pmol/l (Männer), 5,0 pmol/l (Mütter), 6,0 pmol/l (Jugendliche) und 5,1 pmol/l (Angler) vor. Abweichungen vom Referenzbereich, der von 3,6 bis 6,3 pmol/l reicht, wurden bei 22 der Probanden beobachtet, es handelte sich bei allen Abweichungen um Überschreitungen des Referenzbereiches. Betroffen waren 16 Jugendliche, 4 Mütter und jeweils ein Mann und Angler.

Tabelle 22: fT3-Konzentration im Blutserum. Statistische Lage- und Streuungsmaße

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N </> Referenzbereich (3,6 – 6,3 pmol/l) | 1 | 4 | 16 | 1 |

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| fT3 [pmol/l] | | | | |
| arithmetischer Mittelwert | 5,1 | 5,1 | 6,0 | 5,2 |
| Standardabweichung | 0,5 | 0,7 | 0,8 | 0,6 |
| Minimum | 4,2 | 3,8 | 4,5 | 4,1 |
| 10. Perzentil | 4,4 | 4,3 | 5,1 | 4,4 |
| 25. Perzentil | 4,8 | 4,7 | 5,4 | 4,8 |
| 50. Perzentil | 5,1 | 5,0 | 5,9 | 5,2 |
| 75. Perzentil | 5,4 | 5,3 | 6,5 | 5,5 |
| 90. Perzentil | 5,8 | 6,0 | 7,3 | 6,0 |
| Maximum | 6,5 | 7,7 | 8,4 | 6,4 |
| geometrischer Mittelwert (GM) | 5,1 | 5,0 | 6,0 | 5,1 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 4,9 | 4,9 | 5,7 | 4,9 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 5,2 | 5,2 | 6,2 | 5,3 |

Bei fT4 (Tabelle 23) gab es zwei Referenzbereichsunterschreitungen (eine Mutter und ein Angler). Die mittleren Konzentrationen lagen bei 8,6 ng/l (Männer), 8,3 ng/l (Mütter sowie Jugendliche) und 8,0 ng/l (Angler).

Tabelle 23: fT4-Konzentration im Blutserum. Statistische Lage- und Streuungsmaße

| | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv |
|--|----------------------|--------|-------------|------------------|
| | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler |
| Anzahl (N) | 59 | 77 | 51 | 33 |
| N > Referenzbereich (6 – 14 ng/l) | 0 | 1 | 0 | 1 |
| fT4 [ng/l] | | | | |
| arithmetischer Mittelwert | 8,7 | 8,5 | 8,4 | 8,0 |
| Standardabweichung | 1,3 | 1,7 | 1,2 | 1,2 |
| Minimum | 6 | 5 | 6 | 5 |
| 10. Perzentil | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 25. Perzentil | 8 | 7 | 8 | 7 |
| 50. Perzentil | 9 | 8 | 8 | 8 |
| 75. Perzentil | 9 | 9 | 9 | 9 |
| 90. Perzentil | 11 | 11 | 10 | 10 |
| Maximum | 12 | 14 | 12 | 11 |
| geometrischer Mittelwert (GM) | 8,6 | 8,3 | 8,3 | 8,0 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 8,3 | 8,0 | 7,9 | 7,6 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 8,9 | 8,7 | 8,9 | 8,5 |

4.5 Untersuchung der Antikörperantwort nach Influenza-Impfung

4.5.1 Eigenschaften des Impf-Kollektivs

Das im Hinblick auf eine mögliche Assoziation erhöhter PFOA-Konzentrationen mit erniedrigter Antikörper-Antwort auf die Influenza-Schutzimpfung untersuchte Kollektiv bestand aus 73 Probanden des Kollektivs der HBM-Follow-Up-Studie 2017, die das Angebot der Antikörper-Analysen mit Durchführung einer Impfung gegen Influenza wahrnahmen. Es erfolgte demnach keine kontrollierte Auswahl des im weiteren Verlauf dieser Arbeit als Impf-Kollektiv bezeichneten Kollektivs, sondern es lag eine willkürliche Stichprobe durch Selbstselektion vor. Es erfolgte neben der Betrachtung des gesamten Impf-Kollektivs auch die der einzelnen Kollektivuntergruppen, da sich diese hinsichtlich des Alters, Geschlechts und der Höhe der Belastung mit PFOA und PFOS unterschieden. Von den 73 Probanden waren 25 Männer, 26 Mütter und 11 Jugendliche (davon 4 männlich, 7 weiblich) und 11 männliche Angler.

In Tabelle 24 werden ausgewählte Eigenschaften des Impfkollektivs dargestellt. Der geometrische Mittelwert der PFOA-Konzentration des gesamten Impfkollektivs lag bei 3,48 µg/l (95 %-KI: 2,95, 4,11), der der PFOS-Konzentration bei 3,09 µg/l (95 %-KI: 2,42, 3,93). Es ist eine Tendenz höherer PFOA- und PFOS-Konzentrationen bei Probanden männlichen Geschlechts sowie bei Probanden höheren Alters (über 50 Jahre) erkennbar. Daten zu vorherigen Impfungen lagen von 46 Probanden vor. Vier Probanden sind im Vorjahr (2016) schon gegen Influenza geimpft worden, 13 (inkl. der vier im Vorjahr Geimpften) Probanden haben in der Zeitspanne von 1976 bis 2016 schon ein oder mehrere Influenza-Impfungen erhalten, 33 Probanden sind im Vorfeld noch nicht gegen Influenza geimpft worden. Von 27 Probanden lagen keine Informationen zu früheren Impfungen vor.

Tabelle 24: Eigenschaften des Impfkollektivs

| | Anzahl (N) | Alter [Jahre] (ø (95 %-KI)) | PFOA [µg/l] (GM (95 %-KI)) | PFOS [µg/l] (GM (95 %-KI)) |
|-------------|------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Gesamt | 73 | 49,0 (45,0, 53,0) | 3,5 (3,0, 4,1) | 3,1 (2,4, 3,9) |
| Männer | 25 | 59,8 (54,3, 65,3) | 5,3 (4,1, 6,9) | 3,6 (2,7, 4,8) |
| Mütter | 26 | 47,7 (46,2, 49,2) | 2,8 (2,2, 3,6) | 1,8 (1,5, 2,1) |
| Jugendliche | 11 | 16,9 (16,7, 17,1) | 2,2 (2,0, 2,4) | 1,7 (1,3, 2,2) |
| Angler | 11 | 59,5 (51,3, 67,8) | 3,5 (1,9, 6,4) | 14,9 (5,9, 37,5) |
| Geschlecht | | | | |
| männlich | 40 | 55,4 (49,8, 61,1) | 4,4 (3,4, 5,5) | 4,9 (3,4, 7,1) |
| weiblich | 33 | 41,2 (36,5, 45,9) | 2,7 (2,2, 3,3) | 1,8 (1,5, 2,1) |

| | Anzahl (N) | Alter [Jahre] (ø (95 %-KI)) | PFOA [$\mu\text{g/l}$] (GM (95 %-KI)) | PFOS [$\mu\text{g/l}$] (GM (95 %-KI)) |
|--|------------|--------------------------------|--|--|
| Alter | | | | |
| < 50 Jahre | 35 | 35,9 (31,2, 40,6) | 2,6 (2,2, 3,1) | 1,9 (1,6, 2,2) |
| \geq 50 Jahre | 38 | 61,0 (57,8, 64,3) | 4,6 (3,5, 6,0) | 5,0 (3,3, 7,5) |
| vorherige Impfungen gegen Influenza | | | | |
| ja | 13 | 48,1 (35,8, 60,5) | 3,4 (1,9, 6,1) | 4,1 (1,4, 12,0) |
| nein | 33 | 46,0 (40,3, 51,7) | 3,2 (2,6, 4,0) | 2,6 (1,9, 3,5) |
| keine Angabe | 27 | 53,0 (46,3, 59,8) | 3,9 (2,9, 5,3) | 3,4 (2,4, 5,0) |
| PFOA ¹ | | | | |
| 1. Quartil | 19 | 40,6 (32,9, 48,4) | 1,5 (1,3, 1,8) | 2,2 (1,4, 3,3) |
| 2. Quartil | 18 | 38,8 (29,8, 47,8) | 2,5 (2,4, 2,6) | 2,2 (1,5, 3,2) |
| 3. Quartil | 17 | 53,8 (48,6, 59,1) | 4,7 (4,3, 5,1) | 3,6 (1,9, 6,7) |
| 4. Quartil | 19 | 62,6 (56,9, 68,3) | 8,4 (7,1, 9,9) | 5,4 (3,4, 8,7) |
| PFOS ² | | | | |
| 1. Quartil | 18 | 39,1 (31,9, 46,3) | 2,1 (1,6, 2,7) | 1,2 (1,1, 1,3) |
| 2. Quartil | 18 | 42,7 (34,5, 50,9) | 3,0 (2,3, 3,9) | 2,0 (1,9, 2,2) |
| 3. Quartil | 19 | 51,0 (42,8, 59,3) | 4,4 (3,4, 5,7) | 3,1 (2,9, 3,3) |
| 4. Quartil | 18 | 63,0 (57,5, 68,5) | 5,4 (3,6, 7,9) | 12,6 (7,4, 21,6) |

¹ PFOA: 1. Quartil: 0,49-2,20 $\mu\text{g/l}$; 2. Quartil: 2,21-2,88 $\mu\text{g/l}$; 3. Quartil: 2,89-5,94 $\mu\text{g/l}$; 4. Quartil: 5,95-18,31 $\mu\text{g/l}$

² PFOS: 1.Quartil.: 0,72-1,54 $\mu\text{g/l}$; 2. Quartil: 1,55-2,54 $\mu\text{g/l}$; 3. Quartil: 2,55-4,14 $\mu\text{g/l}$; 4. Quartil: 4,15-164,73 $\mu\text{g/l}$

Bei Betrachtung der schon vor der Impfung bestehenden HHT-Titer (Tabelle 25) fällt auf, dass die Probanden höhere geometrische Mittelwerte bei den HHT-Titern gegen B(Yamagata) aufwiesen als gegen die anderen Antigene. Vor der Impfung bestanden bei Probanden, die schon zuvor eine Impfung gegen Influenza erhalten hatten, im Mittel höhere HHT-Titer gegen B(Victoria) und A(H3N3). Gegen A(H1N1) und B(Yamagata) hatten Probanden ohne vorherige Impfungen im Mittel höhere HHT-Titer. Eine Zuordnung der HHT-Titer vor Impfung zu den PFOA- und PFOS-Quartilen lässt keinen richtungsweisenden Trend erkennen.

Tabelle 25: HHT-Titer vor der Impfung

| | HHT-Titer vor Impfung (GM (95 %-KI)) | | | |
|-------------------|--------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| | A/H1N1 | A/H3N2 | B/Yamagata | B/Victoria |
| Gesamt | 21,2 (15,0, 29,9) | 21,8 (15,0, 31,6) | 95,8 (76,1, 120,6) | 22,4 (16,5, 30,5) |
| Männer | 17,4 (9,1, 33,2) | 16,9 (9,4, 30,6) | 71,6 (47,5, 107,9) | 23,0 (13,5, 39,0) |
| Mütter | 19,0 (10,1, 35,7) | 14,9 (8,3, 26,7) | 155,8 (104,5, 232,3) | 24,1 (13,6, 42,8) |
| Jugendliche | 33,1 (12,4, 88,1) | 37,6 (9,6, 148,2) | 62,2 (30,9, 125,1) | 10,7 (5,6, 20,2) |
| Angler | 27,4 (12,8, 58,7) | 54,8 (20,0, 150,0) | 90,7 (75,2, 109,6) | 37,6 (15,7, 89,6) |
| Geschlecht | | | | |
| männlich | 20,4 (12,9, 32,2) | 25,1 (15,4, 40,7) | 74,6 (55,5, 100,4) | 25,1 (16,8, 37,4) |
| weiblich | 22,2 (12,8, 38,6) | 18,4 (10,1, 33,6) | 129,7 (91,4, 184,1) | 19,6 (11,9, 32,2) |
| Alter | | | | |
| < 50 Jahre | 21,6 (13,5, 34,6) | 18,9 (11,1, 32,3) | 93,3 (69,7, 125,0) | 13,6 (9,1, 20,3) |

| | HHT-Titer vor Impfung (GM (95 %-KI)) | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | A/H1N1 | A/H3N2 | B/Yamagata | B/Victoria |
| ≥ 50 Jahre | 20,8 (12,2, 35,2) | 25,0 (14,6, 43,0) | 98,3 (68,0, 142,2) | 36,4 (23,9, 55,6) |
| vorherige Impfungen gegen Influenza | | | | |
| ja | 21,3 (9,2, 49,6) | 24,2 (7,2, 81,5) | 90,8 (57,5, 143,3) | 35,3 (14,3, 87,0) |
| nein | 26,9 (15,1, 47,9) | 23,0 (12,9, 4,8) | 103,5 (72,5, 147,8) | 19,6 (12,5, 30,7) |
| keine Angabe | 15,47 (9,33, 25,6) | 19,5 (11,0, 34,7) | 88,7 (58,6, 134,2) | 22,2 (13,1, 37,5) |
| PFOA ¹ | | | | |
| 1. Quartil | 13,9 (7,2, 26,7) | 14,9 (8,2, 27,3) | 99,6 (68,7, 144,2) | 24 (12,8, 45) |
| 2. Quartil | 20,8 (9,8, 44,1) | 17,8 (7,2, 43,9) | 100,8 (61, 166,4) | 12,6 (7,3, 21,7) |
| 3. Quartil | 47,1 (18,6, 119,4) | 28,8 (12,5, 66,7) | 106,4 (66,4, 170,7) | 31,3 (17,1, 57,3) |
| 4. Quartil | 15,9 (9,5, 26,6) | 28,3 (12,1, 65,9) | 74,1 (40,1, 136,7) | 27,2 (12,3, 60,3) |
| PFOS ² | | | | |
| 1. Quartil | 23,3 (10,5, 51,8) | 20,8 (10,0, 43,3) | 142,5 (88,5, 229,6) | 25,2 (12,8, 49,7) |
| 2. Quartil | 24,2 (9,4, 62,8) | 22,4 (9,6, 52,8) | 93,3 (51,3, 169,7) | 17,8 (9,0, 35,2) |
| 3. Quartil | 16,7 (9,0, 30,9) | 15,5 (7,7, 31,1) | 69,1 (41,7, 114,6) | 23,1 (12,1, 44,1) |
| 4. Quartil | 21,6 (12,4, 37,6) | 31,7 (13,1, 76,9) | 93,3 (70,6, 123,3) | 24,2 (12,9, 45,7) |

¹ PFOA: 1. Quartil: 0,49-2,20 µg/l; 2. Quartil: 2,21-2,88 µg/l; 3. Quartil: 2,89-5,94 µg/l; 4. Quartil: 5,95-18,31 µg/l

² PFOS: 1.Quartil.: 0,72-1,54 µg/l; 2. Quartil: 1,55-2,54 µg/l; 3. Quartil: 2,55-4,14 µg/l; 4. Quartil: 4,15-164,73 µg/l

4.5.2 Explorative Untersuchung einer Assoziation erhöhter PFOA-Konzentrationen mit erniedrigter Antikörperantwort

Eine rein deskriptive Darstellung der statistischen Lage- und Streuungsmaße der HHT-Titer gegen die vier analysierten Antigentypen jeweils vor und nach der Impfung ist detailliert im Anhang A3 dargestellt.

Zur explorativen Untersuchung der Antikörperantwort auf die Impfung wurden drei ausgewählte Parameter berücksichtigt: die Höhe des HHT-Titeranstiegs, zudem die Seroprotektionsrate und die Serokonversionsrate. Die Höhe des HHT-Titeranstiegs wurde aufgrund der im Hämagglutinationshemmtest verwendeten Verdünnungsreihe (1:10, 1:20, 1:40 [...] 1:20480) mithilfe des Quotienten $\left(\frac{\text{Titer nach Impfung}}{\text{Titer vor Impfung}}\right)$ bestimmt und für die Regressionsanalysen \log_{10} -transformiert. Die Verteilungen der so berechneten HHT-Titeranstiege sind in Form von QQ-Diagrammen im Anhang A4 dargestellt. Tabelle 26 zeigt das geometrische Mittel und die Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalls des HHT-Titeranstiegs gegen die vier untersuchten Antigene. Um mögliche Auffälligkeiten in verschiedenen Untergruppen aufzudecken, wurden die Berechnungen sowohl für alle Kollektivuntergruppen als auch getrennt nach Geschlecht, Alter, Impfstatus und PFOA- und PFOS-Quartilen durchgeführt. Generell waren gegen die zwei A-Linien sowie die B(Victoria)-Linie deutlich höhere Anstiege zu beobachten als gegen die

B(Yamagata-Linie). Gegen A(H1N1) zeigten Mütter und Jugendliche im Mittel eine stärkere Antikörperantwort als die Männer und Angler, dieser Trend war in schwächerer Form auch gegen die anderen Antigene zu beobachten. Weibliche Probanden wiesen tendenziell im Mittel höhere HHT-Titeranstiege gegen A(H1N1), A(H3N2) und B(Victoria) auf als männliche und jüngere Probanden (< 50 Jahren) wiesen tendenziell höhere HHT-Titeranstiege gegen alle Antigene auf als die älteren Probanden (≥ 50 Jahre). Bei Betrachtung der PFOA-Quartile fiel eine tendenziell höhere Antikörperantwort gegen die beiden A-Linien in den ersten und zweiten PFOA-Quartilen auf, bei PFOS war dies gegen A(H2N3) zu beobachten.

Tabelle 26: HHT-Titer-Anstieg nach Impfung

| | HHT-Titer-Anstieg (Quotient) (GM (95 %-KI)) | | | |
|--|---|-------------------|-----------------|------------------|
| | A(H1N1) | A(H3N2) | B(Yamagata) | B(Victoria) |
| Gesamt | 31,4 (19,5, 50,7) | 19,9 (13,1, 30,1) | 4,7 (3,5, 6,3) | 8,9 (6,3, 12,5) |
| Männer | 17,9 (7,8, 40,8) | 14,7 (7,0, 31,0) | 4,9 (2,6, 9,1) | 9,4 (5,1, 17,6) |
| Mütter | 44,1 (19,3, 100,4) | 35,6 (18,4, 69,0) | 4,3 (2,6, 7,3) | 12,6 (7,3, 21,8) |
| Jugendliche | 72,6 (15,5, 339,3) | 17,0 (4,9, 58,9) | 7,5 (3,7, 15,2) | 7,1 (2,4, 20,7) |
| Angler | 21,9 (6,8, 70,4) | 11,7 (3,4, 40,3) | 3,3 (2,0, 5,5) | 4,3 (1,8, 10,2) |
| Geschlecht | | | | |
| männlich | 21,1 (11,4, 39,2) | 13,5 (7,7, 23,5) | 4,6 (3,0, 7,1) | 7,2 (4,5, 11,5) |
| weiblich | 50,8 (24,0, 107,5) | 32,0 (17,3, 59,2) | 4,8 (3,1, 7,5) | 11,4 (6,9, 19,1) |
| Alter | | | | |
| < 50 Jahre | 59,3 (32,1, 109,5) | 29,1 (16,1, 52,3) | 6 (4,0, 8,9) | 12,9 (7,7, 21,8) |
| ≥ 50 Jahre | 16,9 (8,4, 34,1) | 13,8 (7,7, 24,8) | 3,7 (2,4, 5,8) | 6,2 (4,0, 9,4) |
| vorherige Impfungen gegen Influenza | | | | |
| Ja | 34,1 (7,5, 154,0) | 18,1 (4,1, 80,1) | 2,6 (1,2, 5,3) | 4,0 (2,0, 8,0) |
| Nein | 30,8 (15,2, 62,4) | 17,7 (9,5, 32,7) | 4,2 (2,7, 6,6) | 9,2 (5,6, 15,2) |
| keine Angabe | 31,2 (13,9, 69,9) | 24,1 (12,8, 45,6) | 6,9 (4,1, 11,4) | 11,8 (6,5, 21,4) |
| PFOA¹ | | | | |
| 1. Quartil | 74,0 (30,9, 177,5) | 37,0 (18,2, 75,3) | 6,0 (3,8, 9,4) | 7,7 (3,8, 15,7) |
| 2. Quartil | 40,3 (16,0, 101,5) | 21,8 (9,1, 52,0) | 5,7 (2,9, 11,0) | 16,0 (7,5, 34,1) |
| 3. Quartil | 12,5 (4,2, 37,0) | 14,2 (4,9, 40,7) | 2,9 (1,4, 5,8) | 6,5 (3,2, 13,3) |
| 4. Quartil | 23,9 (8,5, 67,3) | 13,3 (5,7, 31,3) | 4,8 (2,4, 9,6) | 7,7 (3,9, 15,1) |
| PFOS² | | | | |
| 1. Quartil | 40,3 (15,4, 105,3) | 25,4 (11,1, 58,1) | 4,3 (2,6, 7,1) | 8,0 (4,5, 14,3) |
| 2. Quartil | 32,0 (11,0, 92,7) | 26,4 (11,0, 63,3) | 6,6 (3,0, 14,4) | 13,7 (5,8, 32,3) |
| 3. Quartil | 49,6 (19,8, 124,4) | 19,2 (8,2, 45,1) | 5,6 (2,7, 11,4) | 9,6 (4,7, 19,6) |
| 4. Quartil | 14,8 (5,0, 43,7) | 12,2 (4,6, 32,2) | 3,1 (2,0, 4,8) | 5,9 (2,9, 11,7) |

¹ PFOA: 1. Quartil: 0,49-2,20 µg/l; 2. Quartil: 2,21-2,88 µg/l; 3. Quartil: 2,89-5,94 µg/l; 4. Quartil: 5,95-18,31 µg/l

² PFOS: 1.Quartil.: 0,72-1,54 µg/l; 2. Quartil: 1,55-2,54 µg/l; 3. Quartil: 2,55-4,14 µg/l; 4. Quartil: 4,15-164,73 µg/l

Tabelle 27 stellt die erreichten Raten der Seroprotektion dar. Gegen A(H1N1) wurde der als seroprotektiv definierte HHT-Titer von 40 von insgesamt 67 (91,2 %) der Probanden erreicht, vor Impfung waren schon 32 Probanden durch einen seroprotektiven Titer geschützt. Gegen A(H3N2) erreichten 69 (94,5 %) Probanden die Seroprotektion (vor der Impfung 28). Gegen B(Yamagata) erreichten alle 73 Probanden (100 %) die Seroprotektion, nahezu alle (N=68) Probanden zeigten dies allerdings auch schon vor der Impfung. Die Seroprotektion gegen B(Victoria) erreichten 67 (91,2 %) der Probanden (vor der Impfung 31).

Eine individuelle Betrachtung der Ergebnisse der Probanden unter Berücksichtigung und Verknüpfung aller vier analysierten Virustypen ist unerlässlich. Es gab keine Non-Responder (Probanden ohne jegliche Immunreaktion) und keine Probanden, die gegen keines der untersuchten Antigene die Seroprotektion erreichten. 14 Probanden (6 Männer, 2 Mütter, 3 Jugendliche und 3 Angler) erreichten gegen jeweils einen der untersuchten Virustypen keine Seroprotektion, bei einem Mann wurden gegen zwei Virustypen HHT-Titer unter 40 gemessen.

Tabelle 27: Seroprotektionsraten

| Seroprotektion | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler | Gesamt |
|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| A(H1N1) | 21 (84 %) | 25 (96,2 %) | 11 (100 %) | 10 (90,9 %) | 67 (91,2 %) |
| A(H3N2) | 22 (88 %) | 26 (100 %) | 11 (100 %) | 10 (90,9 %) | 69 (94,5 %) |
| B(Yamagata) | 25 (100 %) | 26 (100 %) | 11 (100 %) | 11 (100 %) | 73 (100 %) |
| B(Victoria) | 24 (96 %) | 25 (96,2 %) | 8 (72,7 %) | 10 (90,9 %) | 67 (91,2 %) |

Tabelle 28 zeigt, dass gegen A(H1N1) im dritten und vierten PFOA-Quartil sowie oberhalb des HBM-I-Wertes eine höhere Anzahl Probanden keine Seroprotektion erreichte. Gegen A(H3N2) und B(Victoria) war dieser Trend nicht zu beobachten. Für B(Yamagata) erfolgte aufgrund der 100 %-igen Seroprotektionsrate keine getrennte Beobachtung.

Tabelle 28: Seroprotektion in Abhängigkeit der PFOA-Quartile und HBM-I-Werte. Absolute Häufigkeiten.

| PFOA [$\mu\text{g/l}$] | Seroprotektion gegen | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------|------|-------|---------|------|-------|-------------|------|-------|
| | A(H1N1) | | | A(H3N2) | | | B(Victoria) | | |
| Absolute Häufigkeit | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe |
| 1. Quartil | 19 | 0 | 19 | 18 | 1 | 19 | 17 | 2 | 19 |
| 2. Quartil | 18 | 0 | 18 | 17 | 1 | 18 | 17 | 1 | 18 |
| 3. Quartil | 15 | 2 | 17 | 16 | 1 | 17 | 16 | 1 | 17 |

| PFOA [$\mu\text{g/l}$] | Seroprotektion gegen | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------|------|-------|---------|------|-------|-------------|------|-------|
| | A(H1N1) | | | A(H3N2) | | | B(Victoria) | | |
| 4. Quartil | 15 | 4 | 19 | 18 | 1 | 19 | 17 | 2 | 19 |
| Summe | 67 | 6 | 73 | 69 | 4 | 73 | 67 | 6 | 73 |
| Absolute Häufigkeit | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe |
| unterhalb HBM-I-Wert | 17 | 0 | 17 | 16 | 1 | 17 | 15 | 2 | 17 |
| oberhalb HBM-I-Wert | 50 | 6 | 56 | 53 | 3 | 56 | 52 | 4 | 56 |
| Summe | 67 | 6 | 73 | 69 | 4 | 73 | 67 | 6 | 73 |

Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse im Hinblick auf die Serokonversion. 57 (78 %) der teilnehmenden 73 Probanden erfüllten das Kriterium der Serokonversion gegenüber drei oder vier Antigenen, 13 (18 %) Probanden gegenüber einem oder zwei Antigenen und nur 3 (4 %) Probanden erreichten gegen keines der getesteten Antigene eine Serokonversion.

Tabelle 29: Erreichte absolute Serokonversionsraten

| Anzahl (N) | Arnsberger Kollektiv | | | Angler-Kollektiv | Gesamt |
|--|----------------------|--------|--------|------------------|--------|
| | Männer | Mütter | Kinder | Angler | |
| Gesamt | 25 | 26 | 11 | 11 | 73 |
| Serokonversion gegenüber Ausgangstiter bei allen Antigenen | 8 | 13 | 5 | 3 | 29 |
| Serokonversion gegenüber Ausgangstiter bei 3 Antigenen | 11 | 9 | 4 | 4 | 28 |
| Serokonversion gegenüber Ausgangstiter bei 2 Antigenen | 3 | 1 | 1 | 2 | 7 |
| Serokonversion gegenüber Ausgangstiter bei 1 Antigen | 2 | 2 | 0 | 2 | 6 |
| Serokonversion gegenüber Ausgangstiter bei keinem Antigen | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 |

Ein Trend höherer Anzahl nicht serokonvertierter Probanden in den höheren PFOA-Quartilen sowie oberhalb des HBM-I-Wertes war gegen A(H1N1) und beide B-Linien erkennbar (Tabelle 30).

Tabelle 30: Serokonversionszahlen in Abhängigkeit der PFOA-Quartile und HBM-I-Werte

| PFOA [$\mu\text{g/l}$] | Serokonversion gegen | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------|------|-------|---------|------|-------|-------------|------|-------|-------------|------|-------|
| | A(H1N1) | | | A(H3N2) | | | B(Yamagata) | | | B(Victoria) | | |
| Häufigkeit | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe |
| 1. Quartil | 18 | 1 | 19 | 17 | 2 | 19 | 16 | 3 | 19 | 14 | 5 | 19 |
| 2. Quartil | 17 | 1 | 18 | 14 | 4 | 18 | 12 | 6 | 18 | 15 | 3 | 18 |
| 3. Quartil | 12 | 5 | 17 | 12 | 5 | 17 | 6 | 11 | 17 | 9 | 8 | 17 |
| 4. Quartil | 15 | 4 | 19 | 15 | 4 | 19 | 10 | 9 | 19 | 12 | 7 | 19 |
| Summe | 62 | 11 | 73 | 58 | 15 | 73 | 44 | 29 | 73 | 50 | 23 | 73 |
| Häufigkeit | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe | ja | nein | Summe |
| unterhalb HBM-I-Wert | 16 | 1 | 17 | 15 | 2 | 17 | 14 | 3 | 17 | 12 | 5 | 17 |
| oberhalb HBM-I-Wert | 46 | 10 | 56 | 43 | 13 | 56 | 30 | 26 | 56 | 38 | 18 | 56 |
| Summe | 62 | 11 | 73 | 58 | 15 | 73 | 44 | 29 | 73 | 50 | 23 | 73 |

4.5.2.1 Bivariate Darstellungen/ Korrelationen

Die nachfolgenden Scatterplots (Abbildungen 5 bis 8) stellen grafisch die Verhältnisse der PFOA-Plasmakonzentrationen und der HHT-Titeranstiege (Quotient) zueinander dar. Die verschiedenen Symbole ermöglichen eine einzelne Betrachtung der Kollektivuntergruppen. Eingezeichnet ist jeweils die illustrativ zu verstehende Regressionsgerade für das gesamte Kollektiv. Der Zusammenhang wurde durch Berechnung des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten r_s überprüft.

Der HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1) und die PFOA-Plasmakonzentration waren für das gesamte Impfkollektiv signifikant negativ korreliert ($r_s = -0,24$, $p = 0,04$) (Abbildung 5). Bei einzelner Betrachtung der Untergruppen fand sich keine statistische signifikante Korrelation.

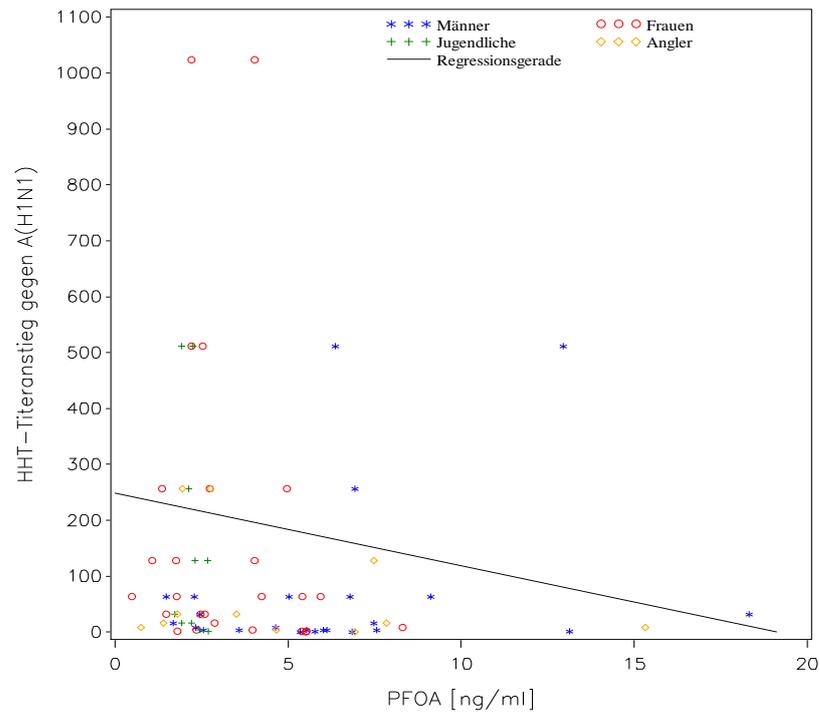


Abbildung 5: HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1) und PFOA-Konzentration. Scatterplot

Der HHT-Titeranstieg gegen A(H3N2) (Abbildung 6) war für das gesamte Impfkollektiv signifikant negativ mit der PFOA-Konzentration korreliert ($r_s = -0,24$, $p = 0,04$). Bei den Jugendlichen bestand eine hochsignifikante negative Korrelation ($r_s = -0,98$, $p < 0,0001$), in den anderen Untergruppen waren keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zu beobachten.

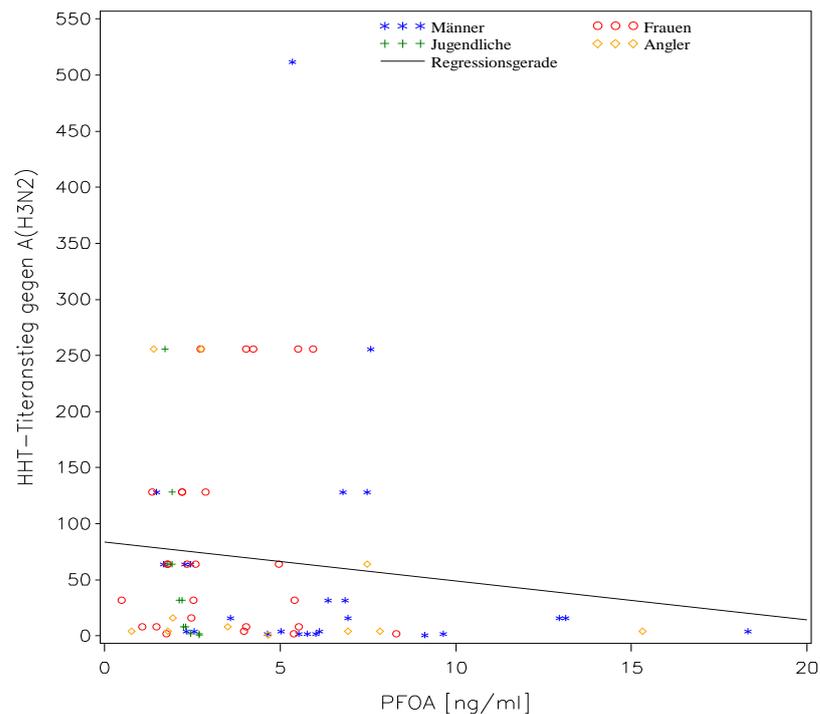


Abbildung 6: HHT-Titeranstieg gegen A(H3N2) und PFOA-Konzentration. Scatterplot

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der PFOA-Konzentration und dem HHT-Titeranstieg gegen B(Yamagata) (Abbildung 7). Für das gesamte Impfkollektiv zeigte sich jedoch ein tendenzieller Zusammenhang mit der Summe aller untersuchten PFAS ($r_s = -0,22$, $p = 0,07$).

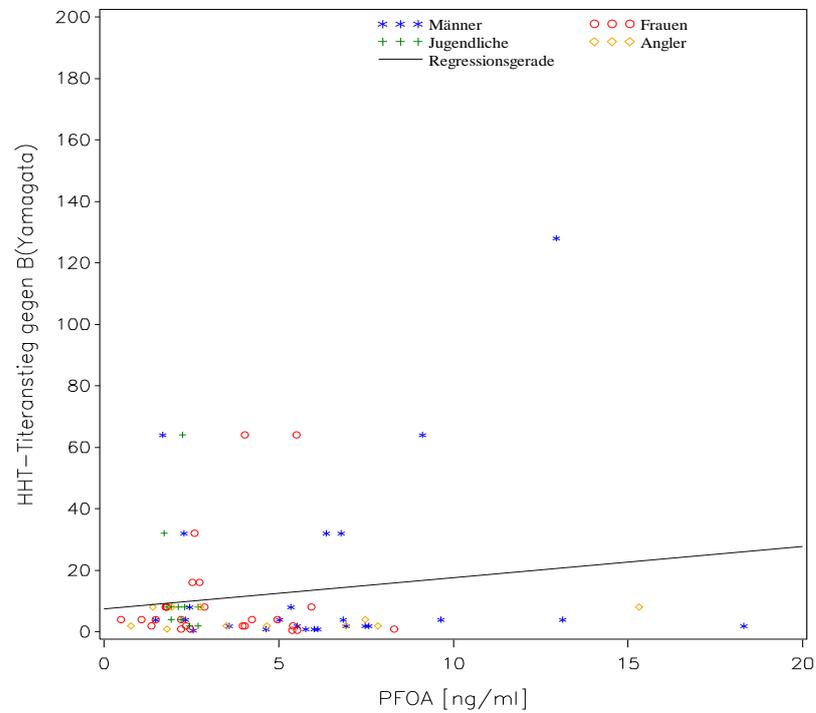


Abbildung 7: HHT-Titeranstieg gegen B(Yamagata) und PFOA-Konzentration. Scatterplot

Gegen B(Victoria) (Abbildung 8) zeigte sich weder im gesamten Impfkollektiv noch in den Untergruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg und der PFOA-Belastung. Die Summe aller gemessenen PFAS war für das gesamte Kollektiv jedoch tendenziell negativ korreliert ($r_s = -0,20$, $p = 0,09$).

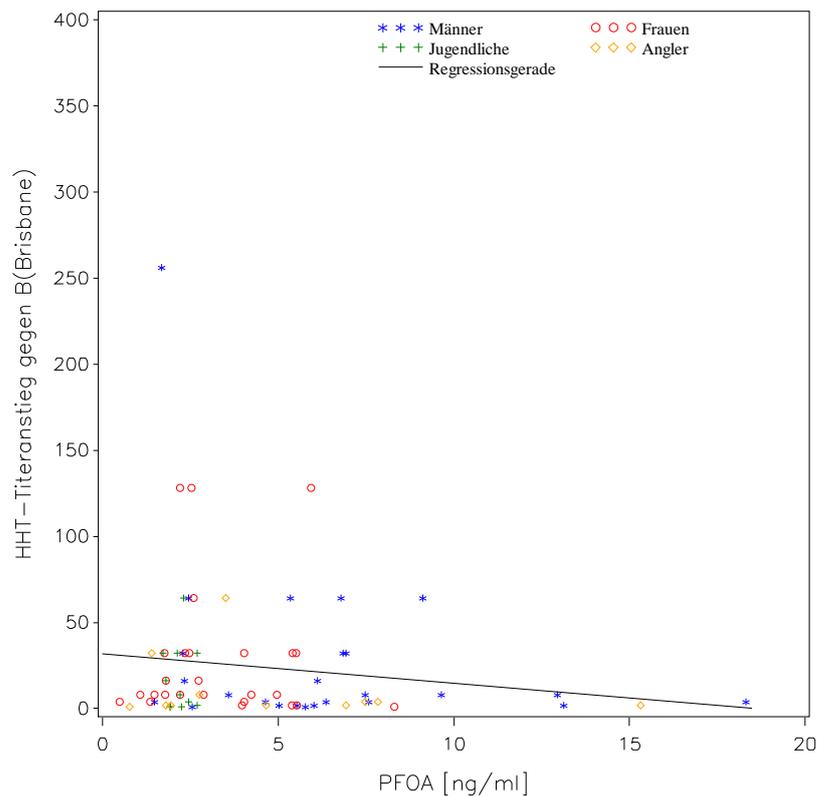


Abbildung 8: HHT-Titeranstieg gegen B(Victoria) und PFOA-Konzentration. Scatterplot

Im nächsten Schritt wurden zur Selektion der Variablen für die Regressionsmodelle weitere mögliche Einflussfaktoren durch Korrelationsanalysen ermittelt. Auch dabei wurde zunächst der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient r_s errechnet, um einen Zusammenhang zwischen den Variablen statistisch zu überprüfen.

Folgende Variablen sind hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit der Antikörperantwort von Interesse: PFOA-, PFOS- bzw. PFAS-Gesamtkonzentration, Lebensalter, Geschlecht, Abstand zwischen Impfung und Blutentnahme zur Antikörperanalyse (Range von 11-23 Tagen, 14 ± 3 Tage bei 92 % der Probanden), akute Erkrankungen zum Zeitpunkt der Impfung, BMI, Nikotinabusus und chronische Erkrankungen und/oder immunsupprimierende Medikation. Zu den Probanden mit chronischen, das Immunsystem betreffenden oder schwächenden Erkrankungen oder Einnahme von Immunsuppressiva zählten drei Patienten mit Diabetes mellitus, vier Probanden mit Neurodermitis, ein Proband mit Psoriasis vulgaris und ein Patient, der systemisch Glukokortikoide zu sich nahm. Zudem ist der bestehende HHT-Titer vor der Impfung von Interesse. Da dieser schon rein rechnerisch mit dem Anstieg zusammenhängt, wird auch der Impfstatus betrachtet.

Neben den Kollektivuntergruppen der Männer, Mütter, Jugendlichen und Angler wurden zudem noch die Probanden über bzw. unter 50 Jahren sowie mit seronegativen bzw. seropositiven HHT-Titern vor der Impfung in Untergruppen getrennt und einzeln untersucht. Die Tabellen 31 bis 34 geben einen detaillierten Überblick über alle berechneten Korrelationskoeffizienten

Im gesamten Impfkollektiv bestand zwischen dem A(H1N1)-HHT-Titeranstieg und PFOA-Belastung, Alter, chronischen Erkrankungen/Medikation und dem Titer vor Impfung eine negative Korrelation ($r_s < 0$, $p < 0,05$) sowie ein tendenzieller Zusammenhang mit der gesamten PFAS-Belastung und dem Geschlecht ($r_s < 0$, $p < 0,1$). In den Kollektivuntergruppen gab es (tendenzielle) Hinweise auf Zusammenhänge mit dem Alter (Mütter, Probanden über 50 Jahre, Probanden mit seronegativen sowie seropositiven HHT-Titern), Gesamt-PFAS (Angler), dem Abstand zwischen Impfung und Blutentnahme (Mütter), Impfstatus (Jugendliche, Probanden mit seropositiven Titern), chronischen Erkrankungen und Medikation (Männer, Mütter, Probanden über 50 Jahre, Probanden mit seropositivem HHT-Titer), akuten Erkrankungen (Jugendlichen), Nikotinabusus (Männer), Geschlecht (Probanden unter 50 Jahren) und dem HHT-Titer vor Impfung (alle Untergruppen außer Männer und Angler). Es gab keine Hinweise für Zusammenhänge mit der PFOS-Belastung und dem BMI.

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1) und möglichen Einflussvariablen. Dargestellt sind Spearman'sche Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl N.

| A(H1N1) | Gesamt | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler | über 50 Jahre | unter 50 Jahre | seronegativ | seropositiv |
|-------------|--------|--------|--------|-------------|--------|---------------|----------------|-------------|-------------|
| PFOA | -0,24 | 0,12 | -0,31 | -0,43 | -0,21 | -0,06 | -0,10 | -0,15 | -0,13 |
| | 0,04 | 0,58 | 0,12 | 0,19 | 0,53 | 0,74 | 0,57 | 0,44 | 0,42 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| PFOS | -0,12 | -0,17 | 0,12 | 0,26 | -0,44 | 0,05 | -0,05 | -0,15 | 0,07 |
| | 0,31 | 0,42 | 0,55 | 0,44 | 0,18 | 0,75 | 0,77 | 0,45 | 0,63 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| PFAS gesamt | -0,21 | 0,02 | -0,15 | 0,01 | -0,58 | 0,01 | 0,0001 | -0,14 | -0,04 |
| | 0,08 | 0,93 | 0,48 | 0,97 | 0,06 | 0,95 | 1,00 | 0,48 | 0,81 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| Alter | -0,36 | -0,32 | -0,41 | -0,01 | -0,31 | -0,36 | -0,05 | -0,46 | -0,31 |
| | 0,00 | 0,12 | 0,04 | 0,98 | 0,35 | 0,02 | 0,77 | 0,01 | 0,04 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| | -0,16 | 0,27 | -0,37 | -0,30 | -0,29 | -0,05 | -0,27 | -0,19 | -0,06 |
| | 0,19 | 0,19 | 0,06 | 0,37 | 0,38 | 0,78 | 0,12 | 0,31 | 0,70 |

| A(H1N1) | Gesamt | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler | über 50 Jahre | unter 50 Jahre | seronegativ | seropositiv |
|---------------------------------------|--------|--------|--------|-------------|--------|---------------|----------------|-------------|-------------|
| Abstand zw. Impfung und BE | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| Impfstatus | -0,08 | -0,03 | 0,32 | -0,65 | -0,40 | 0,03 | -0,19 | 0,30 | -0,30 |
| | 0,51 | 0,90 | 0,11 | 0,03 | 0,22 | 0,84 | 0,29 | 0,12 | 0,05 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| BMI | -0,10 | 0,09 | -0,05 | -0,42 | -0,11 | 0,11 | -0,22 | -0,04 | -0,03 |
| | 0,41 | 0,68 | 0,81 | 0,22 | 0,76 | 0,53 | 0,22 | 0,85 | 0,85 |
| | 70 | 25 | 25 | 10 | 10 | 36 | 34 | 28 | 42 |
| chronische Erkrankungen u. Medikation | -0,25 | -0,35 | -0,36 | 0,03 | -0,34 | -0,39 | 0,09 | -0,11 | -0,29 |
| | 0,03 | 0,08 | 0,07 | 0,92 | 0,31 | 0,01 | 0,59 | 0,55 | 0,06 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| akute Erkrankung vor Impfung | -0,04 | 0,14 | -0,12 | -0,58 | 0,35 | 0,16 | -0,25 | -0,02 | -0,05 |
| | 0,72 | 0,49 | 0,55 | 0,06 | 0,29 | 0,34 | 0,15 | 0,90 | 0,75 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| Nikotinabusus | 0,10 | 0,40 | -0,18 | -0,21 | 0,41 | 0,28 | -0,11 | 0,25 | 0,11 |
| | 0,38 | 0,05 | 0,37 | 0,53 | 0,21 | 0,09 | 0,53 | 0,19 | 0,48 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 29 | 44 |
| Geschlecht | 0,21 | . | . | 0,06 | . | -0,14 | 0,29 | 0,30 | 0,05 |
| | 0,08 | . | . | 0,86 | . | 0,41 | 0,09 | 0,11 | 0,75 |
| | 73 | . | . | 11 | . | 38 | 35 | 29 | 44 |
| Titer vor Impfung | -0,47 | -0,29 | -0,61 | -0,92 | -0,18 | -0,37 | -0,61 | . | -0,53 |
| | <,0001 | 0,16 | 0,0009 | <,0001 | 0,59 | 0,02 | <,0001 | . | 0,0002 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | . | 44 |

Für das gesamte Impfkollektiv zeigte sich bei Betrachtung des HHT-Titeranstiegs gegen A(H3N2) eine negative Korrelation mit PFOA ($r_s < 0$, $p < 0,05$), tendenziell mit PFOS, PFAS gesamt und dem Alter, und schwach tendenziell mit dem BMI, chronischen Erkrankungen/immunsupprimierender Medikation und dem Titer vor Impfung. Eine positive Korrelation zeigte sich mit dem Geschlecht. Bei den Jugendlichen war ein deutlich signifikanter negativer Zusammenhang zwischen PFOA-Belastung und HHT-Titeranstieg erkennbar ($r_s < 0$, $p < 0,0001$).

Tabelle 32: Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen A(H3N2) und möglichen Einflussvariablen. Dargestellt sind Spearman'sche Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl N.

| A(H3N2) | Alle | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler | über 50 Jahre | unter 50 Jahre | seronegativ | seropositiv |
|---------|-------|--------|--------|-------------|--------|---------------|----------------|-------------|-------------|
| PFOA | -0,24 | -0,16 | 0,07 | -0,98 | -0,27 | -0,25 | -0,03 | -0,12 | -0,23 |
| | 0,04 | 0,44 | 0,74 | <,0001 | 0,42 | 0,13 | 0,88 | 0,54 | 0,13 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |

| A(H3N2) | Alle | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler | über 50 Jahre | unter 50 Jahre | seronegativ | seropositiv |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|-------------|--------|---------------|----------------|-------------|-------------|
| PFOS | -0,21 | -0,18 | 0,24 | -0,19 | -0,54 | -0,22 | 0,04 | -0,34 | -0,16 |
| | 0,08 | 0,40 | 0,24 | 0,57 | 0,08 | 0,19 | 0,81 | 0,06 | 0,32 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |
| PFAS gesamt | -0,27 | -0,24 | 0,08 | -0,50 | -0,59 | -0,33 | 0,08 | -0,32 | -0,21 |
| | 0,02 | 0,25 | 0,71 | 0,11 | 0,05 | 0,04 | 0,66 | 0,09 | 0,17 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |
| Alter | -0,24 | -0,26 | -0,05 | -0,44 | -0,42 | -0,28 | 0,13 | -0,36 | -0,11 |
| | 0,04 | 0,22 | 0,81 | 0,17 | 0,20 | 0,09 | 0,44 | 0,05 | 0,47 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |
| Abstand zw. Impfung u. BE | -0,11 | -0,06 | 0,11 | -0,09 | -0,66 | -0,14 | -0,04 | -0,06 | -0,15 |
| | 0,37 | 0,76 | 0,61 | 0,80 | 0,03 | 0,39 | 0,81 | 0,77 | 0,32 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |
| Impfstatus | -0,13 | -0,17 | 0,15 | -0,23 | -0,53 | -0,21 | -0,04 | 0,01 | -0,24 |
| | 0,26 | 0,41 | 0,45 | 0,50 | 0,10 | 0,20 | 0,81 | 0,95 | 0,11 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |
| BMI | -0,19 | -0,36 | -0,21 | 0,02 | 0,07 | -0,27 | -0,04 | -0,43 | 0,12 |
| | 0,11 | 0,08 | 0,32 | 0,95 | 0,85 | 0,11 | 0,81 | 0,02 | 0,43 |
| | 70 | 25 | 25 | 10 | 10 | 36 | 34 | 28 | 42 |
| chronische Erkrankung u. Medikation | -0,37 | -0,22 | -0,35 | -0,39 | -0,55 | -0,32 | -0,39 | 0,05 | -0,52 |
| | 0,002 | 0,30 | 0,08 | 0,23 | 0,08 | 0,05 | 0,02 | 0,77 | 0,00 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |
| akute Erkrankung vor Impfung | -0,08 | 0,14 | -0,26 | 0,07 | -0,06 | -0,14 | 0,04 | 0,11 | -0,15 |
| | 0,48 | 0,51 | 0,20 | 0,85 | 0,86 | 0,41 | 0,83 | 0,58 | 0,33 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |
| Nikotinabusus | -0,09 | 0,08 | 0,02 | -0,57 | 0,21 | -0,01 | -0,15 | 0,31 | -0,09 |
| | 0,44 | 0,69 | 0,92 | 0,07 | 0,53 | 0,97 | 0,39 | 0,10 | 0,59 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |
| Geschlecht | 0,25 | . | . | 0,24 | . | 0,17 | 0,12 | 0,39 | 0,03 |
| | 0,04 | . | . | 0,47 | . | 0,30 | 0,48 | 0,03 | 0,84 |
| | 73 | . | . | 11 | . | 38 | 35 | 30 | 43 |
| Titer vor Impfung | -0,57 | -0,29 | -0,66 | -0,74 | -0,66 | -0,42 | -0,69 | . | -0,69 |
| | <,0001 | 0,16 | 0,001 | 0,01 | 0,03 | 0,01 | <,0001 | . | <,0001 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 30 | 43 |

Für das gesamte Impfkollektiv bestand gegen B(Yamagata) eine tendenzielle negative Korrelation mit PFAS gesamt ($r_s < 0$, $p < 0,1$). Das Alter, der Impfstatus und BMI waren signifikant negativ korreliert ($r_s < 0$, $p < 0,05$) (Tabelle 33).

Tabelle 33: Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen B(Yamagata) und möglichen Einflussvariablen. Dargestellt sind Spearman'sche Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl N.

| B(Yamagata) | Alle | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler | über 50 Jahre | unter 50 Jahre | seronegativ | seropositiv |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|-------------|--------|---------------|----------------|-------------|-------------|
| PFOA | -0,17 | 0,01 | -0,12 | -0,43 | 0,07 | -0,01 | -0,08 | 0,87 | -0,25 |
| | 0,15 | 0,94 | 0,57 | 0,19 | 0,84 | 0,97 | 0,66 | 0,33 | 0,03 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 3 | 70 |
| PFOS | -0,07 | -0,06 | 0,24 | 0,23 | -0,49 | -0,07 | 0,31 | 0,000 | -0,11 |
| | 0,53 | 0,79 | 0,24 | 0,50 | 0,12 | 0,68 | 0,07 | 1,00 | 0,39 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 3 | 70 |
| PFAS gesamt | -0,22 | 0,00 | -0,10 | -0,02 | -0,24 | -0,08 | 0,10 | 0,87 | -0,28 |
| | 0,07 | 0,99 | 0,64 | 0,94 | 0,47 | 0,64 | 0,58 | 0,33 | 0,02 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 3 | 70 |
| Alter | -0,23 | -0,22 | 0,23 | 0,20 | -0,29 | -0,13 | 0,01 | 0,00 | -0,28 |
| | 0,05 | 0,29 | 0,25 | 0,56 | 0,38 | 0,42 | 0,97 | 1,00 | 0,02 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | | 70 |
| Abstand zw. Impfung u. BE | -0,16 | 0,09 | -0,25 | -0,09 | -0,32 | 0,07 | -0,37 | 0,50 | -0,28 |
| | 0,18 | 0,68 | 0,22 | 0,80 | 0,33 | 0,69 | 0,03 | 0,67 | 0,02 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 3 | 70 |
| Impfstatus | -0,26 | -0,43 | -0,09 | -0,34 | -0,22 | -0,23 | -0,31 | . | -0,24 |
| | 0,03 | 0,03 | 0,66 | 0,31 | 0,53 | 0,16 | 0,07 | . | 0,05 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | . | 70 |
| BMI | -0,37 | -0,41 | -0,24 | -0,26 | -0,42 | -0,28 | -0,38 | -0,87 | -0,42 |
| | 0,002 | 0,04 | 0,24 | 0,47 | 0,23 | 0,09 | 0,03 | 0,33 | 0,0003 |
| | 70 | 25 | 25 | 10 | 10 | 36 | 34 | 3 | 67 |
| chronische Erkrankung u. Medikation | -0,17 | -0,30 | -0,06 | -0,17 | -0,32 | -0,29 | 0,04 | . | -0,15 |
| | 0,16 | 0,14 | 0,78 | 0,62 | 0,34 | 0,08 | 0,84 | . | 0,23 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | . | 70 |
| akute Erkrankung vor Impfung | -0,10 | 0,25 | -0,38 | -0,65 | 0,06 | -0,04 | -0,13 | . | -0,07 |
| | 0,38 | 0,23 | 0,05 | 0,03 | 0,86 | 0,81 | 0,44 | . | 0,59 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | . | 70 |
| Nikotinabusus | 0,12 | 0,07 | 0,10 | -0,06 | 0,47 | 0,09 | 0,16 | -0,50 | 0,11 |
| | 0,33 | 0,73 | 0,63 | 0,85 | 0,15 | 0,58 | 0,34 | 0,67 | 0,36 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 3 | 70 |
| Geschlecht | 0,07 | . | . | 0,06 | . | -0,02 | -0,11 | . | 0,15 |
| | 0,55 | . | . | 0,85 | . | 0,90 | 0,52 | . | 0,23 |
| | 73 | . | . | 11 | . | 38 | 35 | . | 70 |
| Titer vor Impfung | -0,49 | -0,50 | -0,62 | -0,58 | -0,12 | -0,48 | -0,52 | . | -0,41 |
| | <,0001 | 0,01 | 0,001 | 0,06 | 0,72 | 0,002 | 0,001 | . | 0,0004 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | . | 70 |

Für das gesamte Impfkollektiv bestand gegen B(Victoria) ein tendenziell negativer Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg und der Summe der analysierten PFAS sowie dem Alter ($r_s < 0$, $p < 0,1$). Der Impfstatus war signifikant negativ korreliert ($r_s < 0$, $p < 0,05$).

Tabelle 34: Zusammenhang zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen B(Victoria) und möglichen Einflussvariablen. Dargestellt sind Spearman'sche Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl N.

| B/Victoria | Alle | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler | über 50 Jahre | unter 50 Jahre | seronegativ | seropositiv |
|-------------------------------------|-------|--------|--------|-------------|--------|---------------|----------------|-------------|-------------|
| PFOA | -0,11 | -0,10 | -0,06 | 0,03 | 0,10 | -0,03 | 0,06 | 0,09 | -0,22 |
| | 0,35 | 0,65 | 0,79 | 0,94 | 0,77 | 0,84 | 0,72 | 0,66 | 0,13 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| PFOS | -0,10 | -0,14 | 0,33 | 0,20 | -0,30 | -0,16 | 0,42 | 0,17 | -0,28 |
| | 0,41 | 0,50 | 0,10 | 0,55 | 0,37 | 0,33 | 0,01 | 0,42 | 0,06 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| PFAS gesamt | -0,20 | -0,17 | -0,02 | 0,13 | -0,34 | -0,19 | 0,25 | 0,13 | -0,35 |
| | 0,09 | 0,41 | 0,91 | 0,70 | 0,31 | 0,25 | 0,16 | 0,55 | 0,02 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| Alter | -0,23 | -0,19 | -0,31 | -0,12 | -0,16 | -0,09 | 0,10 | 0,27 | -0,38 |
| | 0,05 | 0,36 | 0,12 | 0,72 | 0,63 | 0,60 | 0,55 | 0,19 | 0,01 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| Abstand zw. Impfung und BE | -0,19 | -0,06 | 0,17 | -0,43 | -0,75 | -0,18 | -0,15 | 0,02 | -0,25 |
| | 0,10 | 0,77 | 0,41 | 0,18 | 0,01 | 0,29 | 0,40 | 0,93 | 0,09 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| Impfstatus | -0,27 | -0,45 | -0,29 | 0,00 | -0,21 | -0,19 | -0,39 | -0,23 | -0,30 |
| | 0,02 | 0,02 | 0,16 | 1,00 | 0,53 | 0,24 | 0,02 | 0,26 | 0,04 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| BMI | -0,08 | -0,03 | -0,04 | -0,55 | 0,29 | 0,06 | -0,11 | -0,10 | 0,07 |
| | 0,51 | 0,89 | 0,83 | 0,10 | 0,41 | 0,74 | 0,53 | 0,66 | 0,64 |
| | 70 | 25 | 25 | 10 | 10 | 36 | 34 | 24 | 46 |
| chronische Erkrankung u. Medikation | -0,15 | -0,23 | -0,16 | 0,13 | -0,04 | -0,23 | 0,00 | -0,20 | -0,15 |
| | 0,22 | 0,26 | 0,44 | 0,70 | 0,91 | 0,17 | 0,98 | 0,34 | 0,30 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| akute Erkrankung vor Impfung | -0,16 | 0,09 | -0,13 | -0,33 | -0,18 | -0,35 | 0,11 | -0,01 | -0,16 |
| | 0,18 | 0,69 | 0,53 | 0,32 | 0,59 | 0,03 | 0,53 | 0,95 | 0,27 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| Nikotinabusus | -0,08 | 0,04 | 0,03 | -0,18 | 0,21 | -0,05 | -0,08 | 0,04 | -0,05 |
| | 0,50 | 0,84 | 0,90 | 0,59 | 0,53 | 0,74 | 0,64 | 0,8551 | 0,75 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | 25 | 48 |
| Geschlecht | 0,17 | . | . | 0,12 | . | -0,04 | 0,09 | 0,11 | 0,17 |
| | 0,16 | . | . | 0,72 | . | 0,83 | 0,62 | 0,59 | 0,24 |
| | 73,00 | . | . | 11,00 | . | 38,00 | 35,00 | 25,00 | 48,00 |
| | -0,56 | -0,63 | -0,78 | 0,10 | -0,63 | -0,60 | -0,45 | . | -0,59 |

| B/Victoria | Alle | Männer | Mütter | Jugendliche | Angler | über 50 Jahre | unter 50 Jahre | seronegativ | seropositiv |
|-------------------|--------|--------|--------|-------------|--------|---------------|----------------|-------------|-------------|
| Titer vor Impfung | <,0001 | 0,0008 | <,0001 | 0,76 | 0,04 | <,0001 | 0,01 | . | <,0001 |
| | 73 | 25 | 26 | 11 | 11 | 38 | 35 | . | 48 |

Zusammengefasst ergaben die Korrelationsanalysen folgende Ergebnisse: Zwischen dem HHT-Titeranstieg gegen die Antigene A(H1N1) sowie A(H3N2) und der inneren Belastung mit PFOA bestand beim gesamtem Impfkollektiv eine negative Korrelation ($r_s < 0$, $p < 0,05$). Bei den Arnsberger Jugendlichen war ein deutlich negativer Zusammenhang bei A(H3N2) erkennbar ($r_s < 0$, $p < 0,0001$).

Zwischen der inneren Belastung mit PFOS und dem HHT-Titeranstieg bestand beim gesamten Kollektiv nur gegen A(H3N2) ein tendenziell negativer Zusammenhang ($r_s = -0,21$, $p = 0,078$). Bei den Probanden des Angler-Kollektivs konnte eine tendenziell negative Korrelation bei A(H3N2) ($r_s = -0,54$, $p = 0,08$) und B(Yamagata) ($r_s = 0,49$, $p = 0,12$) beobachtet werden.

Der HHT-Titeranstieg und das Alter korrelierten bei Betrachtung des gesamten Impfkollektivs bei A(H1N1), A(H3N2) sowie bei B(Yamagata) negativ ($r_s < 0$, $p < 0,05$), bei B(Victoria) bestand ein tendenziell negativer Zusammenhang ($r_s < 0$, $p = 0,053$). Die Männer zeigten eine schwach tendenziell negative Korrelation bei A(H1N1), die Mütter eine signifikant negative Korrelation bei A(H1N1) und schwache Tendenz bei B(Victoria), bei Jugendlichen und Anglern gab es keinen Zusammenhang.

Einzig bei A(H3N2) konnte ein tendenzieller Zusammenhang des HHT-Titeranstiegs und des Geschlechts im Pearson Chi-Quadrat-Test betrachtet werden ($\chi^2 14,98$, $p < 0,1$). Bei den anderen Antigenen wurde keine Korrelation beobachtet.

Die Überprüfung einer Interaktion der durch die Korrelationsanalysen ausgewählten Variablen ergab folgende Ergebnisse: bei Betrachtung des gesamten Impfkollektivs war die innere Belastung mit PFOA positiv mit dem Lebensalter korreliert ($r_s > 0$, $p < 0,05$), bei den Kollektivuntergruppen traf dies jedoch nur bei den Männern und den Anglern ($r_s > 0$, $p < 0,05$) zu, bei Müttern und Jugendlichen bestand kein signifikanter Zusammenhang. Zwischen der inneren Belastung mit PFOS und dem Alter war nur bei Berücksichtigung aller Probanden (gesamtes Impfkollektiv) ein signifikant positiver Zusammenhang ($r_s = 0,56$, $p < 0,0001$) zu beobachten. Um einen Zusammenhang zwischen der Belastung mit PFOA und PFOS und dem Geschlecht zu überprüfen, wurde eine Kontingenztafel erstellt und der Chi-

Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Sowohl für PFOA als auch für PFOS konnte eine Korrelation nachgewiesen werden (Chi^2 4,9, $p < 0,05$ bei PFOA, Chi^2 19,0, $p < 0,0001$ bei PFOS).

4.5.2.2 Regressionsanalysen

Das Ziel der durchgeführten Regressionsanalysen ist es, die Beziehung zwischen der abhängigen Variable HHT-Titeranstieg (Quotient) gegen jeweils eines der vier Influenza-Antigene und den ausgewählten unabhängigen Variablen zu modellieren und damit mögliche Einflussgrößen auf die gemessenen Antikörperreaktionen darzustellen.

Der HHT-Titeranstieg und die PFOA-, PFOS- und Gesamt-PFAS-Konzentrationen wurden für die Analysen \log_{10} -transformiert. Die drei im Datensatz fehlenden Angaben zum BMI wurden mittels Imputationsverfahren ergänzt, damit bei der Erstellung der Regressionsmodelle alle Probanden berücksichtigt werden. Nicht signifikante Variablen wurden schrittweise aus dem Modell entfernt. Zunächst wurden Modelle für das gesamte Impfkollektiv für alle getesteten Antigene erstellt. Orientiert an den Ergebnissen der Korrelationsanalysen wurden zudem Untergruppen getestet. Eine Multikollinearität wurde mittels Überprüfung der Toleranz/VIF ausgeschlossen. Eine Übersicht über alle getesteten Untergruppen bietet Tabelle A9 im Anhang A5. Alle im Folgenden aufgeführten Modelle sind statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Im gesamten Impfkollektiv waren Alter und chronische Erkrankung/Medikamente signifikant negativ mit dem HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1) assoziiert (Tabelle 35). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang des Antikörperanstiegs mit PFOA, PFOS und der Summe der PFAS. Bei Betrachtung der Regressionsmodelle der ausgewählten Untergruppen (siehe Anhang A5, Tabelle A9) fiel der signifikant negative Einfluss von PFOA auf den HHT-Titeranstieg bei den Jugendlichen auf. Bei den Jugendlichen und den Anglern bestand zudem eine signifikant negative Assoziation zwischen der Summe aller analysierten PFAS und dem HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1).

Tabelle 35: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die abhängige Variable HHT-Titeranstieg gegen A(H1N1) (\log_{10} -transformiert)

| | Modell | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
|----------------|---------------------------------|---|-------------------|---------------------------|---------|------|
| alle (N=73) | p=0,02, R ² =0,15 | Intercept | 2,39 | 0 | <0,0001 | |
| | | PFOA (\log_{10} -transformiert) | -0,06 | -0,02 | 0,88 | |
| | | PFOS (\log_{10} -transformiert) | 0,06 | 0,03 | 0,82 | |
| | | Alter | -0,02 | -0,32 | 0,03 | |
| | | chron. Erkrankung/ Medikamente | -0,54 | -0,23 | 0,05 | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | | Geschlecht | | | | 0,2 |
| alle (N=73) | p=0,01, R ² =0,15 | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
| | | Intercept | 2,38 | 0 | <0,0001 | |
| | | PFAS gesamt (\log_{10} -transformiert) | 0,004 | 0,001 | 0,99 | |
| | | Alter | -0,02 | -0,32 | 0,03 | |
| | | chron. Erkrankung/ Medikamente | -0,54 | -0,23 | 0,05 | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | | Geschlecht | | | | 0,22 |

Mit der Höhe des HHT-Titeranstiegs gegen A(H3N2) war im gesamten Impfkollektiv PFOS statistisch signifikant negativ assoziiert. Auch für die Summe aller PFAS bestand ein signifikant negativer Zusammenhang. Zudem waren in beiden Modellen chronische Erkrankungen bzw. immunsupprimierende Medikamente signifikant negativ assoziiert (Tabelle 36). Die Betrachtung der Untergruppen (siehe Anhang A5, Tabelle A9) zeigte bei Probanden des dritten PFOA-Quartils sowie in der Gruppe der seronegativen Probanden eine signifikante negative Assoziation mit PFOA und PFOS, bei Probanden des vierten PFOA-Quartils war diese schwach tendenziell signifikant. Bei den Jugendlichen zeigte sich eine negative Assoziation mit PFOA, bei den Änglern war PFOS signifikant assoziiert.

Tabelle 36: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die abhängige Variable HHT-Titeranstieg gegen A(H3N2) (\log_{10} -transformiert)

| | | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
|----------------|----------------------------------|---|-------------------|---------------------------|---------|-----|
| alle (N=73) | p=0,002, R ² =0,19 | Intercept | 1,7 | 0 | <0,0001 | |
| | | PFOA (\log_{10} -transformiert) | -0,21 | -0,08 | 0,48 | |
| | | PFOS (\log_{10} -transformiert) | -0,37 | -0,22 | 0,07 | |
| | | chron. Erkrankung/ Medikamente | -0,67 | -0,33 | 0,004 | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | | Geschlecht | | | | 0,1 |

| | | Alter | | | 0,8 | |
|----------------|---|---|-------------------|---------------------------|---------|--|
| | | BMI | | | 0,15 | |
| alle (N=73) | p= 0,0004, R ² = 0,20 | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
| | | Intercept | 2,04 | | <0,0001 | |
| | | PFAS gesamt (<i>log₁₀-transformiert</i>) | -0,63 | -0,27 | 0,02 | |
| | | chron. Erkrankung/ Medikamente | -0,66 | -0,32 | 0,004 | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | | Alter | | | 0,62 | |
| | | Geschlecht | | | 0,15 | |
| | | BMI | | | 0,13 | |

Der HHT-Titeranstieg gegen B(Yamagata) war im gesamten Impfkollektiv weder mit PFOA, PFOS oder der Summe der analysierten PFAS assoziiert (Tabelle 37). Einzig bei den Jugendlichen fand sich eine negative Korrelation mit PFOA (siehe Anhang A5, Tabelle A9).

Tabelle 37: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die abhängige Variable HHT-Titeranstieg gegen B(Yamagata) (*log₁₀-transformiert*)

| | | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | | |
|---|---|--|--|---|-------------------|---------------------------|---------|
| | | Intercept | 1,7 | 0 | <0,0001 | | |
| alle (N=73) | p= 0,01, R ² = 0,17 | PFOA (<i>log₁₀-transformiert</i>) | -0,07 | -0,04 | 0,73 | | |
| | | PFOS (<i>log₁₀-transformiert</i>) | -0,08 | -0,07 | 0,58 | | |
| | | BMI | -0,04 | -0,32 | 0,006 | | |
| | | Impfstatus | -0,36 | -0,25 | 0,03 | | |
| | | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | | |
| | | Alter | | | 0,36 | | |
| | | chron. Erkrankung/ Medikamente | | | 0,12 | | |
| | | | | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert |
| | | | | Intercept | 1,79 | 0 | <0,0001 |
| | | alle (N=73) | p= 0,005, R ² = 0,17 | PFAS gesamt (<i>log₁₀-transformiert</i>) | -0,16 | -0,1 | 0,36 |
| BMI | -0,04 | | | -0,31 | 0,006 | | |
| Impfstatus | -0,04 | | | -0,24 | 0,03 | | |
| getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | | | | |
| Alter | | | | | 0,43 | | |
| chron. Erkrankung/ Medikamente | | | | | 0,13 | | |

Für den HHT-Titeranstieg gegen B(Victoria) bestand beim gesamten Impfkollektiv lediglich eine tendenziell negative Assoziation mit der Summe aller analysierten PFAS (Tabelle 38). Bei Probanden des ersten und vierten PFOA-Quartils war eine

signifikante negative Assoziation mit der Summe aller PFAS zu sehen (siehe Anhang A5, Tabelle A9).

Tabelle 38: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die abhängige Variable HHT-Titeranstieg gegen B(Victoria) (\log_{10} -transformiert)

| | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
|--|---|-------------------|---------------------------|---------|---------|
| | p=0,03, R ² =0,14 | Intercept | 1,95 | 0 | <0,0001 |
| PFOA (<i>log₁₀-transformiert</i>) | | -0,17 | -0,08 | 0,51 | |
| PFOS (<i>log₁₀-transformiert</i>) | | -0,18 | -0,13 | 0,3 | |
| Abstand | | -0,05 | -0,19 | 0,09 | |
| Impfstatus | | -0,44 | -0,27 | 0,02 | |
| getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | | |
| Alter | | | | | 0,67 |
| | unabhängige Variable | Parameterschätzer | standardisierter Schätzer | p-Wert | |
| p=0,009, R ² =0,15 | Intercept | 2,1 | 0 | <0,0001 | |
| | PFAS gesamt (<i>log₁₀-transformiert</i>) | -0,36 | -0,21 | 0,07 | |
| | Abstand | -0,05 | -0,18 | 0,1 | |
| | Impfstatus | -0,43 | -0,26 | 0,02 | |
| | getestet, aber nicht im Modell verblieben | | | | |
| | Alter | | | | 0,8 |

5 Diskussion

In der vorliegenden Follow-Up-Studie wurde die innere Belastung mit PFOA und PFOS von insgesamt 220 Probanden aus zwei Kohorten elf Jahre nach Bekanntwerden der Exposition untersucht. Somit konnte eine Bewertung des Rückgangs sowie eine Einordnung der gemessenen Konzentrationen im Hinblick auf die HBM-I- und II-Werte erfolgen. Zudem wurde die in bisher erst wenigen Humanstudien untersuchte, wissenschaftlich stark diskutierte mögliche Assoziation einer erhöhten PFAS-Belastung mit erniedrigter Antikörperantwort nach einer Schutzimpfung explorativ untersucht.

5.1 Innere Belastung mit PFOA

Die mediane PFOA-Konzentration der gesamten Arnsberger Kohorte lag bei 2,9 µg/l. Die Untergruppe der Männer wies mit einer medianen PFOA-Konzentration von 6,3 µg/l im Vergleich zu den Müttern mit 2,9 µg/l und den Jugendlichen mit 2,2 µg/l jedoch höhere Konzentrationen auf. Die mediane PFOA-Konzentration der Angler-Kohorte lag bei 4,7 µg/l. Eine signifikante positive Assoziation der PFOA-Belastung mit dem männlichen Geschlecht und dem Lebensalter ist bereits in den früheren Untersuchungen des Arnsberger Kollektivs beobachtet worden (Hölzer et al., 2008). Diese Korrelationen zeigten sich auch in der vorliegenden Studie. Beachtet werden sollte jedoch, dass die männlichen Probanden zum einen im Mittel älter waren (61 Jahre) als die weiblichen Probanden (48 Jahre) und zum anderen im Jahr 2006 für die Erstuntersuchung die Männer mit dem höchsten Leitungswasserkonsum ausgewählt worden waren. Diese hatten damals im Mittel mehr kontaminiertes Leitungswasser zu sich genommen als die Mütter und Kinder (Brede et al., 2010). Daher sind die Beobachtungen nicht zur direkten Übertragung auf die Normalbevölkerung geeignet, obwohl Daten aus der Normalbevölkerung ebenfalls von geschlechtsspezifischen Konzentrationsunterschieden im Sinne einer stärkeren Belastung von Männern berichten (Fromme et al., 2009, Ingelido et al., 2010, Haines und Murray, 2012).

In Abbildung 9 sind die medianen PFOA-Konzentrationen ausgewählter, nicht durch eine spezifische Belastungsquelle exponierter Probanden der nationalen sowie internationalen Allgemeinbevölkerung im Vergleich zu den medianen PFOA-Konzentrationen des Arnsberger- und Angler-Kollektivs dargestellt. Die im Jahr 2018 bei 83 Probanden aus mehreren Orten in Baden-Württemberg gemessene

mediane PFOA-Konzentration betrug 1,7 µg/l (LGA, 2019), die im Jahr 2016 gemessene mediane Konzentration bei 158 Probanden aus München lag bei 1,1 µg/l (Fromme, Wöckner et al. 2017). Somit sind die Probanden des Arnsberger- und Angler-Kollektivs auch elf Jahre nach Elimination der Expositionsquelle noch stärker mit PFOA belastet als Probanden der deutschen Allgemeinbevölkerung, die keiner expliziten Exposition ausgesetzt waren. Im internationalen Vergleich weisen sie ebenfalls höhere mediane PFOA-Konzentrationen auf als Probanden aus der Tschechischen Republik (Sochorova et al., 2017), aus den USA (Olsen et al., 2017), Dänemark (Morck et al., 2015) oder Korea (Ji et al., 2012). Die in den Niederlanden gemessene mediane PFOA-Konzentration (RIVM, 2017) liegt oberhalb der der Arnsberger Kohorte, aber unterhalb der der Angler-Kohorte. Die mit einer medianen Konzentration von 16,9 µg PFOA/l weitaus stärkere innere Belastung bei Probanden der chinesischen Allgemeinbevölkerung (Wu et al., 2017) ist durch die Verlagerung der Produktionsstätten in den asiatischen Raum und dadurch generell steigende PFAS-Konzentrationen in asiatischen Regionen zu erklären (Lim et al., 2011, Oliaei et al., 2013).

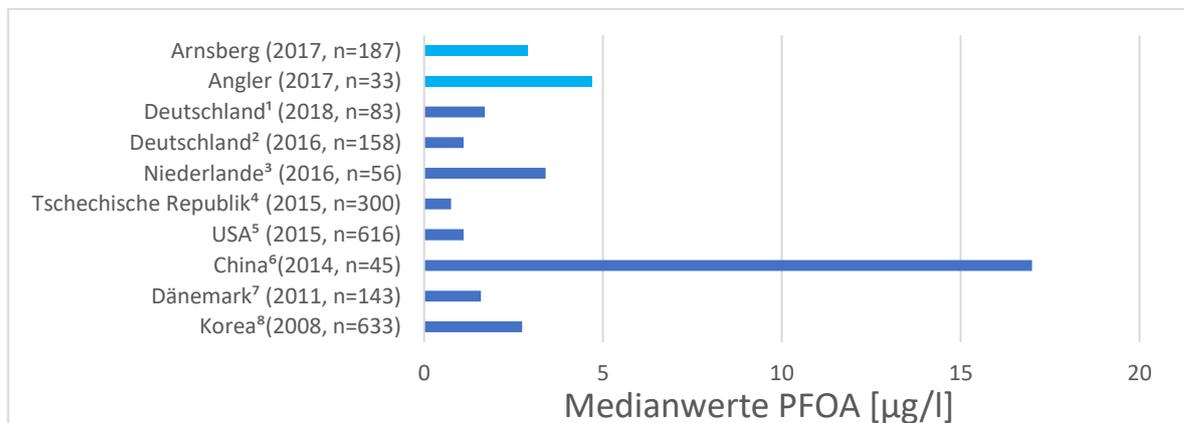


Abbildung 9: Mediane PFOA-Konzentrationen im Vergleich zu internationalen Studien der Allgemeinbevölkerung (eigene Darstellung nach ¹LGA, 2019, ²Fromme, Wöckner et al. 2017, ⁴Sochorova et al., 2017, ⁵Olsen et al., 2017, ⁷Morck et al., 2015, ⁸Ji et al., 2012, ³RIVM, 2017, ⁶Wu et al., 2017)

Bei Betrachtung der zeitlichen Entwicklung der inneren PFOA-Belastung wurde ein kontinuierlicher Rückgang der PFOA-Konzentrationen bei allen Probanden beider Kohorten beobachtet. Im Mittel sank die Konzentration bei den Arnsberger Probanden je nach Kollektivuntergruppe um 77 bis 89 % im Zeitraum von 2006 bis 2017. Bei den Anglern wurde ein mittlerer Rückgang von 66 % von 2008 bis 2017 beobachtet. In vorherigen Analysen des Arnsberger-Kollektivs sind bereits Alter, Geschlecht und Ausgangskonzentration als Einflussfaktoren auf die Eliminationsrate identifiziert worden: Männer und ältere Probanden hatten

niedrigere prozentuale Rückgänge aufgewiesen als Frauen und jüngere Probanden. Je höher die PFOA-Ausgangskonzentration war desto höher war die absolute und relative Reduktion (Brede et al., 2010). In der aktuellen Studie zeigten sich ebenfalls positive Korrelationen der absoluten Reduktionsrate mit der PFOA-Ausgangskonzentration und dem weiblichen Geschlecht. Die Beobachtung zeigte sich auch schon in anderen Humanstudien und wird auf den geschlechtsspezifischen Eliminationsweg der Menstruation (Wong et al., 2014) sowie Unterschiede bei der renalen Reabsorption zurückgeführt (EFSA, 2018). Zudem kann bei Frauen durch eine Schwangerschaft ein weiterer Eliminationsweg über die Muttermilch entstehen (Kärman et al., 2007, EFSA, 2018).

Obwohl ein Vergleich der Reduktionsraten aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen und Ausgangsbelastungen schwierig ist, lässt sich sagen, dass der mittlere PFOA-Rückgang des Arnsberger Kollektivs oberhalb des Rückgangs sowohl der deutschen als auch der amerikanischen Allgemeinbevölkerung liegt: Eine Studie, bei der jeweils zehn Blutproben von Probanden der deutschen Allgemeinbevölkerung aus Halle und Münster untersucht wurden, berichtet von einem Rückgang von 42 bzw. 65 % im Zeitraum von 2000 bis 2009 (Yeung et al., 2013). Olsen et al. (2017) untersuchten den zeitlichen Verlauf von 2000 bis 2015 anhand von Blutproben von amerikanischen Blutspendern aus der Allgemeinbevölkerung aus sechs verschiedenen Regionen der USA und berechneten einen mittleren Rückgang von 77 %. Bei der Interpretation ist herauszustellen, dass bei der vorliegenden Follow-Up-Studie Blutproben derselben Individuen zu mehreren Zeitpunkten untersucht wurden, sodass die zeitliche Entwicklung jedes einzelnen Probanden individuell nachverfolgt werden kann. Bei den zum Vergleich herangezogenen Studien wurden Blutproben von Blutspendern zu zwei Zeitpunkten untersucht, diese Proben stammen jedoch nicht vom selben Individuum. Daher stellen die Ergebnisse der vorliegenden Studie verzerrungsfreiere Daten zur Berechnung der Reduktionsrate dar. Ein Erklärungsansatz der höheren mittleren prozentualen PFOA-Reduktion des Arnsberger Kollektivs kann die höhere Ausgangsbelastung sein. Zudem können das Geschlecht, das Alter und eine mögliche bestehende äußere Exposition eine Rolle spielen.

Es berichten viele weitere Studien von einer rückgehenden PFOA-Belastung der Allgemeinbevölkerung (Liu et al., 2015, Nost et al., 2014, Schröter-Kermani et al.,

2013, Toms et al., 2014, Wu et al., 2015, Yeung et al., 2013, Yeung et al., 2013). Als Ursache für diesen sinkenden Trend wird das durch die Produktions- und Verwendungseinschränkungen verringerte Inverkehrbringen von PFOA und PFOS in westlichen Ländern und die dadurch niedrigere Hintergrundbelastung angenommen (EFSA, 2018). Somit resultiert die kontinuierliche Reduktion der PFOA-Belastung des Arnsberger Kollektivs zum einen durch die Elimination der Expositionsquelle im Jahr 2006 und zum anderen durch den generell rückgehenden Trend der PFOA-Konzentrationen in der westlichen Allgemeinbevölkerung durch eine geringere Hintergrundbelastung.

5.2 Innere Belastung mit PFOS

Die aktuell gemessene mediane PFOS-Konzentration der Arnsberger Männer lag bei 3,7 µg/l, die der Mütter bei 1,9 µg/l und die der Jugendlichen bei 1,6 µg/l. Die Probanden des Angler-Kollektivs wiesen mit 15,1 µg/l eine weitaus höhere innere Belastung mit PFOS auf. Abbildung 10 stellt die medianen PFOS-Konzentrationen des Arnsberger- und Angler-Kollektivs im Vergleich zur nationalen sowie internationalen Allgemeinbevölkerung dar. Die Belastung des Arnsberger Kollektivs mit einer medianen Konzentration von 2,2 µg/l ist vergleichbar mit der der deutschen Allgemeinbevölkerung (Fromme et al., 2017, LGA, 2019). Die mediane Belastung des Angler-Kollektivs von 15,1 µg/l hingegen ist sowohl im Vergleich mit der deutschen als auch der internationalen Allgemeinbevölkerung als sehr hoch zu bewerten. Einzig die mediane PFOS-Belastung von 20,1 µg/l bei chinesischen Probanden liegt oberhalb der der Angler (Wu et al., 2017). Die in den USA (Olsen et al., 2017), der Tschechischen Republik (Sochorova et al., 2017) sowie in Dänemark (Morck et al., 2015) und Korea (Ji et al., 2012) gemessenen medianen PFOS-Konzentrationen liegen deutlich unterhalb der der Angler-Kohorte.

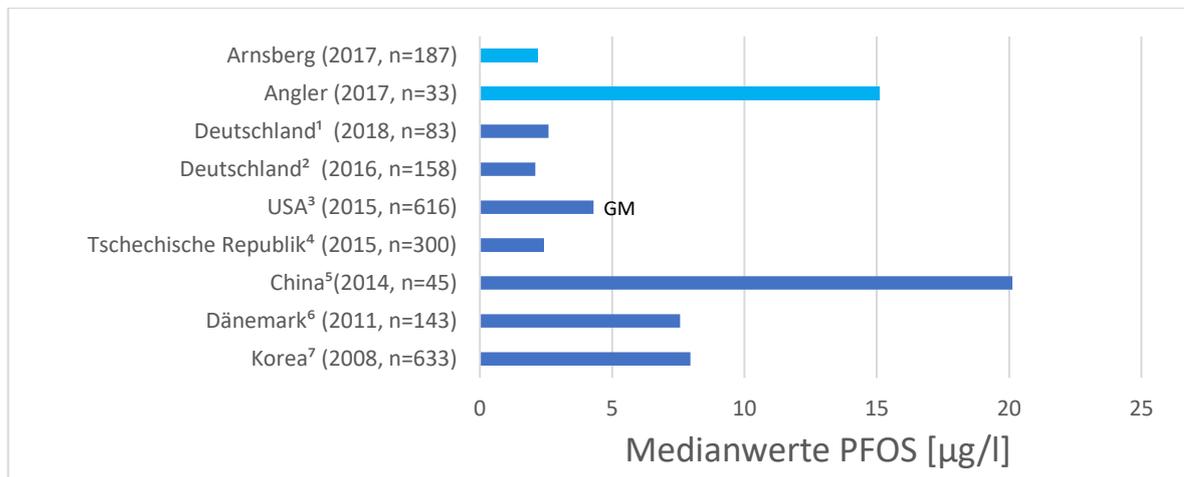


Abbildung 10: Mediane PFOS-Konzentrationen im Vergleich zu internationalen Studien der Allgemeinbevölkerung (eigene Darstellung nach ¹LGA, 2019, ²Fromme, Wöckner et al. 2017, ⁴Sochorova et al., 2017, ³Olsen et al., 2017, ⁶Morck et al., 2015, ⁷Ji et al., 2012, ⁵Wu et al., 2017)

Die hohen PFOS-Konzentrationen der Angler-Kohorte sind zum einen durch die hohen Ausgangswerte aus dem Jahr 2008, die bei den aktuell teilnehmenden Anglern im Mittel 62,1 µg/l bei einer Range von 5,6 bis 427,1 µg/l betragen, sowie durch die weiterhin bestehende Exposition der Angler durch fortgeführten Fischverzehr zu erklären. Nur fünf der 33 untersuchten Angler gaben an, aktuell keinen selbstgefangenen Fisch zu verzehren. Elf Angler verzehrten keinen Fisch aus dem Möhnesee, jedoch aus anderen lokalen Gewässern wie Ruhr, Henne- oder Sorpesee oder der Nord- oder Ostsee oder dem Atlantik. 17 Angler gaben an, weiterhin Fisch aus dem Möhnesee verzehrt zu haben, davon verzehrten acht Angler zusätzlich auch Fisch aus anderen lokalen Gewässern, der Nord- oder Ostsee oder dem Atlantik. Im Mittel betrug die Verzehrshäufigkeit ein bis drei Mahlzeiten pro Woche. Ein Angler gab zudem an, fünf Mal im Jahr Wildschweinleber zu verzehren. Obgleich keine statistische Signifikanz der PFOS-Belastung mit dem Fischkonsum aus lokalem Gewässer gezeigt werden konnte, zeigte sich, dass diejenigen Angler, die keinen Fisch aus dem Möhnesee aßen, niedrigere PFOS-Konzentrationen aufwiesen als diejenigen, die regelmäßig Fisch, auch in geringen Anteilen, aus dem Möhnesee verzehrten (17,1 µg/l vs. 55,6 µg/l).

Eine Studie, die die PFOS-Belastung von 478 französischen Anglern untersuchte, ergab mit einer medianen PFOS-Konzentration von 12,1 µg/l (Denys et al., 2014) eine im Vergleich zum Angler-Kollektiv ähnlich hohe Belastung. Allerdings sollte beachtet werden, dass 48 % der im französischen Kollektiv eingeschlossenen Probanden den selbstgefangenen Fisch nicht verzehrten, sodass davon auszugehen ist, dass die PFOS-Belastung bei den fischkonsumierenden

Probanden höher ist. Die französische Studie bestätigt somit die in den vorherigen Angler-Studien beschriebene Assoziation von Fischkonsum und PFOS-Belastung (Hölzer et al., 2011). Die EFSA bewertet den Konsum von Fisch und Meeresfrüchten als einen der hauptsächlichen Einflussfaktoren auf die Höhe der PFOS-Konzentration (EFSA, 2018). Somit ist anzunehmen, dass die noch hohe innere PFOS-Belastung des Angler-Kollektivs zu großen Teilen durch den weiterhin fortgeführten Fischkonsum zu erklären ist, auch wenn dies in der aktuellen Studie, möglicherweise bedingt durch den limitierenden Faktor der geringen Fallzahl (N=33), nicht mit statistischer Signifikanz bestätigt werden konnte. Nahezu alle Angler gaben an, auch selbstgefangenen Fisch aus anderen freien Gewässern zu verzehren, sodass hier möglicherweise eine weitere, noch unerkannte Expositionsquelle besteht.

Bei Betrachtung der zeitlichen Entwicklung der PFOS-Konzentrationen wurden mittlere Rückgänge von 61 bis 65 % bei den Arnsberger Probanden und von 35 % bei den Anglern beobachtet. In allen Untergruppen gab es jedoch auch Probanden, deren PFOS-Konzentrationen im Vergleich zu den Erstuntersuchungsjahren 2006 bzw. 2008 angestiegen sind. Bei einigen dieser Probanden ist der Verzehr von selbstgefangenem Fisch aus der Umgebung oder von Wildschweinleber als möglicher Einflussfaktor identifiziert worden. Im Vergleich zur mittleren prozentualen Reduktion der PFOS-Konzentration von 88 % im Zeitraum von 2000 bis 2015 bei Probanden der amerikanischen Allgemeinbevölkerung (Olsen et al., 2017) weisen die Arnsberger Probanden und Angler niedrigere Rückgänge auf. Ein Erklärungsansatz für diesen Unterschied ist die niedrigere Ausgangsbelastung der Arnsberger Probanden im Vergleich zu den amerikanischen Probanden. Als Grund für den langsamen Rückgang der PFOS-Konzentrationen der Angler kann der bereits genannte fortgeführte Fischkonsum, das männliche Geschlecht und das höhere Lebensalter der Angler in Betracht gezogen werden.

5.3 Untersuchung der Blutlipide

Die wissenschaftliche Literatur geht derzeit von einer bedeutenden Assoziation der PFOA-Belastung mit der Cholesterinkonzentration aus. Die Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung können die in zahlreichen Studien (Fitz-Simon et al., 2013, Frisbee et al., 2010, Steenland et al., 2009) beobachteten und durch mehrere Übersichtsarbeiten (ATSDR, 2018, EFSA, 2018, HBM-Kommission, 2016) bestätigten Effekte erhöhter PFOA-Blutkonzentrationen auf die

Blutlipidkonzentrationen jedoch nicht bekräftigen. 112 der 220 (50,9 %) untersuchten Probanden wiesen erhöhte, den Referenzwert von 200 mg/dl überschreitende Gesamt-Cholesterinkonzentrationen auf. Der Referenzwert der LDL-Cholesterinkonzentration wurde von 40 Probanden (18,2 %) überschritten. Die durchgeführten explorativen Analysen zeigten, dass bei einer nach PFOA-Quartilen getrennten Betrachtung der Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen die Arnsberger Mütter bei höherer PFOA-Belastung tendenziell höhere Cholesterinkonzentrationen aufweisen. Bei den Arnsberger Männern und Anglern wurde dieser Trend nicht beobachtet. Die durchgeführten multivariaten Regressionsanalysen ergaben keine statistische Signifikanz der Effekte. Die Limitationen der Untersuchung der Assoziation der PFOA-Belastung mit der Cholesterinkonzentration liegt zum einen in der Datenerhebung, denn in der vorliegenden Studie wurden keine Daten zu Risikofaktoren einer Dyslipidämie wie beispielsweise geringer Bewegung im Alltag und sportlicher Aktivität, hoher durchschnittlicher Kalorienaufnahme und fettreicher Nahrung erhoben (Piepoli et al., 2016). Auch eine genetische Prädisposition konnte nicht untersucht werden. Diese Angaben sind für adjustierte Analysen dieses Endpunktes nötig. Zum anderen liegen nur die Messwerte einer einzigen Untersuchung vor, sodass kein zeitlicher Verlauf in Abhängigkeit der PFOA-Körperlast beobachtet werden konnte. Die Probanden erschienen zudem nicht nüchtern zum Untersuchungstermin. Der Einfluss der Zeit des Fastens vor der Lipiduntersuchung wird aktuell wissenschaftlich diskutiert: Bei Routineuntersuchungen ist aktuell aufgrund der nur geringen Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch eine vorherige Nahrungsaufnahme eine Fastenzeit nicht mehr vorgeschrieben (Nordestgaard et al., 2016), dennoch sind mögliche Verfälschungen durch besonders fettreiche Nahrung oder eine hohe Flüssigkeitsaufnahme vor der Blutentnahme zu bedenken. Insgesamt unterliegen die Ergebnisse der explorativen Untersuchung also mehreren limitierenden Faktoren und sollten daher zurückhaltend interpretiert werden.

5.4 Untersuchung der Antikörperbildung nach Influenza-Impfung

Der negative Einfluss erhöhter PFAS-Blutkonzentrationen auf das Immunsystem und insbesondere auf die Antikörperbildung nach Schutzimpfungen ist ein wissenschaftlich umfangreich diskutierter Effekt. Neben mehreren tierexperimentellen (Dewitt et al., 2009, Peden-Adams et al., 2008, Guruge et al.,

2009) berichten auch einige humanepidemiologische Studien von Beeinträchtigungen der Antikörperbildung durch erhöhte PFOS- aber auch PFOA-Konzentrationen (Grandjean et al., 2012, Granum et al., 2013, Looker et al., 2014, Grandjean et al., 2017). In der vorliegenden Studie wurde die Antikörperbildung gegen die vier in der Influenza-Schutzimpfung enthaltenen Antigene untersucht. Damit ergab sich die Möglichkeit, eine explorative Analyse der möglichen Assoziation mit der PFAS-Belastung durch Bewertung dreier Parameter (HHT-Titeranstieg (Quotient), Serokonversion und Seroprotektion) durchzuführen. Bei den jugendlichen und erwachsenen Probanden war aufgrund früherer Influenza-Infektionen oder durch in vorherigen Jahren erfolgte Impfungen gegen Influenza mit schon vor der Impfung bestehenden HHT-Titern zu rechnen, sodass es nötig war, vor und nach der Impfung den HHT-Titer zu bestimmen.

Die Ergebnisse der explorativen Analysen ergaben, dass die höher PFOA-belasteten Probanden tendenziell schwächere HHT-Titeranstiege gegen die Antigene A(H1N1) und A(H3N2) zeigen und häufiger keine Seroprotektion gegen A(H1N1) und keine Serokonversion gegen A(H1N1) sowie beide B-Linien erreichen. Statistische Signifikanz dieses inversen Einflusses der PFAS-Konzentration auf den HHT-Titeranstieg konnte durch Regressionsmodelle im gesamten Impfkollektiv nur gegen A(H3N2) beobachtet werden, gegen die anderen Antigene zeigt sich dies nur bei Unterteilung in Untergruppen.

Da bekannt ist, dass die Stärke der Antikörperbildung nach dem durch die Impfung erzeugten Kontakt mit den spezifischen Antigenen von mehreren individuellen Faktoren, wie unter anderem dem Alter (Goodwin et al., 2006, Goronzy et al., 2001; Looker et al., 2014), chronischen Erkrankungen und der Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten (Admon et al., 1997, Blumberg et al., 1998, Cullen et al., 2012, Dengler et al., 1998, Holvast et al., 2009, Robertson et al., 2000, Salles et al., 2010, Tiu et al., 2011) und vorherigen Kontakten mit Influenza-Viren, also auch der Höhe des Ausgangstiters (Goronzy et al., 2001, Goodwin et al., 2006) abhängig ist, wurden diese Faktoren als Confounder in den Regressionsanalysen berücksichtigt. Das Alter, chronische Erkrankungen, der Impfstatus und der BMI zeigten vermehrt statistisch signifikante Assoziationen mit den HHT-Titeranstiegen einiger, aber nicht aller untersuchten Subtypen.

Aufgrund der geringen Fallzahl, der Vielzahl an erstellten Modellen und einer möglichen, wenn auch durch Betrachtung der Toleranz/ VIF überprüften Interaktion

der in den Regressionsmodellen eingesetzten Variablen sollten die vorgestellten Ergebnisse mit Vorsicht und eher zurückhaltend interpretiert werden. Bei einer Aufteilung in Untergruppen wurde die Fallzahl noch weiter verringert und damit die Durchführbarkeit und Aussagekraft der Regressionsanalysen eingeschränkt. So konnten beispielsweise aufgrund zu geringer Gruppengrößen keine linearen Regressionsanalysen hinsichtlich der Seroprotektions- oder konversionsrate durchgeführt werden.

Es gibt zum aktuellen Zeitpunkt nur zwei weitere Humanstudien, die den Einfluss der PFAS-Belastung auf die Antikörperantwort nach einer Influenza-Schutzimpfung untersucht haben: Eine Studie, die in der Impfsaison 2010/2011 durchgeführt wurde und bei der 78 gesunde Erwachsene untersucht wurden, kann keine negative Assoziation bestätigen, sondern berichtet sogar von höheren Serokonversionsraten bei höher PFAS-belasteten Probanden (Stein et al., 2016). In der Studie wurde allerdings ein Lebendimpfstoff, der nasal appliziert wird, verwendet (Handelsname: Flu Mist). Es gibt Hinweise darauf, dass nach nasaler Applikation des Impfstoffes signifikant weniger Antikörper im Serum gebildet werden als nach intramuskulärer Applikation (Beyer et al., 2002), daher sind die Ergebnisse dieser Studie nicht zum direkten Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie geeignet.

Eine direkte Gegenüberstellung der vorliegenden Ergebnisse ist mit denen der Studie von Looker et al. (2014) möglich, die eine negative Assoziation der PFOA-Belastung mit der Antikörperantwort gegen das Antigen A(H3N2) nach Influenza-Impfung nachweist. Untersucht wurden 411 erwachsene Probanden aus dem C8-Kollektiv, die durch kontaminiertes Trinkwasser mit PFOA belastet waren. Die Probanden wiesen zum Zeitpunkt der Impfung mittlere Konzentrationen von 33,7 µg PFOA/l und von 8,32 µg PFOS/l auf, waren also deutlich höher mit PFOA belastet als die Arnsberger Probanden. In den durchgeführten Regressionsanalysen wurde gegen A(H3N2) eine signifikante negative Assoziation der PFOA-Belastung mit dem HHT-Titeranstieg und der Seroprotektion beobachtet. Gegen A(H1N1) zeigte sich ein nur tendenziell signifikanter Zusammenhang der PFOA- sowie PFOS-Belastung und dem HHT-Titeranstieg.

Unterschiede zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von Looker et al. (2014) sind die Kollektivgröße (73 vs. 411 Probanden), die mittlere Höhe der PFOA-Belastung (3,48 µg PFOA/l vs. 33,7 µg PFOA/l), die verwendete Impfstoffart (quadrivalent (Influsplit tetra) vs. trivalent (Fluvirin), der quadrivalente Impfstoff

enthielt zusätzlich zu dem Antigen der B(Victoria)-Linie auch das Antigen der B(Yamagata)-Linie) und die Dauer des Abstands zwischen Impfung und Blutentnahme (14 Tage vs. 21 Tage). Trotz der oben genannten Unterschiede beider Studien, sind die Ergebnisse v.a. hinsichtlich der Assoziationen gegen den HHT-Titeranstieg gegen A(H3N2) konsistent, sodass in der vorliegenden Studie trotz geringerer Fallzahl und niedrigerer PFAS-Körperlast nicht nur von Zufallsbefunden auszugehen ist. Die vorliegende Studie kann somit ein Hinweis darauf sein, dass auch in einem niedrigeren Belastungsbereich ein Effekt höherer PFAS-Belastung auf die Impfantwort besteht.

Die Beobachtungen der vorliegenden Studie stimmen des Weiteren auch mit den Beobachtungen anderer Humanstudien, die eine inverse Assoziation der PFAS-Belastung mit der humoralen Immunität nach verschiedenen Schutzimpfungen beschreiben (Grandjean et al., 2012, Granum et al., 2013, Kielsen et al., 2016, Grandjean et al., 2017), überein. In drei der genannten Studien wurden Kinder bzw. Jugendliche untersucht und signifikante Effekte beschrieben. Auch in der vorliegenden Studie scheinen die Jugendlichen eine besonders vulnerable Untergruppe zu sein, bei der sich gehäuft signifikante negative Assoziationen der PFAS-Belastung auf die Immunantwort zeigen.

Die genutzte Analysemethode, der Hämagglutinationsinhibitionstest, ist der Goldstandard zur Antikörpertiteranalyse gegen Influenza-Viren. Es muss trotzdem bedacht werden, dass die Schwankungsbreite des Tests auch bei korrekter Durchführung eine Verdünnungsstufe beträgt. Die Antikörperbestimmung nach Influenza-Impfung ist zudem kein klinisches Routineverfahren, wie es beispielsweise nach einer Hepatitis B-Schutzimpfung üblich ist. Der daraus resultierende Nachteil ist, dass keine Daten der Allgemeinbevölkerung vorliegen, die als Vergleichswerte herangezogen werden könnten. Der HHT-Titer fungiert als Surrogatmarker für den serologischen Impfschutz, eine absolute Sicherheit vor Infektion und Erkrankung kann jedoch auch durch einen sehr hohen Titer nicht garantiert werden. Da nicht von einem geringen HHT-Titeranstieg auf ein erhöhtes Risiko einer Erkrankung geschlossen werden kann, ist die klinische Relevanz der vorliegenden Beobachtungen zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar.

Insgesamt ist die Antikörperbildung ein sehr komplexer Vorgang, der von vielen individuellen Faktoren beeinflusst wird und dessen Stärke generell individuell unterschiedlich ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die eine signifikante

negative Assoziation der PFAS-Belastung mit dem HHT-Titeranstieg gegen das Antigen A(H3N2) zeigen, stimmen mit der bisherigen Datenlage überein. Sie sollten jedoch aufgrund der genannten limitierenden Faktoren vorsichtig interpretiert werden. Zudem kann anhand der beobachteten Assoziationen zum jetzigen Zeitpunkt kein kausaler Zusammenhang von klinischer Relevanz bewiesen werden.

5.5 Bewertung des individuellen Gesundheitsrisikos

Eine Einschätzung des individuellen gesundheitlichen Risikos der Probanden durch die PFAS-Belastung ist aufgrund mehrerer Faktoren derzeit nicht sicher möglich. Zum einen sind die genauen Mechanismen der Wirkung von PFAS, die zu pathologischen Effekten führen können, zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht hinreichend bekannt. Zum anderen nehmen Faktoren wie Alter, Lebensstil und familiäre bzw. genetische Vorbelastung bekanntermaßen Einfluss auf die Entstehung von Pathologien und Erkrankungen. Die Probanden beider Kollektive wurden nach Erkrankungen aller Organsysteme der letzten zehn Jahre befragt, um mögliche Auffälligkeiten zu erfassen. Es finden sich jedoch keinerlei suspekte Häufungen von Erkrankungen, die nicht auch durch die oben genannten Einflüsse erklärbar sind. Die erfolgten Analysen der Effekte von PFAS auf die Blutlipide und die Antikörperbildung nach Impfung können ebenfalls nicht zur Bewertung eines individuellen Gesundheitsrisikos genutzt werden.

Die im Jahr 2016 abgeleiteten HBM-I-Werte für PFOA und PFOS basieren auf toxikologischen Risikobewertungen und geben Auskunft über die gesundheitliche Relevanz der Belastung (HBM-Kommission, 2014). Eine Überschreitung dieses Wertes bedeutet für den Betroffenen zunächst, dass eine gesundheitliche Beeinträchtigung nicht mit völliger Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Bei der Bewertung der Überschreitungen der HBM-I-Werte sollte beachtet werden, dass die HBM-I-Werte in einer Konzentrationshöhe liegen, die durchaus auch von Personen aus der nicht exponierten Allgemeinbevölkerung erreicht werden kann. Die EFSA wies in ihrer Veröffentlichung bereits darauf hin, dass ein nicht zu vernachlässigender Teil der Allgemeinbevölkerung zu hohen Konzentrationen ausgesetzt sei (EFSA, 2018). Der HBM-I-Wert für PFOA von 2 µg/l wird insgesamt von 172 (78,2 %) Probanden überschritten. Im Hinblick auf die Kollektivuntergruppen liegen 92 % der Männer, 71 % der Mütter, 67 % der Jugendlichen und 88 % der Angler oberhalb des Wertes. Abbildung 28 zeigt die anteiligen Überschreitungen der untersuchten Kohorten im Vergleich zur deutschen

Allgemeinbevölkerung. Obgleich die Probanden der Allgemeinbevölkerung keiner speziellen Exposition unterlagen, überschreiten 42 % (LGA 2019) bzw. 11 % (Fromme, Wockner et al. 2017) den HBM-I-Wert (Abbildung 11).

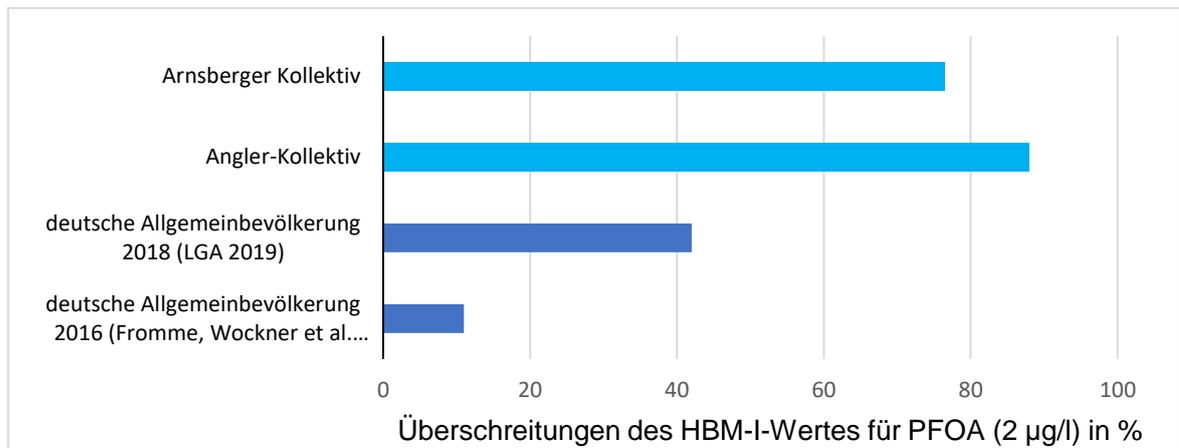


Abbildung 11: PFOA. HBM-I-Wert-Überschreitungen im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung

Der HBM-I-Wert für PFOS von 5 µg/l wird von insgesamt 49 (22,3 %) Probanden überschritten. Davon sind 15 Männer (25 %), 5 Mütter (6 %), 4 Kinder (8 %) und 25 Angler (86 %). Die HBM-I-Wert-Überschreitungen der Arnsberger Probanden sind vergleichbar mit denen der deutschen Allgemeinbevölkerung (9-22 und 7-12 %, je nach Gruppe (Fromme et al., 2017, LGA, 2019)), während sich in der Gruppe der Angler eine deutlich höhere Rate an Überschreitungen zeigt.

Die HBM-II-Werte für PFOA und PFOS, die erst im März 2020 veröffentlicht wurden und somit zum Zeitpunkt der Studie noch nicht vorlagen, ermöglichen eine erweiterte Bewertung. Es wird jedoch erneut betont, dass die Werte auf der Berechnung des populationsbezogenen Risikos beruhen und eine individuelle Risikoabschätzung nicht erfolgen kann (HBM Kommission, 2020). Die HBM-Kommission gibt an, dass die derzeit geltende Definition der HBM-Werte, die einen akuten Handlungsbedarf bei Überschreitung des HBM-II-Wertes für betroffene Personen vorsieht, aufgrund der nicht ausreichenden Quantifizierbarkeit eines individuellen gesundheitlichen Risikos nur bedingt als gültig anzusehen ist. Eine eventuelle Neubewertung dieser Definition sowie der Ableitung der HBM-Werte soll innerhalb der nächsten Berufsperiode angestrebt werden (HBM Kommission, 2020). Die aktuelle Bewertung beruht auf der Berücksichtigung einiger nach Bewertung der aktuellen toxikologischen und humanepidemiologischen Datenlage als besonders relevant eingestufte Wirkungseffekte: Entwicklungstoxische Effekte und verringerte Geburtsgewichte, verminderte Fertilität, verringerte

Antikörperbildung (Immunsystem), erhöhte (LDL- und Gesamt-) Cholesterinkonzentrationen und Diabetes mellitus Typ II (HBM Kommission, 2020). In der Literatur sind jedoch zahlreiche weitere, beispielsweise kardiale, gastrointestinale, renale, hämatologische und endokrinologische Effekte beschrieben (ATSDR, 2018). Die HBM-Kommission beschreibt und diskutiert in ihrem Fachgutachten die bestehenden wissenschaftlichen Unsicherheiten, wie beispielsweise uneinheitliche Methodik bei Erhebung der Daten, geringe Anzahlen von Längsschnittstudien, die Multikausalität der beschriebenen Effekte sowie die Problematik anhand beobachteter Assoziation auf eine klinisch relevante Kausalität zu schließen (Schümann et al., 2019). Insgesamt sollte die weitere wissenschaftliche Datenlage, insbesondere auch im Hinblick auf kanzerogene Wirkungen, aufmerksam verfolgt und berücksichtigt werden. Zudem ist weitere Forschung nötig, um beispielsweise die aktuell noch weitestgehend ungeklärten Wirkmechanismen von PFOA und PFOS, die zu den beobachteten Assoziationen führen, zu klären.

Es überschreitet nur ein geringer Anteil der Probanden den HBM-II-Wert für PFOA (19 Probanden (8,6 %)). Zum Vergleich: Bei einer 2018 durchgeführten Studie im Landkreis Altötting in Bayern, in dem bis 2008 ein industrieller Eintrag von PFOA in die Umwelt erfolgte und infolge dessen auch eine Kontamination des Trinkwassers bestand, waren bei 84 % der untersuchten Probanden die HBM-II-Werte für PFOA überschritten (LGL, 2020).

Der HBM-II-Wert für PFOS wird von 14 Probanden (6,4 %) überschritten. Auffällig ist dabei der große Anteil an Anglern, die den HBM-II-Wert für PFOS überschreiten (36,4 %), dies ist wie bereits beschrieben im Kontext der hohen PFOS-Ausgangswerte sowie des teilweise fortgeführten Fischkonsums aus den ehemals kontaminierten Gewässern zu betrachten.

Bei einer Überschreitung des HBM-II-Wertes wird weiterhin die Identifizierung der Expositionsquelle sowie eine umweltmedizinische Beratung empfohlen. Von Versuchen einer Beschleunigung der Ausscheidung der Substanzen wird abgeraten (HBM Kommission, 2020). Es sollte jedoch weiterhin eine Reduktion der PFAS-Körperlast der Probanden angestrebt werden. Aufgrund der rückgehenden Hintergrundbelastung ist von einem weiteren Rückgang der Konzentrationen auszugehen, sofern nicht weiterhin belastete Lebensmittel wie beispielsweise Fisch aus kontaminierten Gewässern oder Wildschweinleber verzehrt werden oder sich

eine neue besondere Expositionssituation, z.B. durch eine erneute Kontamination des Trinkwassers oder eine berufliche Exposition, ergibt.

Rückblickend ist zu sagen, dass bereits direkt nach Bekanntwerden der Belastung im Jahr 2006 alle der im Konzept der erst 2016 veröffentlichten HBM-I-Werte empfohlenen Schritte ausgeführt worden sind. Es wurden durch den Einbau der Aktivkohlefilter Maßnahmen zur Reduktion bzw. Elimination der spezifischen Belastungsquelle getroffen und den Betroffenen wurden im Rahmen der Follow-Up-Studien regelmäßige Kontrollen der PFAS-Konzentrationen sowie persönliche umweltmedizinische Beratungen angeboten.

In Zukunft sind weitere Follow-Up-Studien beider Kohorten empfehlenswert, um die weitere Entwicklung der PFAS-Belastung sowie mögliche gesundheitliche Effekte, insbesondere bei Probanden, die die HBM-I- und II-Werte übersteigende PFAS-Konzentrationen aufwiesen, untersuchen zu können.

6 Zusammenfassung

Die perfluorierten Verbindungen PFOA und PFOS sind anthropogene, ubiquitär verbreitete Kohlenstoffverbindungen, die seit den 1960er-Jahren in vielen industriellen Prozessen sowie Produkten des alltäglichen Lebens Verwendung fanden. Mittlerweile ist bekannt, dass eine innere Belastung mit den Substanzen pathogene Effekte haben kann. Die Produktion und Verwendung der Substanzen wurde bzw. wird weiterhin gesetzlich eingeschränkt. In der Stadt Arnsberg in Nordrhein-Westfalen wurde im Jahr 2006 die Verunreinigung des Trinkwassers mit perfluorierten Verbindungen bekannt, woraufhin Humanbiomonitoring-Studien zweier Kollektive (Arnsberger und Angler-Kollektiv) initiiert wurden. Die vorliegende Studie ist eine 2017 durchgeführte prospektive Follow-Up-Untersuchung dieser Kohorten. Das Ziel der Untersuchung war die Feststellung und Beurteilung der aktuellen PFAS-Konzentrationen im Blutplasma, der Entwicklung der inneren Belastung im Vergleich zu den Studien aus den Vorjahren sowie eine Bewertung anhand der im Jahr 2016 abgeleiteten HBM-I-Werte. Neben der Analyse klinisch-chemischer Messgrößen des Lipidstoffwechsels sowie der Schilddrüsenhormone wurde zudem mittels explorativer Analysen eine Assoziation erhöhter PFAS-Belastung mit erniedrigter Antikörperantwort auf Influenza-Antigene nach der Schutzimpfung gegen Influenza untersucht. Untersuchungsinstrumente der Studie waren (Interview)-Fragebögen, Blutentnahmen und die Schutzimpfung gegen Influenza. Die Analysen der Blutproben auf PFAS, klinisch-chemische Routine-Messgrößen und Antikörpertiter wurden von spezialisierten Laboren (Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum und Nationales Referenzzentrum für Influenza des Robert-Koch-Institutes) mittels etablierter Methoden durchgeführt. Alle deskriptiven und explorativen statistischen Analysen wurden mit dem Programm SAS 9.4 durchgeführt.

Elf Jahre nach Bekanntwerden der Kontamination des Trinkwassers betrug die gesamte Teilnahmerate an der aktuellen Studie 44 % (N=220). Die gemessenen PFOA-Konzentrationen lagen bei den Probanden des Arnsberger Kollektivs im Mittel bei 5,5 µg/l (Männer), 2,8 µg/l (Mütter), 2,3 µg/l (Jugendliche) und bei 4,2 µg/l bei den Probanden des Angler-Kollektivs. Es wurde ein kontinuierlicher Rückgang von 66-89 % je nach Untergruppe im Vergleich zur Erstuntersuchung beobachtet.

Der HBM-I-Wert für PFOA von 2 µg/l wurde von 172 Probanden überschritten, davon überschritten 19 Probanden auch den HBM-II-Wert.

Die PFOS-Konzentrationen betragen im Mittel 3,6 µg/l (Männer), 2,0 µg/l (Mütter), 1,7 µg/l (Jugendliche) und 15,7 µg/l (Angler) und sind im Vergleich zur Erstuntersuchung um 35-65 % gesunken. Im Gegensatz zu den kontinuierlich sinkenden PFOA-Belastungen waren bei einigen Probanden beider Kollektive Anstiege der PFOS-Konzentrationen zu beobachten. Der HBM-I-Wert für PFOS von 5 µg/l wurde von 49 Probanden überschritten, davon überschritten 14 Probanden auch den HBM-II-Wert.

Die Referenzwerte für Gesamt (200 mg/dl) - und LDL-Cholesterin (150 mg/dl) wurden von 112 bzw. 40 der Probanden überschritten. Bei 15 Probanden zeigten sich Abweichungen vom Referenzbereich des Schilddrüsenhormons TSH (0,35-3,5 mIU/l), 22 Probanden überschritten den Referenzbereich von fT3 (3,6-6,3 pmol/l) und 2 Probanden unterschritten den Referenzbereich von fT4 (6-14 ng/l).

Die explorative Antikörpertiter-Analyse zeigte Tendenzen einer niedrigeren Antikörperantwort bei höher PFOA-belasteten Probanden bei einer Einteilung dieser in Quartile. Es zeigten sich signifikante negative Assoziation der PFAS-Belastung mit erniedrigter Antikörperantwort auf die im Impfstoff enthaltenen Influenza-Antigene in den verschiedenen Untergruppen, insbesondere gegen das Antigen A(H3N2).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Studie den kontinuierlichen Rückgang der PFOA-Konzentrationen bei allen Probanden bestätigt. Als Ursache ist zum einen die nicht mehr bestehende Exposition der Probanden durch das kontaminierte Trinkwasser sowie auch der allgemein beobachtete Rückgang der PFOA-Belastung in der westlichen Allgemeinbevölkerung durch die sinkende Hintergrundbelastung anzunehmen. Die beobachteten Assoziationen der PFAS-Belastung mit der Antikörperantwort nach Impfung bekräftigen den bereits wissenschaftlich diskutierten negativen Effekt einer PFAS-Belastung auf das humorale Immunsystem. Derzeit kann jedoch nicht von der beobachteten Assoziation auf eine klinisch relevante Kausalität geschlossen werden.

Für die Zukunft sind weitere Follow-Up-Studien dieser seit 2006 bzw. 2008 bestehenden Kohorten zur weiteren wissenschaftlichen Untersuchung der zeitlichen Entwicklung und möglicher Effekte der inneren PFAS-Belastung beim Menschen erstrebenswert.

7 Literaturverzeichnis

- 3M (1950) Electrochemical process of making fluorine-containing carbon compounds (Simons JH) (Zugriff vom 01.02.2020). <https://patentimages.storage.googleapis.com/01/55/69/755b2c00db70f1/US2519983.pdf>
- 3M (1999) The Science of Organic Fluorochemistry. (Zugriff vom 01.02.2020). <http://www.fluoridealert.org/wpcontent/pesticides/pfos.fr.final.docket.0006.pdf>
- Admon D, Engelhard D, Strauss N, Goldman N, Zakay-Rones Z (1997) Antibody response to influenza immunization in patients after heart transplantation. *Vaccine* 15:1518-1522
- ATSDR (2018) Toxicological Profile for Perfluoroalkyls-Draft for Public Comment. (Zugriff vom 01.02.2020). <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>
- Bach CC, Bech BH, Brix N, Nohr EA, Bonde JP, Henriksen TB (2015) Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* 45:53-67
- Barber J, Berger U, Chaemfa C, Huber S, Jahnke A, Temmed C, Jones K (2007) Analysis of per- and polyfluorinated alkyl substances in air samples from Northwest Europe. *J. Environ. Monit.* 9:530–541
- Barry V, Winqvist A, Steenland K (2013) Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 121:1313-1318
- Bartell SM, Calafat AM, Lyu C, Kato K, Ryan PB, Steenland K (2010) Rate of Decline in Serum PFOA Concentrations after Granular Activated Carbon Filtration at Two Public Water Systems in Ohio and West Virginia. *Environ Health Perspect* 118:222-228
- Bengtson Nash S, Rintoul SR, Kawaguchi S, Staniland I, van den Hoff J, Tierney M, Bossi R (2010) Perfluorinated compounds in the Antarctic region: ocean circulation provides prolonged protection from distant sources. *Environ Pollut* 158:2985-2991
- Beyer WE, Palache AM, de Jong JC, Osterhaus AD (2002) Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 20:1340-1353
- Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC (2001) Mechanisms of Extrahepatic Tumor Induction by Peroxisome Proliferators in Male CD Rats. *Toxicological Sciences* 60:44-55
- Bloch K (1965) The Biological Synthesis of Cholesterol. *Science* Vol. 150, Issue 3692, pp. 19-28. DOI: 10.1126/science.150.3692.19. (Zugriff vom 15.08.2020). <https://assets.nobelprize.org/uploads/2018/06/-blochlecture.pdf>
- Blumberg EA, Fitzpatrick J, Stutman PC, Hayden FG, Brozena SC (1998) Safety of influenza vaccine in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 17:1075-1080
- BMU (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit), 2019: 06.05.2019 | Pressemitteilung Nr. 060/19 | Chemikaliensicherheit.

(Zugriff vom 24.01.2020). <https://www.bmu.de/pressemitteilung/weltweiter-bann-fuer-drei-gefaehrliche-chemikalien/>

- Bogdanska J, Borg D, Sundstrom M, Bergstrom U, Halldin K, Abedi-Valugerdi M, Bergman A, Nelson B, Depierre J, Nobel S (2011) Tissue distribution of (3)(5)S-labelled perfluorooctane sulfonate in adult mice after oral exposure to a low environmentally relevant dose or a high experimental dose. *Toxicology* 284:54-62
- Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Fredslund SO, Bossi R, Olsen J (2014) Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control study nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer Causes Control* 25:1439-1448
- Brede E, Wilhelm M, Göen T, Müller J, Rauchfuss K, Kraft M, Hölzer J (2010) Two-year follow-up biomonitoring pilot study of residents' and controls' PFC plasma levels after PFOA reduction in public water system in Arnsberg, Germany. *International journal of hygiene and environmental health* 213:217-223
- Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, Jensen AA, Kannan K, Mabury SA, van Leeuwen SP (2011) Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integr Environ Assess Manag* 7:513-541
- Butenhoff JL, Kennedy Jr. G, Chang S, Olsen GW (2012a) Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 298:1– 13
- Butenhoff, J. L., Chang, S. C., Olsen, G. W., Thomford, P. J. (2012b). Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Toxicology* 293(1-3): 1-15.
- C8 Science Panel (2012) Probable Link Evaluation for heart disease (including high blood pressure, high cholesterol, coronary artery disease)
- Casal P, Gonzalez-Gaya B, Zhang Y, Reardon A , Martin J, Jimenez B, Dachs J (2017) Accumulation of Perfluoroalkylated Substances in Oceanic Plankton. *Environ. Sci. Technol.* 51:2766–2775
- Chang SC, Noker PE, Gorman GS, Gibson SJ, Hart JA, Ehresman DJ, Butenhoff JL (2012) Comparative pharmacokinetics of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats, mice, and monkeys. *Reprod Toxicol* 33:428-440
- Chen YM, Guo LH (2009) Fluorescence study on site-specific binding of perfluoroalkyl acids to human serum albumin. *Arch Toxicol* 83:255-261
- Coperchini F, Awwad O, Rotondi M, Santini F, Imbriani M, Chiovato L (2017) Thyroid disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA). *J Endocrinol Invest* 40:105-121
- Cullen G, Bader C, Korzenik JR, Sands BE (2012) Serological response to the 2009 H1N1 influenza vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 61:385-391
- Darrow LA, Stein CR, Steenland K (2013) Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect* 121:1207-1213

- de Jong JC, Palache AM, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Boon AC, Osterhaus AD (2003) Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. *Dev Biol (Basel)* 115:63-73
- Dengler TJ, Strnad N, Buhring I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kubler WE, Zielen S (1998) Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 66:1340-1347
- Denys S, Fraize-Frontier S, Moussa O, Le Bizec B, Veyrand B, Volatier JL (2014) Is the fresh water fish consumption a significant determinant of the internal exposure to perfluoroalkylated substances (PFAS)? *Toxicol Lett* 231:233-238
- Dewitt JC, Copeland CB, Luebke RW (2009) Suppression of humoral immunity by perfluorooctanoic acid is independent of elevated serum corticosterone concentration in mice. *Toxicol Sci*
- Dobraca D, Israel L, McNeel S, Voss R, Wang M, Gajek R, Park JS, Harwani S, Barley F, She J, Das R (2015) Biomonitoring in California firefighters: metals and perfluorinated chemicals. *J Occup Environ Med* 57:88-97
- Ducatman A, Zhang J, Fan H (2015) Prostate-specific antigen and perfluoroalkyl acids in the C8 health study population. *J Occup Environ Med* 57:111-114
- Duffek A, Conrad A, Kolossa-Gehring M, Lange R, Rucic E, Schulte C, Wellnitz J (2020) Per- and polyfluoroalkyl substances in blood plasma – Results of the German Environmental Survey for children and adolescents 2014–2017 (GerES V). *Int J Hyg Environ Health* 228:113549
- EFSA (2018) Panel on Contaminants in the Food Chain: Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food EFSA Journal, 5194
- Elcombe CR, Elcombe BM, Foster JR, Chang SC, Ehresman DJ, Noker PE, Butenhoff JL (2012) Evaluation of hepatic and thyroid responses in male Sprague Dawley rats for up to eighty-four days following seven days of dietary exposure to potassium perfluorooctanesulfonate. *Toxicology* 293:30-40
- Emmett EA, Shofer FS, Zhang H, Freeman D, Desai C, Shaw LM (2006) Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum concentrations and exposure sources. *J Occup Environ Med* 48:759-770
- EPA (2000) EPA and 3M Announce phase out of PFOS. (Zugriff vom 10.07.2020). https://archive.epa.gov/epapages/newsroom_archive/newsreleases/33aa946e6cb11f35852568e1005246b4.html
- Eriksen KT, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K, Sorensen M (2013) Association between Plasma PFOA and PFOS Levels and Total Cholesterol in a Middle-Aged Danish Population. *PLoS One* 8:e56969
- Eriksen KT, Sorensen M, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O (2009) Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population. *J Natl Cancer Inst* 101:605-609
- EU (European Union), 2010. No 757/2010 of 24 august 2010 amending regulation(EC) No 850/2004 of the european parliament and of the council

on persistent organic pollutants as regards annexes I and III. Off. J. Eur. Union (L223/29-223/36).

- EU (European Union), 2019 Verordnung (EU) 2019/1021 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Juni 2019 über persistente organische Schadstoffe (Text von Bedeutung für den EWR.) PE/61/2019/REV/1OJ L 169, 25.6.2019, p. 45–77 (BG, ES, CS, DA, DE, ET, EL, EN, FR, GA, HR, IT, LV, LT, HU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, SL, FI, SV) (Zugriff vom 20.01.2020). <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/1021/oj>
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J (2009) Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod* 24:1200-1205
- Fitz-Simon N, Fletcher T, Luster MI, Steenland K, Calafat AM, Kato K, Armstrong B (2013) Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Epidemiology* 24:569-576
- Fricke M, Lahl U (2005) Risikobewertung von Perfluortensiden als Beitrag zur aktuellen Diskussion zum REACH-Dossier der EU- Kommission. *UWSF-Z Umweltchem Ökotox* 17:36-49
- Frisbee SJ, Brooks AP, Jr., Maher A, Flensburg P, Arnold S, Fletcher T, Steenland K, Shankar A, Knox SS, Pollard C, Halverson JA, Vieira VM et al. (2009) The C8 health project: design, methods, and participants. *Environmental health perspectives* 117:1873-1882
- Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, Steenland K, Savitz DA, Fletcher T, Ducatman AM (2010) Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:860-869
- Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, Faber F, Hannibal I, Genzel-Boroviczeny O, Koletzko B, Volkel W (2010) Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol* 44:7123-7129
- Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D (2009) Perfluorinated compounds--exposure assessment for the general population in Western countries. *Int J Hyg Environ Health* 212:239-270
- Fromme H, Wockner M, Roscher E, Volkel W (2017) ADONA and perfluoroalkylated substances in plasma samples of German blood donors living in South Germany. *Int J Hyg Environ Health* 220:455-460
- Fu J, Gao Y, Cui L, Wang T, Liang Y, Qu G, Yuan B, Wang Y, Zhang A, Jiang G (2016) Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China. *Scientific Reports* 6:38039
- Fujii Y, Niisoe T, Harada KH, Uemoto S, Ogura Y, Takenaka K, Koizumi A (2015) Toxicokinetics of perfluoroalkyl carboxylic acids with different carbon chain lengths in mice and humans. *J Occup Health* 57:1-12
- Geiger SD, Xiao J, Ducatman A, Frisbee S, Innes K, Shankar A (2014) The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 98:78-83
- Giesy J, Kannan K (2001) Global Distribution of Perfluorooctane Sulfonate in Wildlife. *Environ. Sci. Technol.* 35:1339-1342

- Goeken N, Hölzer J, Joswig M, Mogwitz U (2015) II. Nachuntersuchung der PFT-Konzentrationen in Blutproben der Angler-Kohorte am Möhnesee (Werkvertrag Nr. 21/12). Abschlussbericht. (Zugriff vom 30.01.2020). https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/pdf/Abs_Angler_follow_up_30.06.15.pdf
- Goeken N, Joswig M, Kasper-Sonnenberg M, Hölzer J (2015) Weiterführung (3. Follow-Up) der Kohortenstudie zur PFT-Belastung in Blut und Trinkwasser im Hochsauerlandkreis (Werkvertrag Nr. 34/10). Abschlussbericht. Abrufbar unter: https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/pdf/Abs_PFT_follow_up2010_03_07_15.pdf (Zugriff vom 30.01.2020)
- Goosey E, Harrad S (2011) Perfluoroalkyl compounds in dust from Asian, Australian, European, and North American homes and UK cars, classrooms, and offices. *Environment International* 37:86–92
- Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Molbak K, Weihe P, Heilmann C (2012) Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 307:391-397
- Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E (2017) Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect* 125:077018
- Granum B, Haug LS, Namork E, Stolevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Lovik M, Nygaard UC (2013) Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol* 10:373-379
- Guruge KS, Hikono H, Shimada N, Murakami K, Hasegawa J, Yeung LW, Yamanaka N, Yamashita N (2009) Effect of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on influenza A virus-induced mortality in female B6C3F1 mice. *J Toxicol Sci* 34:687-691
- Gyllenhammar I, Benskin JP, Sandblom O, Berger U, Ahrens L, Lignell S, Wiberg K, Glynn A (2018) Perfluoroalkyl Acids (PFAAs) in Serum from 2-4-Month-Old Infants: Influence of Maternal Serum Concentration, Gestational Age, Breast-Feeding, and Contaminated Drinking Water. *Environ Sci Technol* 52:7101-7110
- Haines DG, Murray J (2012) Human biomonitoring of environmental chemicals—Early results of the 2007–2009 Canadian Health Measures Survey for males and females. *Int J Hyg Environ Health* Vol. 215, Issue 2, 133-137
- Han X, Nabb DL, Russell MH, Kennedy GL, Rickard RW (2012) Renal elimination of perfluorocarboxylates (PFCAs). *Chem Res Toxicol* 25:35-46
- Han X, Snow TA, Kemper RA, Jepson GW (2003) Binding of perfluorooctanoic acid to rat and human plasma proteins. *Chem Res Toxicol* 16:775-781
- Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A (2005) Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 99:253-261
- Harada KH, Hashida S, Kaneko T, Takenaka K, Minata M, Inoue K, Saito N, Koizumi A (2007) Biliary excretion and cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans. *Environ Toxicol Pharmacol* 24:134-139

- Hardell E, Karrman A, van Bavel B, Bao J, Carlberg M, Hardell L (2014) Case-control study on perfluorinated alkyl acids (PFAAs) and the risk of prostate cancer. *Environ Int* 63:35-39
- HBM-Kommission (1996) Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes: Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte in der Umweltmedizin. *Bundesgesundhbl.* 39:221-224
- HBM-Kommission (2014) Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten - Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 57:138-147
- HBM-Kommission (2016) HBM-I-Werte für Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) in Blutplasma - Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 59:1362-1363
- HBM-Kommission (2018) Ableitung von HBMI-Werten für Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) – Stellungnahme der Kommission „Humanbiomonitoring“ des Umweltbundesamts. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61(4):474–487
- HBM Kommission (2020) Bekanntmachung des Umweltbundesamtes. HBM-II-Werte für Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) in Blutplasma - Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamts. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 63:356-360
- Hekster FM, Laane RW, de Voogt P (2003) Environmental and toxicity effects of perfluoroalkylated substances. *Rev Environ Contam Toxicol* 179:99-121
- Hirst GK (1942) The Quantitative Determination of Influenza Virus and Antibodies by Means of Red Cell Agglutination. *J Exp Med* 75:49-64
- Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, Palache A, Wilschut J, Kallenberg CG, Bijl M (2009) Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 60:2438-2447
- Hölzer J, Göen T, Just P, Reupert R, Rauchfuss K, Kraft M, Müller J, Wilhelm M (2011) Perfluorinated compounds in fish and blood of anglers at Lake Mohne, Sauerland area, Germany. *Environ Sci Technol* 45:8046-8052
- Hölzer J, Göen T, Rauchfuss K, Kraft M, Angerer J, Kleeschulte P, Wilhelm M (2009) One-year follow-up of perfluorinated compounds in plasma of German residents from Arnsberg formerly exposed to PFOA-contaminated drinking water. *Int J Hyg Environ Health* 212:499-504
- Hölzer J, Midasch O, Rauchfuss K, Kraft M, Reupert R, Angerer J, Kleeschulte P, Marschall N, Wilhelm M (2008) Biomonitoring of perfluorinated compounds in children and adults exposed to perfluorooctanoate-contaminated drinking water. *Environ Health Perspect* 116:651-657
- IARC (2017) Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture: Perfluorooctanoic acid. (Zugriff vom 08.09.2019). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol110/mono110.pdf>.

- Ingelido AM, Marra V, Abballe A, Valentini S, Iacovella N, Barbieri P, Porpora MG, di Domenico A, De Felip A (2010). Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid exposures of the Italian general population. *Chemosphere* 80(10):1125-30. Doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.025
- Ji K, Kim S, Kho Y, Paek D, Sakong J, Ha J, Choi K (2012) Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: dietary sources and potential impact on thyroid hormones. *Environ Int* 45:78-85
- Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, Robinson KA, Axelrad DA, Woodruff TJ (2014) The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1028-1039
- Joswig M, Goeken N, Mogwitz U, Schaub S, Wilhelm M, Hölzer J (2014) Beobachtung der gesundheitlichen Entwicklung von Kindern und Müttern nach hoher Belastung mit PFOA – Arnsberg Kohorte (Forschungs- und Entwicklungsvorhaben FKZ 3710 61 222). (Zugriff vom 20.01.2020). https://www.bmu.de/fileadmin/Daten_BMU/Pool/Forschungsdatenbank/fkz_3710_61_222_arnsberg_kohorte_bf.pdf
- Karásková P, Venier M, Melymuk K, Bečanová J, Vojta S, Prokeš R, Diamond M, Klánová J (2016) Perfluorinated alkyl substances (PFASs) in household dust in Central Europe and North America. *Environment International* 94:315–324
- Kawashima Y, Kobayashi H, Miura H, Kozuka H (1995) Characterization of hepatic responses of rat to administration of perfluorooctanoic and perfluorodecanoic acids at low levels. *Toxicology* 99(3): 169-78.
- Kärman A, Ericson I, Van Bavel B, Darnerud PO, Aune M, Glynn AW, Lignell S, Lindström G (2007) Exposure of perfluorinated chemicals through lactation-levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden. *Environmental Health Perspectives* 115:226–230
- Kielsen K, Shamim Z, Ryder LP, Nielsen F, Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Heilmann C (2016) Antibody response to booster vaccination with tetanus and diphtheria in adults exposed to perfluorinated alkylates. *J Immunotoxicol* 13:270-273
- Knox SS, Jackson T, Frisbee SJ, Javins B, Ducatman AM (2011) Perfluorocarbon exposure, gender and thyroid function in the C8 Health Project. *J Toxicol Sci* 36:403-410
- Laitinen JA, Koponen J, Koikkalainen J, Kiviranta H (2014) Firefighters' exposure to perfluoroalkyl acids and 2-butoxyethanol present in firefighting foams. *Toxicol Lett* 231:227-232
- Lam J, Koustas E, Sutton P, Johnson PI, Atchley DS, Sen S, Robinson KA, Axelrad DA, Woodruff TJ (2014) The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: integration of animal and human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1040-1051
- LANUV (2011) Verbreitung von PFT in der Umwelt. Ursachen – Untersuchungsstrategie – Ergebnisse – Maßnahmen. LANUV-Fachbericht 34.(Zugriff vom 06.07.2020) https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuvpubl/3_fachberichte/30034.pdf

- LANUV (2019) Aufklärung, Nachuntersuchung und Beratung von PFT-belasteten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern (Vergabe-Nr. 7605/33/FV). Abschlussbericht. (Zugriff vom 21.08.2020). https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/umwelt/pdf/06_06_19_Abschlussbericht_HBM_PFAS_HSK.pdf
- LGA (2019) Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg: Ergebnisse der PFC-Blutkontrolluntersuchung im Landkreis Rastatt 2018. (Zugriff vom 01.02.2020). https://rp.baden-wuerttemberg.de/rps/Documents/PFC-Blutkontrolluntersuchung_2018.pdf
- LGL Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2020) Umweltkontamination durch Freisetzung von Perfluorooctansäure (PFOA) im Landkreis Altötting Gesundheitliche Bewertung nach Einführung der HBM-II-Werte für PFOA (Zugriff vom 18.06.2020). https://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/kontaminanten/pfas/et_pfoa_bewertung_nach_hbm_2.html
- Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, Jakobsson K (2018) Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med* 75:46-51
- Lim TC, Wang B, Huang J, Deng S, Yu G (2011) Emission inventory for PFOS in China: review of past methodologies and suggestions. *ScientificWorldJournal* 11:1963-1980
- Lin PD, Cardenas A, Hauser R, Gold DR, Kleinman KP, Hivert MF, Fleisch AF, Calafat AM, Webster TF, Horton ES, Oken E (2019) Per- and polyfluoroalkyl substances and blood lipid levels in pre-diabetic adults-longitudinal analysis of the diabetes prevention program outcomes study. *Environ Int* 129:343-353
- Liu Y, Pereira AS, Beesoon S, Vestergren R, Berger U, Olsen GW, Glynn A, Martin JW (2015) Temporal trends of perfluorooctanesulfonate isomer and enantiomer patterns in archived Swedish and American serum samples. *Environ Int* 75:215-222
- Looker C, Luster MI, Calafat AM, Johnson VJ, Burleson GR, Burleson FG, Fletcher T (2014) Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol Sci* 138:76-88
- Loos R, Gawlik B, Locoro G, Rimaviciute E, Contini S, Bidoglio G (2009) EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. *Environmental Pollution* 157:561-568
- Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T (2012) Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 120:1036-1041
- Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW, Church TR (2009) Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology* 20:921-928
- Marschall, N (2009) Belastung der Bevölkerung im Hochsauerlandkreis durch perfluorierte Verbindungen. Dissertation Humanmedizin Ruhr Universität Bochum (Zugriff vom 20.01.2020). <https://hss-opus.ub.ruhr-uni-bochum.de/opus4/frontdoor/deliver/index/docId/2311/file/diss.pdf>
- Matilla-Santander N, Valvi D, Lopez-Espinosa MJ, Manzano-Salgado CB, Ballester F, Ibarluzea J, Santa-Marina L, Schettgen T, Guxens M, Sunyer J, Vrijheid

- M (2017) Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Metabolic Outcomes in Pregnant Women: Evidence from the Spanish INMA Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* 125:117004
- Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS (2010) Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 118:686-692
- Midasch O, Drexler H, Hart N, Beckmann MW, Angerer J (2007) Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health*
- Minata M, Harada KH, Karrman A, Hitomi T, Hirose M, Murata M, Gonzalez FJ, Koizumi A (2010) Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in hepatobiliary injury induced by ammonium perfluorooctanoate in mouse liver. *Ind Health* 48:96-107
- Morck TA, Nielsen F, Nielsen JK, Siersma VD, Grandjean P, Knudsen LE (2015) PFAS concentrations in plasma samples from Danish school children and their mothers. *Chemosphere* 129:203-209
- Murphy K, Weaver C (2018) *Janeway Immunologie*. 9 Auflage. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4>
- Müller C, De Silva A, Small J, Williamson M, Wang X, Morris A, Katz S, Gamberg M, Muir D (2011) Biomagnification of Perfluorinated Compounds in a Remote Terrestrial Food Chain: Lichen-Caribou-Wolf. *Environ. Sci. Technol.* 45:8665–8673
- Müller C, Gerecke A, Bogdal C, Wang Z, Scheringer M, Hungerbühler K (2012) Atmospheric fate of poly- and perfluorinated alkyl substances (PFASs): Daynight patterns of air concentrations in summer in Zurich, Switzerland. *Environmental Pollution* 169:196-203
- Nakagawa T, Ramdhan DH, Tanaka N, Naito H, Tamada H, Ito Y, Li Y, Hayashi Y, Yamagishi N, Yanagiba Y, Aoyama T, Gonzalez FJ et al. (2012) Modulation of ammonium perfluorooctanoate-induced hepatic damage by genetically different PPARalpha in mice. *Arch Toxicol* 86:63-74
- Nakamura T, Ito Y, Yanagiba Y, Ramdhan DH, Kono Y, Naito H, Hayashi Y, Li Y, Aoyama T, Gonzalez FJ, Nakajima T (2009) Microgram-order ammonium perfluorooctanoate may activate mouse peroxisome proliferator-activated receptor alpha, but not human PPARalpha. *Toxicology* 265:27-33
- Nilsson H, Karrman A, Rotander A, van Bavel B, Lindstrom G, Westberg H (2013) Professional ski waxers' exposure to PFAS and aerosol concentrations in gas phase and different particle size fractions. *Environ Sci Process Impacts* 15:814-822
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, Watts GF, Sypniewska G, Wiklund O, Borén J, Chapman MJ, Cobbaert C et al. (2016) European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis

Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. Jul 1;37(25):1944-58.doi: 10.1093/eurheartj/ehw152.

- Nost TH, Vestergren R, Berg V, Nieboer E, Odland JO, Sandanger TM (2014) Repeated measurements of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from 1979 to 2007 in males from Northern Norway: assessing time trends, compound correlations and relations to age/birth cohort. *Environ Int* 67:43-53
- NTP (2016) (National Toxicology Program). Draft, Systematic Review of Immunotoxicity Associated with Exposure to Perfluorooctanoic Acid (PFOA) or Perfluorooctane Sulfonate (PFOS).
- NTP (2019a) (National Toxicology Program). Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Perfluorooctanoic Acid (CAS No. 335-67-1) Administered in Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) Rats. Technical Report 598. (Zugriff vom 24.07.2020). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2019/december/tr598draft.pdf.
- NTP (2019b). (National Toxicology Program). Technical Report on the Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Carboxylates (Perfluorohexanoic Acid, Perfluorooctanoic Acid, Perfluorononanoic Acid, and Perfluorodecanoic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats. (Zugriff vom 24.07.2020). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox097_508.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tox097.
- NTP (2019c) (National Toxicology Program). Technical Report on The Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid, Perfluorohexane Sulfonate Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats. (Zugriff vom 24.07.2020). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox096_508.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tox096..
- OECD (2005) Results of survey on production and use of PFOS, PFAS and PFOA, related substances and products/mixtures containing these substances. ENV/JM/MONO(2005). Organisation for Economic Co-operation and Development
- Oliaei F, Kriens D, Weber R, Watson A (2013) PFOS and PFC releases and associated pollution from a PFC production plant in Minnesota (USA). *Environ Sci Pollut Res Int* 20:1977-1992
- Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Mandel JH (2000) Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Drug Chem Toxicol* 23:603-620
- Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Mandel JH (2003) Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J Occup Environ Med* 45:260-270
- Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, Zobel LR (2007) Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect* 115:1298-1305

- Olsen GW, Burris JM, Mandel JH, Zobel LR (1999) Serum perfluorooctane sulfonate and hepatic and lipid clinical chemistry tests in fluorochemical production employees. *J Occup Environ Med* 41:799-806
- Olsen GW, Mair DC, Lange CC, Harrington LM, Church TR, Goldberg CL, Herron RM, Hanna H, Nobiletti JB, Rios JA, Reagen WK, Ley CA (2017) Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in American Red Cross adult blood donors, 2000-2015. *Environ Res* 157:87-95
- Peden-Adams MM, Keller JM, Eudaly JG, Berger J, Gilkeson GS, Keil DE (2008) Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 104:144-154
- Perez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, Fabrega F, Domingo JL, Barcelo D, Farre M (2013) Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int* 59:354-362
- Piepoli M F, Hoes A W, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A L, Cooney M T, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall M S et al. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29): 2315-2381.
- Prevedouros K , Cousins I, Buck R , Korzeniowski S (2006) Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. *Environmental Science & Technology* Vol. 40, No. 1
- Raleigh KK, Alexander BH, Olsen GW, Ramachandran G, Morey SZ, Church TR, Logan PW, Scott LL, Allen EM (2014) Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med* 71:500-506
- RIVM PROAST Web, PROAST version 64.0 (2017) (Zugriff vom 21.09.2019). <https://proastweb.rivm.nl/>
- RKI (2016) Robert Koch Institut. Ratgeber für Ärzte. Influenza (saisonale Grippe). *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 7. (Zugriff vom 11.07.2020). https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/07_16.pdf?__blob=publicationFile
- RKI (2018) Robert Koch Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 2. (Zugriff vom 21.04.2019). https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/02_18.pdf?__blob=publicationFile
- RKI (2019) Robert Koch Institut. Grippeschutzimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten (Zugriff vom 20.08.2020). https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html
- Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, Zambon M, Scarffe JH (2000) Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 82:1261-1265

- Rotander A, Toms LM, Aylward L, Kay M, Mueller JF (2015) Elevated levels of PFOS and PFHxS in firefighters exposed to aqueous film forming foam (AFFF). *Environ Int* 82:28-34
- Salles MJ, Sens YA, Boas LS, Machado CM (2010) Influenza virus vaccination in kidney transplant recipients: serum antibody response to different immunosuppressive drugs. *Clin Transplant* 24:E17-23
- Schümann M, Lilienthal H, Hölzer J (2020) Human-Biomonitoring von perfluorierten Chemikalien (PFCs) – Erarbeitung eines Vorschlags zur Ableitung je eines HBM-II-Wertes für PFOA und PFOS. Abschlussbericht Gutachten (Forschungskennzahl 89140) .Umwelt und Gesundheit 01/2020. (Zugriff vom 15.06.2020). <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/humanbiomonitoring-von-perfluorierten-chemikalien>
- Schröter-Kermani C, Müller J, Jürling H, Conrad A, Schulte C (2013) Retrospective monitoring of perfluorocarboxylates and perfluorosulfonates in human plasma archived by the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health* 216:633-640
- Sharma BM, Bharat G , Tayal S, Larssen T, Becanova J, Karaskova P, Whitehead P, Futter M, Butterfield D, Nizzetto L (2016) Perfluoroalkyl substances (PFAS) in river and ground/drinking water of the Ganges River basin: Emissions and implications for human exposure. *Environmental Pollution* 208:704-713
- Shrestha S, Bloom MS, Yucel R, Seegal RF, Wu Q, Kannan K, Rej R, Fitzgerald EF (2015) Perfluoroalkyl substances and thyroid function in older adults. *Environ Int* 75:206-214
- Skutlarek D, Exner M, Farber H (2006) Perfluorinated surfactants in surface and drinking waters. *Environ Sci Pollut Res Int* 13:299-307
- Skutlarek D, Exner M, Färber H (2006) Perfluorierte Tenside (PFT) in der aquatischen Umwelt und im Trinkwasser. *UWSF - Z Umweltchem Ökotox* 18 (3) 151-154
- Sochorova L, Hanzlikova L, Cerna M, Drgacova A, Fialova A, Svarcova A, Gramblicka T, Pulkrabova J (2017) Perfluorinated alkylated substances and brominated flame retardants in serum of the Czech adult population. *Int J Hyg Environ Health* 220:235-243
- Sozialministerium Baden-Württemberg (2015) Bekanntmachung des Sozialministeriums über öffentlich empfohlene Schutzimpfungen. (Zugriff vom 20.01.2020 https://sozialministerium.badenwuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/msm/intern/downloads/Downloads_Gesundheitsschutz/Empfehlung-Schutzimpfungen-BW_GABI-2015.pdf).
- Statistisches Bundesamt (2012) Geburten in Deutschland. Bestellnummer 01200007-12900-1.(Zugriff vom 14.06.2020).www.destatis.de/publikationen.
- Steenland K, Jin C, MacNeil J, Lally C, Ducatman A, Vieira V, Fletcher T (2009) Predictors of PFOA levels in a community surrounding a chemical plant. *Environ Health Perspect* 117:1083-1088
- Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V (2009) Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 170:1268-1278

- Steenland K, Woskie S (2012) Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol* 176:909-917
- Stein CR, Ge Y, Wolff MS, Ye X, Calafat AM, Kraus T, Moran TM (2016) Perfluoroalkyl substance serum concentrations and immune response to FluMist vaccination among healthy adults. *Environmental Research* 149:171-178
- Stein CR, Savitz DA, Dougan M (2009) Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 170:837-846
- Stockholm Convention (2009) The new POPs under the Stockholm Convention.
- Stockholm Convention (2019) Ninth Meeting of the conference of the parties to the Stockholm convention. (Zugriff vom 24.06.2019).
<http://chm.pops.int/TheConvention/ConferenceoftheParties/Meetings/COP9/tabid/7521/Default.aspx>.
- Taniyasu S, Kannan K, So MK, Gulkowska A, Sinclair E, Okazawa T, Yamashita N (2005) Analysis of fluorotelomer alcohols, fluorotelomer acids, and short- and long-chain perfluorinated acids in water and biota. *J Chromatogr A* 1093(1-2):89-97.
- Tanner EM, Bloom MS, Wu Q, Kannan K, Yucel RM, Shrestha S, Fitzgerald EF (2018) Occupational exposure to perfluoroalkyl substances and serum levels of perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in an aging population from upstate New York: a retrospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health* 91:145-154
- Thomas, L. (2005) Labor und Diagnose. Frankfurt/ Main, TH-Books Verlagsgesellschaft.
- Tiu CT, Lin YS, Pagala M, Ghitan M, Treanor JJ, Fitzgerald T, Xiao YY, Ushumirskiy S, Wong SS, Javier EM, Xu Y, Minkoff HL et al. (2011) Antibody response to inactivated influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine in patients with and without HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 58:e99-102
- Toms LM, Thompson J, Rotander A, Hobson P, Calafat AM, Kato K, Ye X, Broomhall S, Harden F, Mueller JF (2014) Decline in perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate serum concentrations in an Australian population from 2002 to 2011. *Environ Int* 71C:74-80
- TWK (2006) (Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit) Bewertung von PFOA im Trinkwasser des Hochsauerlandkreises. Vorläufige Bewertung von Perfluorierten Tensiden (PFT) im Trinkwasser am Beispiel ihrer Leitsubstanzen Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS). Stellungnahme der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) beim Umweltbundesamt vom 21.06.06 überarbeitet am 13.7.06. (Zugriff vom 24.01.2020).
<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/419/dokumente/pft-im-trinkwasser.pdf>
- Van Zelm R, Huijbregts MA, Russell MH, Jager T, Van De Meent D (2008) Modeling the environmental fate of perfluorooctanoate and its precursors from global fluorotelomer acrylate polymer use. *Environ Toxicol Chem* 27:2216-2223

- Vanden Heuvel JP, Kuslikis BI, Van Rafelghem MJ, Peterson RE (1991) Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J Biochem Toxicol* 6:83-92
- Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD (2015) Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *Hum Reprod* 30:701-709
- Wang L, Wang Y, Liang Y, Li J, Liu Y, Zhang J, Zhang A, Fu J, Jiang G (2013) Specific accumulation of lipid droplets in hepatocyte nuclei of PFOA-exposed BALB/c mice. *Sci Rep* 3: 2174.
- Wang L, Wang Y, Liang Y, Li J, Liu Y, Zhang J, Zhang A, Fu J, Jiang G (2014) PFOS induced lipid metabolism disturbances in BALB/c mice through inhibition of low density lipoproteins excretion. *Sci Rep* 4:4582
- Webster R, Cox N, Stöhr K (2002) WHO Animal Influenza Manual. WHO/CDS/CSR/NCS. 2002.5 1-99. (Zugriff vom 13.07.2019). <http://www.who.int/iris/handle/10665/68026>
- Winkens K, Giovanoulis G, Koponenc J, Vestergren B, Bergerd U, Karvonen A, Pekkanen J, Kiviranta H, Cousins I (2018) Perfluoroalkyl acids and their precursors in floor dust of children's bedrooms - Implications for indoor exposure. *Environment International* 119:493–502
- Winqvist A, Lally C, Shin HM, Steenland K (2013) Design, methods, and population for a study of PFOA health effects among highly exposed mid-Ohio valley community residents and workers. *Environ Health Perspect* 121:893-899
- Winqvist A, Steenland K (2014) Perfluorooctanoic acid exposure and thyroid disease in community and worker cohorts. *Epidemiology* 25:255-264
- Wu M, Sun R, Wang M, Liang H, Ma S, Han T, Xia X, Ma J, Tang L, Sun Y, Xu G (2017) Analysis of perfluorinated compounds in human serum from the general population in Shanghai by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Chemosphere* 168:100-105
- Wu XM, Bennett DH, Calafat AM, Kato K, Strynar M, Andersen E, Moran RE, Tancredi DJ, Tulse NS, Hertz-Picciotto I (2015) Serum concentrations of perfluorinated compounds (PFC) among selected populations of children and adults in California. *Environ Res* 136:264-273
- Yamashita N, Kannan K, Taniyasu S, Horii Y, Petrick G, Gamo T (2005) A global survey of perfluorinated acids in oceans. *Marine Pollution Bulletin* 51:658–668
- Yeung LW, Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA (2013) Part I. A temporal study of PFCAs and their precursors in human plasma from two German cities 1982-2009. *Environ Sci Technol* 47:3865-3874
- Yeung LW, Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA (2013) Part II. A temporal study of PFOS and its precursors in human plasma from two German cities in 1982-2009. *Environ Sci Technol* 47:3875-3882
- Zhang C, Sundaram R, Maisog J, Calafat AM, Barr DB, Buck Louis GM (2015) A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes. *Fertil Steril* 103:184-189

Anhang

A1 Anschreiben, Informationsmaterialien, Einverständniserklärungen, Fragebögen und Ergebnismitteilungen

A1.1 Anschreiben

Landesamt für Natur,
Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM | 44780 Bochum | Germany
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin

RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM **RUB**

MEDIZINISCHE FAKULTÄT

PD DR. MED. JÜRGEN HÖLZER
Kommissarischer Leiter der
Abteilung für Hygiene, Sozial- und
Umweltmedizin
Gebäude MA 1/31
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum

SEKRETARIAT: ULRIKE HOFMANN
Fon +49 (0)234 32-27365
Fax +49 (0)234 32-14199
pft@rub.de
www.hygiene.ruhr-uni-bochum.de

17.10.2017

■ Einladung zur Wiederholungsuntersuchung 2017

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Jugendliche,

Sie haben in den letzten Jahren an den Studien zur inneren Belastung mit PFT teilgenommen. Dafür möchten wir Ihnen nochmals danken.

Wir möchten Sie hiermit **erneut einladen**, an einer weiteren Wiederholungsuntersuchung zur Belastung mit PFT im Auftrag des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV) NRW teilzunehmen.

Ziel der Untersuchung ist es festzustellen, ob und wie weit ihre PFT-Blutkonzentration seit der letzten Untersuchung gesunken ist. Die Untersuchung umfasst eine **Blutentnahme sowie eine kurze Befragung in den Räumlichkeiten der Außenstelle des Gesundheitsamtes Hochsauerlandkreis in Arnsberg (Eichholzstraße 9, 59821 Arnsberg)**. Darüber hinaus bieten wir Ihnen eine **Impfung gegen Influenza (Grippe) und eine Überprüfung des dadurch erreichten Impfschutzes an**.

Es werden alle Arnsberger Bürger eingeladen, die schon an den zuvor durchgeführten Untersuchungen teilgenommen haben. Weitere Informationen zu dieser Untersuchung finden Sie in dem beiliegenden Informationsblatt.

Als Teilnehmer haben Sie natürlich einen persönlichen **Nutzen**: neben den Analyseergebnissen Ihrer individuellen PFT-Belastung sowie des Impfschutzes gegen Influenza erhalten Sie bei der Teilnahme an allen Untersuchungen eine **Aufwandsentschädigung** in Höhe von 30 €.

■ Wenn Sie an der Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie telefonisch einen **Termin** unter folgender Rufnummer zu vereinbaren:

02 34 / 32 29 464 (oder per E-Mail an pft@rub.de)

Diese Telefonnummer ist montags-donnerstags von 8-16 Uhr besetzt; außerhalb dieser Zeiten besteht die Möglichkeit, eine Nachricht auf dem Anrufbeantworter zu hinterlassen – wir rufen Sie dann zurück. Wenn Sie nicht an der Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie ebenfalls um eine kurze Mitteilung.

Ihnen entstehen selbstverständlich keinerlei Nachteile, wenn Sie nicht teilnehmen möchten.

Für Rückfragen jeglicher Art stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



PD Dr. med. Jürgen Hölzer

WWW.RUB.DE

A1.2 Informationsschreiben

Landesamt für Natur,
Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen



RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM

RUB

Informationen zur geplanten Follow-Up-Untersuchung 2017

Sie haben sich im Zeitraum zwischen 2006 und 2012 ein- oder mehrmals an Untersuchungen des Landes NRW zur PFT-Belastung ausgewählter Bürgerinnen und Bürger im Raum Arnsberg und am Möhnesee beteiligt. Für Ihre damalige Beteiligung möchten wir Ihnen nochmals unseren herzlichen Dank aussprechen!

Damals haben Ihnen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Ruhr Universität Bochum im Auftrag des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV NRW) in den Räumen des örtlichen Gesundheitsamtes Blut abgenommen. Anschließend wurden Sie in einem Schreiben darüber informiert, wie hoch die Belastung Ihrer Blutprobe war.

Hintergrund

Wir haben Ihnen seinerzeit versprochen, Sie zu informieren, falls die Kommission Humanbiomonitoring des Umweltbundesamtes (HBM-Kommission) gesundheitlich abgeleitete Beurteilungswerte für PFOA- bzw. PFOS-Blutkonzentrationen vorlegt. PFOA ist die Abkürzung für Perfluorooctansäure, PFOS die für Perfluorooctansulfonsäure. Beide Stoffe gehören zur Gruppe der so genannten perfluorierten Tenside (PFT) und wurden schon in den vorherigen Studien in Ihrem Blut untersucht. Mittlerweile hat das Umweltbundesamt einen HBM-I-Wert für beide Substanzen veröffentlicht. Eine Kopie dieser Veröffentlichung liegt diesem Schreiben als Anlage bei.

Um den dort dargestellten HBM-I-Wert besser verstehen zu können, möchten wir Ihnen kurz erläutern, worum es bei HBM-Werten geht.

Konzept der HBM-Werte

Beim Humanbiomonitoring (HBM) wird die innere Belastung des menschlichen Körpers durch Schadstoffe aus der Umwelt untersucht und analysiert. Dabei kann die Schadstoffbelastung gemessen oder auch dadurch ausgelöste Prozesse im Körper, also Effekte, analysiert werden. Das Nachweismaterial, das für die Untersuchung genutzt wird, kann z.B. Blut, Urin, Speichel oder auch Fettgewebe sein. In Ihrem Fall wurde Blut analysiert, darum haben Sie zur Untersuchung eine Blutprobe abgegeben.

Um die Ergebnisse der Untersuchung interpretieren und einordnen zu können, werden für einige Schadstoffe so genannte **HBM-Werte** abgeleitet (HBM steht für Humanbiomonitoring). Üblicherweise sieht das Konzept der Humanbiomonitoring-Werte ein zweistufiges Bewertungssystem vor: Der **HBM-I-Wert** kennzeichnet die Konzentration (in diesem Fall von PFOA und PFOS) im Blut, bei deren **Überschreitung** nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission auch langfristig **nicht** mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist.

Eine Überschreitung des HBM-I-Wertes sollte Anlass sein, den Befund durch weitere Messungen zu kontrollieren, bei Bestätigung, der Ursache für die Erhöhung nachzugehen und gegebenenfalls verantwortliche Belastungsquellen, soweit unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit sinnvoll, zu mindern oder zu eliminieren.

Der **HBM-II-Wert** entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist. Bei Überschreitung des HBM-II-Wertes ist eine umweltmedizinische Betreuung (Beratung) der Betroffenen zu veranlassen und soweit möglich umgehend Maßnahmen zur Minderung der Belastung zu ergreifen. **Ein HBM-II-Wert wurde für PFOA bzw. für PFOS bisher nicht abgeleitet.** Er liegt normalerweise deutlich höher als der HBM-I-Wert.

Eine Übersicht über beide Werte und über die Konsequenzen, die jeweils aus einer möglichen Überschreitung resultieren, zeigt Ihnen Abbildung 1.

| | Gesundheitliche Beeinträchtigung | Handlungsbedarf |
|-------------|--|--|
| HBM II Wert | möglich | umweltmedizinische Betreuung akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung |
| | nicht ausreichend sicher ausgeschlossen | Kontrolle der Werte (Analytik, Zeitverlauf) Suche nach spezifischen Belastungsquellen ggf. Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand |
| HBM I Wert | nach derzeitiger Bewertung unbedenklich | Kein Handlungsbedarf |

Quelle: Umweltbundesamt

(<http://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission-human-biomonitoring/beurteilungswerte-der-hbm-kommission>)

Abbildung 1: Definition der Human-Biomonitoring-Werte (HBM-I und HBM-II) und ihre umweltmedizinische Bedeutung

Die von der HBM-Kommission veröffentlichten HBM-I-Werte sind niedrig. Sie betragen für PFOA 2 ng/ml im Blutplasma und für PFOS 5 ng/ml (ng=Nanogramm; ein Nanogramm entspricht 0,00000001 Gramm). Es ist damit zu rechnen, dass diese Werte von einem nicht geringen Teil der Bevölkerung in Deutschland überschritten wird.

Da das Trinkwasser in einigen Arnberger Stadtteilen bis zum Sommer 2006 deutlich mit PFOA belastet war, gehen wir davon aus, dass es auch wegen der Langlebigkeit dieser Substanzen zahlreiche Personen aus Arnberg geben wird, die aktuell den HBM-Wert-I überschreiten. Das gleiche gilt für die PFOS-Konzentrationen bei Personen, die regelmäßig Fisch aus dem Mönesee verzehrt haben. Diese Einschätzungen beruhen aber nur auf einer sehr groben Abschätzung, weil die letzten Blutuntersuchungen schon über 5 Jahre zurückliegen. Klarheit kann nur die Untersuchung einer aktuellen Blutprobe geben.

Die damaligen Belastungsquellen, die im Raum Arnberg und Mönesee zu einer erhöhten PFT-Belastung geführt haben, wurden unmittelbar nach Bekanntwerden der Belastung saniert. Seitdem besteht in Arnberg keine besondere Belastungssituation durch das Trinkwasser mehr.

Wie die bisherigen Nachuntersuchungen zeigen, gingen die PFOA-Belastungen im Blut seither stetig zurück.

Hiermit möchten wir Ihnen gern das **Angebot einer erneuten Nachuntersuchung und Beratung** machen. Dies soll Ihnen ermöglichen, Ihre aktuellen Belastungswerte für PFOA und PFOS individuell nochmals bestimmen zu lassen und zu erfahren, ob diese den HBM-I-Wert möglicherweise überschreiten. Zudem möchten wir Ihnen anbieten, sich gegen die Grippe (Influenza) impfen zu lassen. Die Untersuchungen sowie die Beratung sind für Sie wie bisher selbstverständlich kostenlos.

Wer kann an den Untersuchungen teilnehmen?

Es werden alle Arnberger Teilnehmerinnen und Teilnehmer der vorherigen Humanbiomonitoring-Untersuchungen eingeladen.

Ablauf der Untersuchung

Jeder, der interessiert ist, an der Nachuntersuchung teilzunehmen, vereinbart telefonisch einen ersten Termin im Gesundheitsamt in Arnberg (Oktober). Dort werden Sie kurz befragt und Ihnen wird eine Blutentnahme zur Untersuchung Ihrer persönlichen PFT-Serumkonzentration sowie der Routinelaborparameter (Schilddrüsenwerte und Blutfette) angeboten. Sofern Sie möchten, bieten wir Ihnen zudem eine Impfung gegen Influenza (Grippe) an.

Im November wird der zweite Termin, ebenfalls im Gesundheitsamt in Arnberg, stattfinden. An diesem Termin wird Ihnen die zweite Blutprobe zur Bestimmung der Immunreaktion auf die Impfung entnommen.

Zur Übersicht ist der Ablauf der Untersuchung für Sie schematisch dargestellt:

| | Untersuchungen | Zeitpunkt | Zeitaufwand | Ort |
|----------|--|-----------|-------------|------------------------|
| Termin 1 | Befragung, Blutentnahme, Impfung | Oktober | ca. 1 h | Gesundheitsamt Arnberg |
| Termin 2 | Blutentnahme | November | ca. 1/2 h | Gesundheitsamt Arnberg |

Mitteilung der Ergebnisse

Nach Erhalt der Analyseergebnisse teilen wir Ihnen diese schriftlich mit. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der gesamten Untersuchung wird außerdem in einem Bericht dargestellt und durch den Auftraggeber der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an den Untersuchungen?

Sie erhalten schriftlich detaillierte Informationen zu den Ergebnissen der bei Ihnen bzw. Ihrem Kind durchgeführten Blutanalysen.

Mit der Influenza-Impfung (Gripeschutzimpfung) erhalten Sie einen Impfschutz gegenüber der saisonalen Grippe. Die anschließende Antikörper-Bestimmung im Blut erlaubt darüber hinaus die Aussage, ob Ihr Abwehrsystem auf die Impfung reagiert hat.

Welchen Sinn hat die Grippe-Impfung und die anschließende Überprüfung der Antikörper-Konzentrationen?

Eine mögliche Beeinträchtigung des menschlichen Abwehrsystems durch eine Belastung mit perfluorierten Verbindungen wird derzeit wissenschaftlich diskutiert.

Es gibt Beobachtungen, nach denen bei Personen mit höherer PFT-Belastung geringere Antikörper-Konzentrationen (Eiweißstoffe, die als schützende Antwort nach Impfungen gebildet werden) nach Impfungen beobachtet wurden als bei Personen mit geringerer PFT-Belastung.

Damit Sie herausfinden können, ob sich bei Ihnen die Belastung auf das Abwehrsystem auswirkt, bieten wir Ihnen zusätzlich zu der Blutentnahme noch eine Impfung gegen Grippe an. Anhand der Analyse Ihrer ersten (vor der Impfung) und zweiten (nach der Impfung) entnommenen Blutprobe ist es möglich, Ihre Immunantwort auf die Impfung zu messen.

Gibt es Risiken, die mit der Untersuchung verbunden sind?

Nach einer Blutabnahme kann es unter Umständen zu einem Bluterguss/Reizung an der Einstichstelle kommen. Sehr unwahrscheinlich sind Infektionen oder Verletzungen von Nerven oder anderen Strukturen nahe der Einstichstelle.

Informationen zu der Influenza-Impfung finden Sie in dem beigelegten Informationsblatt „Aufklärung zur Schutzimpfung gegen Influenza“. Bitte lesen Sie dieses aufmerksam durch. Wir führen zum Ausschluss von Kontraindikationen ein ausführliches Vorgespräch vor der Impfung mit Ihnen.

Gibt es eine Versicherung?

Für die direkten Wege zur Untersuchungsstelle und zurück wird eine Wegeunfallversicherung über die Unfallkasse NRW abgeschlossen. Bitte setzen Sie sich im Falle eines Wegeunfalles direkt mit der Versicherung in Verbindung (Landesunfallkasse NRW, Dezernat Rehabilitation und Entschädigung, Recht, Regress St.-Franziskus-Str. 146, 40470 Düsseldorf).

Zudem wird eine Probandenversicherung bei der CNA Hardy über den Versicherungsdienst Ecclesia abgeschlossen (CNA Hardy, Ansprechpartner: Herr Markus Schäfer, Im Mediapark 8, 50670 Köln, Telefon-Nr. 0221/94 99 86 60).

Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Die Untersuchungen sind für Sie kostenlos. Zur Entschädigung Ihres Zeit- und Fahrtaufwandes erhalten Sie für die Teilnahme an der gesamten Untersuchung insgesamt 30€ als Aufwandsentschädigung. Diese Entschädigung ist wie folgt aufgeteilt:

- Für die Blutentnahme 10€
- Für die Impfung und die zweite Blutentnahme 20 €

Hinweise zum Datenschutz

Die Teilnahme an der Nachuntersuchung ist für Sie freiwillig. Ihre persönlichen Daten werden durch einen Treuhänder (Gesundheitsamt Hochsauerlandkreis für die Arnsberger Bürgerinnen und Bürger bzw. Ruhrverband für die Anglerinnen und Angler) verwaltet und nur für die Einladungen zur Untersuchung in das Gesundheitsamt und die Befundmitteilungen mit der Studiennummer verknüpft. Das auswertende Institut (Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität-Bochum) wertet die Daten nur anonymisiert (d.h. unter Bezug auf eine Studiennummer) aus.

Sie können jederzeit Ihre Teilnahme an der Untersuchung widerrufen und die Löschung der Daten verlangen, ohne dass Ihnen Nachteile entstehen.

Fragen, weitere Informationen

Bei Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Bitte wenden Sie sich an die Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum:

- Telefon: 0234 32 27365 (Sekretariat, üblicherweise von Montag-Freitag von 8-16 Uhr erreichbar, außerhalb dieser Zeiten hinterlassen Sie bitte Ihre Telefonnummer, wir rufen Sie dann zurück.)
- oder per E-Mail an pft@rub.de

A1.3 Informationsblatt für die jugendlichen Probanden

Informationsblatt für jugendliche Teilnehmer

Landesamt für Natur,
Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen



RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM **RUB**

Informationen zur geplanten Follow-Up-Untersuchung 2017

Sehr geehrter, lieber jugendlicher Teilnehmer, sehr geehrte, liebe Teilnehmerin,

Du hast zwischen 2006 und 2011 schon ein- oder sogar mehrmals an einer Untersuchung zur Bestimmung von bestimmten Stoffen in deinem Blut, den sogenannten perfluorierten Tensiden (PFT), teilgenommen. Dafür möchten wir dir noch einmal herzlich danken!

Die Untersuchungen wurden damals ins Leben gerufen, weil dein Trinkwasser mit diesen Stoffen belastet war und man herausfinden wollte, ob und inwiefern dein Körper diese Stoffe aufgenommen hatte. Das zentrale Ergebnis dieser Studien war, dass eine erhöhte innere Belastung, also erhöhte Werte im Blut, bestand. Da die Wasserwerke aber direkt nach dem Bekanntwerden der Belastung saniert worden sind, besteht für dich seit dem Sommer 2006 keine Gefahr mehr, diese Stoffe über das Leitungswasser aufzunehmen. Die Stoffe, die seitdem in deinem Blut nachweisbar sind, werden aber nur sehr langsam vom Körper abgebaut, sodass wir davon ausgehen, dass auch jetzt immer noch Rückstände in deinem Blut zu finden sind. Die Nachfolgeuntersuchungen, die im Anschluss an die erste Untersuchung im Jahr 2006 durchgeführt wurden, zeigten allerdings schon einen langsamen Rückgang der Konzentrationen der Stoffe in deinem Blut.

Warum schreiben wir dir jetzt?

Eine Arbeitsgruppe des Bundesumweltamtes, die sogenannte HBM-Kommission (HBM steht für Humanbiomonitoring) hat 2016 einen neuen Wert bekanntgegeben, der sich genau auf die bei dir untersuchten Stoffe bezieht. Beim Humanbiomonitoring (HBM) wird die innere Belastung des menschlichen Körpers durch Schadstoffe aus der Umwelt untersucht und analysiert. Dabei kann die Schadstoffbelastung gemessen oder auch dadurch ausgelöste Prozesse im Körper, also Effekte, analysiert werden. Das Nachweismaterial, das für die Untersuchung genutzt wird, kann z.B. Blut, Urin, Speichel oder auch Fettgewebe sein. In deinem Fall wurde Blut analysiert, darum hast du zur Untersuchung eine Blutprobe abgegeben. Der neue Wert wird **HBM-I-Wert** genannt und bedeutet vereinfacht gesagt, dass eine Schadstoffbelastung unterhalb dieses Wertes auch langfristig **nicht** mit gesundheitlichen Folgen verbunden ist. Eine Überschreitung dieses Wertes bedeutet aber gegenteilig nicht direkt eine Gefahr für deine Gesundheit, sondern nur, dass man gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht ganz sicher ausschließen kann und deshalb Kontrollen durchgeführt werden sollten.

Da es jetzt diesen neuen Wert gibt, würden wir dir gern das **Angebot einer erneuten Nachuntersuchung** machen. So könntest du den Rückgang deiner inneren Belastung verfolgen. Der HBM-I-Wert ist sehr niedrig angesetzt und wir gehen davon aus, dass viele Menschen in Deutschland diesen auch überschreiten. Sollten deine Blutwerte also über

diesem Wert liegen, ist dies für dich kein Grund, in Panik auszubrechen. Dennoch bieten wir dir in diesem Fall natürlich ein Beratungsgespräch an, in dem wir auf deine individuelle Belastung und die damit verbundenen Konsequenzen eingehen.

Zu der Belastung mit den perfluorierten Tensiden (PFT) gibt es auch schon viele andere Studien, die die Wirkungen dieser Stoffe auf den Menschen und seine Gesundheit untersuchen. In diesen Studien hat sich herausgestellt, dass vor allem das Immunsystem des Menschen (also das Abwehrsystem, das Krankheiten verhindern soll) eventuell durch die Belastung beeinträchtigt wird.

Damit du herausfinden kannst, ob sich bei dir die Belastung auf das Abwehrsystem auswirkt, bieten wir dir zusätzlich zu der Blutentnahme noch eine **Impfung gegen Grippe** an. Anhand der Analyse deiner ersten (vor der Impfung) und zweiten (nach der Impfung) entnommenen Blutprobe ist es möglich, deine Immunantwort auf die Impfung zu messen.

Wie läuft die Untersuchung ab?

Jeder, der interessiert ist, an der Nachuntersuchung teilzunehmen, vereinbart telefonisch einen ersten Termin im Gesundheitsamt in Arnsberg (Oktober). Dort wirst du kurz befragt und dir wird eine Blutentnahme zur Untersuchung deiner persönlichen PFT-Serumkonzentration sowie der Routinelaborparameter (Schilddrüsenwerte und Blutfette) angeboten. Sofern du möchtest, bieten wir dir zudem eine Impfung gegen Influenza (Grippe) an.

Im November wird der zweite Termin, ebenfalls im Gesundheitsamt in Arnsberg, stattfinden. An diesem Termin wird dir die zweite Blutprobe zur Bestimmung der Immunreaktion auf die Impfung entnommen.

Zur Übersicht ist der Ablauf der Untersuchung für dich schematisch dargestellt:

| | Untersuchungen | Zeitpunkt | Zeitaufwand | Ort |
|----------|--|-----------|-------------|-------------------------|
| Termin 1 | Befragung, Blutentnahme, Impfung | Oktober | ca. 1 h | Gesundheitsamt Arnsberg |
| Termin 2 | Blutentnahme | November | ca. 1/2 h | Gesundheitsamt Arnsberg |

Gibt es Risiken, die mit der Untersuchung verbunden sind?

Den Vorgang der Blutentnahme kennst du sicherlich schon von den Untersuchungen der letzten Jahre: Das Blut wird dir von fachlich ausgebildetem Personal unter korrekten hygienischen Bedingungen abgenommen. Dennoch kann es sein, dass du die Blutentnahme als unangenehm oder sogar ein wenig schmerzhaft empfindest. Nach allen Erfahrungen ist eine Blutentnahme aber unbedenklich. In seltenen Fällen kann es nach der Blutentnahme an der Einstichstelle zu Reizungen der Haut oder zur Bildung eines Blutergusses („blauer Fleck“) kommen. Sehr unwahrscheinlich ist die Infektion an der Einstichstelle oder die Verletzung von Nerven oder Strukturen nahe der Einstichstelle.

Ausführliche Informationen zu der Gripeschutzimpfung kannst du dem Informationsblatt „Aufklärung zur Schutzimpfung gegen Influenza“ entnehmen. Bitte lies dir dieses aufmerksam durch. Wir führen vor der Impfung noch ein Gespräch zum Ausschluss von Kontraindikationen (=Gründe, die gegen eine Impfung sprechen) durch.

Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an den Untersuchungen?

Du erhältst schriftlich detaillierte Informationen zu den Ergebnissen der bei dir durchgeführten Blutanalysen.

Mit der Influenza-Impfung (Gripeschutzimpfung) erhältst du einen Impfschutz gegenüber der saisonalen Grippe. Die anschließende Antikörper-Bestimmung im Blut erlaubt darüber hinaus die Aussage, ob dein Abwehrsystem auf die Impfung reagiert hat.

Mitteilung der Ergebnisse

Nach Erhalt der Analyseergebnisse teilen wir dir diese schriftlich mit. Die Ergebnisse der kompletten Untersuchung werden in einem umfassenden Bericht dargestellt und durch den Auftraggeber der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Gibt es eine Versicherung?

Für die direkten Wege zur Untersuchungsstelle und zurück wird eine Wegeunfallversicherung über die Unfallkasse NRW abgeschlossen. Bitte setze dich im Falle eines Wegeunfalles direkt mit der Versicherung in Verbindung (Landesunfallkasse NRW, Dezernat Rehabilitation und Entschädigung, Recht, Regress St.-Franziskus-Str. 146, 40470 Düsseldorf).

Zudem wird eine Probandenversicherung bei der CNA Hardy über den Versicherungsdienst Ecclesia abgeschlossen (CNA Hardy, Ansprechpartner: Herr Markus Schäfer, Im Mediapark 8, 50670 Köln, Telefon-Nr. 0221/94 99 86 60).

Ist die Untersuchung kostenlos?

Die Untersuchung kostet für dich natürlich nichts. Zur Entschädigung des entstandenen Zeitaufwandes und der Fahrtkosten erhältst du für die Teilnahme an der gesamten Untersuchung eine Aufwandsentschädigung von 30 €. Diese teilt sich wie folgt auf:

- Teilnahme an der Blutentnahme: 10€
- Teilnahme an der Impfung und den dazugehörigen zwei Blutentnahmen: 20€

Hinweise zum Datenschutz

Die Teilnahme an der Nachuntersuchung ist für dich freiwillig. Deine persönlichen Daten werden durch einen Treuhänder (Gesundheitsamt Hochsauerlandkreis) verwaltet und nur für die Einladungen zur Untersuchung in das Gesundheitsamt und die Befundmitteilungen mit der Studiennummer verknüpft. Das auswertende Institut (Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität-Bochum) wertet die Daten nur anonymisiert (d.h. unter Bezug auf eine Studiennummer) aus.

Du kannst jederzeit deine Teilnahme an der Untersuchung widerrufen und die Löschung der Daten verlangen, ohne dass dir Nachteile entstehen.

Fragen, weitere Informationen

Bei Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Bitte wende dich an die Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum:

- Telefon: 0234 32 27365 (Sekretariat, üblicherweise von Montag-Freitag von 8-16 Uhr erreichbar, außerhalb dieser Zeiten hinterlasse bitte deine Telefonnummer, wir rufen dich dann zurück:)
- oder per E-Mail an pft@rub.de

A1.4 Aufklärung zur Schutzimpfung gegen Influenza

Aufklärung zur Schutzimpfung gegen Influenza („Grippe“)

Akute Erkrankungen der Atemwege gehören zu den häufigsten Erkrankungen des Menschen. Sie werden durch eine Vielzahl verschiedener Erreger, insbesondere Viren, verursacht. Eine besondere Rolle spielt das Influenza-Virus, der Erreger der ‚echten‘ Grippe. Die Sonderrolle der Influenza ist durch ihr alljährlich epidemisches Auftreten bedingt. Außerdem verursachen Influenza-Viren verglichen mit anderen Erregern akuter Atemwegserkrankungen meist einen schwereren Krankheitsverlauf. Die Influenza tritt sogar, wenn auch nur in Abständen von Jahrzehnten, in weltweiten Pandemien auf, die sich binnen Monaten über die ganze Welt ausbreiten und zu Millionen von Erkrankungen führen. Der Entwicklung wirksamer und gut verträglicher Influenza-Impfstoffe gilt deshalb große Aufmerksamkeit. Der beste Schutz besteht in einer rechtzeitig durchgeführten Impfung. Vor den durch andere Erreger hervorgerufenen, im Allgemeinen leicht verlaufenden akuten Atemwegserkrankungen schützt die Influenza-Impfung nicht.

Die Influenza ist also eine akute Erkrankung der Atemwege, die mit Fieber, Husten und Muskelschmerzen einhergeht und rein klinisch nicht immer von anderen Atemwegserkrankungen zu unterscheiden ist. Vor allem bei älteren Menschen und chronisch Kranken werden häufig schwere Verläufe der Influenza beobachtet. Die Virusgrippe tritt gehäuft in der kalten Jahreszeit auf. Deshalb sollte in der Regel in den Herbstmonaten geimpft werden. Die Schutzimpfung kann aber jederzeit durchgeführt werden. Die Influenza-Viren verändern sich ständig, sodass auch Personen, die im Vorjahr eine Influenza durchgemacht haben oder geimpft wurden, im darauf folgenden Jahr erneut an einer Influenza erkranken können. Die Influenza-Impfung muss also jährlich mit einem aktuellen Impfstoff wiederholt werden.

Impfstoff

Es stehen verschiedene Impfstoffe gegen Influenza zur Verfügung, so genannte saisonale und pandemische Impfstoffe, die nur im Falle einer Pandemie zum Einsatz kommen.

Der saisonale Influenza-Impfstoff wird in jedem Jahr entsprechend der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), welche die aktuell zirkulierenden Typen der Influenza-A- und Influenza-B-Viren berücksichtigt, neu hergestellt.

Die Impfstoffe enthalten im Allgemeinen nur die Bestandteile von Influenza-Viren, die im Impfling einen Schutz vor der Erkrankung hervorrufen. Sie werden entweder auf Hühnereibasis hergestellt oder auch in Zellkulturen.

Die Impfstoffe werden meist durch intramuskuläre Injektion verabreicht, also etwa in den Oberarmmuskel gespritzt. Ein Impfstoff wird auch in die Haut gespritzt (intrakutane Gabe). Die Influenza-Impfung kann gleichzeitig mit anderen Impfungen vorgenommen werden.

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten erhalten eine Dosis mit 0,25 ml Impfstoff; Kinder ab 36 Monate, Jugendliche und Erwachsene erhalten eine Dosis von 0,5 ml Impfstoff. Bisher ungeimpfte Kinder erhalten 2 Impfungen im Abstand von mindestens 4 Wochen. Der Impfschutz beginnt etwa 2 bis 3 Wochen nach der Impfung.

Wer soll geimpft werden?

Die Influenza-Impfung wird allen Personen empfohlen, die durch eine Influenza besonders gefährdet sind:

- Personen ab 60 Jahre
- Alle Schwangeren ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel (bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens schon ab dem 1. Drittel)
- Personen, die durch ihren Beruf täglich mit vielen Menschen in Kontakt kommen, wie zum Beispiel Busfahrer oder Lehrer
- Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen

- Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens wie etwa chronischen Atemwegserkrankungen, chronischen Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Stoffwechselkrankheiten (z.B. Diabetes), angeborenen oder erworbenen Schäden des Immunsystems (z.B. HIV-Infektion), chronischen neurologischen Krankheiten (z.B. Multiple Sklerose)
- Personen, die von ihnen betreute, ungeimpfte Risikopersonen mit Influenza anstecken könnten, die aber auch selbst einer hohen Gefährdung durch Patienten und Pflegebedürftige unterliegen; dazu zählt etwa medizinisches Personal und Personal bei der Pflege alter und kranker Menschen
- Personen mit direktem Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln

Wer soll nicht geimpft werden?

Wer an einer akuten, behandlungsbedürftigen Krankheit mit Fieber leidet, soll nicht geimpft werden. Die Impfung ist zum frühestmöglichen Zeitpunkt nachzuholen. Wer an einer nachgewiesenen schweren Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Hühnereiweiß leidet, darf nicht mit in Hühnereiern hergestellten Impfstoffen gegen Influenza geimpft werden. Diese Patienten sollten ihren Arzt fragen, ob ein nicht auf Hühnereibasis hergestellter Impfstoff als Alternative zur Verfügung steht.

Verhalten nach der Impfung

Der Geimpfte bedarf keiner besonderen Schonung, innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung sollten aber ungewohnte körperliche Belastungen vermieden werden. Bei Personen, die zu Kreislaufreaktionen neigen oder bei denen Sofortallergien bekannt sind, sollte der Arzt vor der Impfung darüber informiert werden.

Mögliche Lokal- und Allgemeinreaktionen nach der Impfung

Nach der Impfung kann es neben der angestrebten Immunität und damit dem Schutz vor der Erkrankung gelegentlich an der Impfstelle zu Rötung oder schmerzhafter Schwellung kommen. Dies ist Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Körpers mit dem Impfstoff und tritt meist innerhalb von 1 bis 3 Tagen, selten länger anhaltend, auf. Gelegentlich schwellen und verhärten nahe gelegene Lymphknoten. Ebenfalls können Allgemeinsymptome auftreten wie Fieber, Frösteln, Übelkeit, Unwohlsein, Durchfall, Müdigkeit, Schwitzen, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Die letztgenannten Allgemeinreaktionen dürften der Grund dafür sein, dass die Influenza-Impfung fälschlicherweise für das Auftreten Influenza-ähnlicher Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung verantwortlich gemacht wird. In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehend und klingen rasch und folgenlos wieder ab.

Sind Impfkomplicationen möglich?

Impfkomplicationen sind sehr seltene, über das normale Maß einer Impfreaktion hinausgehende Folgen der Impfung, die den Gesundheitszustand des Impflings deutlich belasten. Nach einer Influenza-Impfung werden sehr selten allergische Reaktionen der Haut (gelegentlich mit Juckreiz und Nesselsucht) und der Atemwege beobachtet. Ebenfalls sehr selten kann es zu einer Gefäßentzündung (beim Zellkultur-Impfstoff möglicherweise in Verbindung mit vorübergehender Nierenbeteiligung) kommen oder es verringert sich vorübergehend die Zahl der Blutplättchen, als deren Folge Blutungen auftreten können. Über eine allergische Sofortreaktion (allergischer Schock) wurde nur in Einzelfällen berichtet.

Neurologische Nebenwirkungen der Impfung (am peripheren Nervensystem) wurden in Einzelfällen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung berichtet, ein ursächlicher Zusammenhang ist nicht gesichert.

(Quelle: Deutsches Grünes Kreuz und Robert-Koch-Institut)

1.5 Einverständniserklärungen



Untersuchung der inneren Belastung mit Perfluorierten Tensiden (PFT)
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum
Im Auftrag des
Ministeriums für Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz NRW
und des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV) NRW

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Follow-Up-Untersuchung 2017

Name, Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl, Wohnort: _____

Ich bin über die geplanten Untersuchungen informiert worden und hatte Gelegenheit, Rückfragen zu besprechen. Die Untersuchung ist freiwillig. Ich behalte mir das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Diese Einverständniserklärung verbleibt bei dem Datentreuhänder.

- Ich stimme der **Untersuchung** (Fragebögen, Blutentnahme) zu und möchte über die Analyseergebnisse informiert werden. ja nein
- Ich stimme der Bestimmung der **PFT-Konzentrationen** im Blut zu. ja nein
- Ich stimme der Durchführung der **Routinelaboruntersuchungen** (Schilddrüsenwerte, Blutfette, Eiweiß, Blutbild) der Blutprobe zu. ja nein
- Ich stimme der Durchführung der **Influenza-Impfung**, der Antikörpertiterbestimmung vor und nach Impfung und der Erhebung meiner Impfpassdaten zu. ja nein
- Ich bin einverstanden, dass die biologischen Proben für weitere 10 Jahre aufbewahrt und für weitere wissenschaftliche Untersuchungen vollständig anonymisiert verwendet werden kann. ja nein
- Ich bin damit einverstanden, dass das Deckblatt mit meinen persönlichen Angaben am Tag der Abgabe vom Fragebogen getrennt und sicher im Gesundheitsamt in Meschede aufbewahrt wird. In die weitere Aufbewahrung meiner persönlichen Daten auch zum Zwecke der Kontaktierung bei weiteren Studien willige ich ein. (Durch eine etwaige Weigerung zur weiteren freiwilligen Speicherung Ihrer Daten entstehen Ihnen keinerlei Nachteile.) ja nein

.....
Datum, Unterschrift

Einverständniserklärung zur Influenza-Impfung

Bitte füllen Sie das dick umrandete Feld aus.

| NAME: | nein | Wenn ja, nähere Angaben | Ergänzungen des Arztes |
|--|------|----------------------------|-------------------------------|
| Leiden Sie unter akuten oder chronischen Erkrankungen? | | | |
| Hatten Sie in der Vergangenheit eine schwerwiegende Erkrankung? | | | |
| Besteht oder bestand bei Ihnen eine Schwächung des Abwehrsystems (Immunsuppression) bspw. auch durch Medikamente? <i>[Glucocorticoide, Calcineurininhibitoren, Zytostatika, Monoklonale AK etc.]</i> | | | |
| Nehmen Sie Medikamente ein? | | | |
| Sind Allergien/Unverträglichkeiten insbesondere gegen Hühnerei oder -fleisch bekannt? | | | |
| Sind bei Schutzimpfungen jemals Unverträglichkeiten aufgetreten? | | | |
| Wurde bei Ihnen schon einmal eine Antikörpertiterbestimmung durchgeführt (z.B. Hepatitis/Röteln) | | | |
| Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft? | | | |

Zu der aktuellen Impfung habe ich keine weiteren Fragen. Ich bin über die möglichen Risiken umfassend aufgeklärt worden und willige in diese Impfung ein.

Ich lehne die Impfung ab. Über mögliche Nachteile der Ablehnung wurde ich informiert.

Datum: _____ Unterschrift: _____

A1.6 Fragebögen

A1.6.1 Fragebogen für Erwachsene

PFT-Untersuchung 2017

Probandennummer: «Erwachsene»

Fragebogen zum Selbstbeantworten

Bitte beantworten Sie die Fragen dieses Bogens zu Hause möglichst genau und vollständig, indem Sie das Zutreffende ankreuzen bzw. eintragen. Ihre Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden beachtet. Bitte bringen Sie den ausgefüllten Fragebogen zur Untersuchung mit in das Gesundheitsamt!

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

Ausfülldatum:
Tag Monat Jahr

1.0 Wann sind Sie geboren?
Monat Jahr

1.1 Wie hoch ist Ihr aktuelles Gewicht? _____ kg

2.0 Sind Sie:

a) Raucher/In Ja Nein b) ehemalige/r Raucher/In Ja Nein

Wenn ja, seit wann:

a) _____ b) _____
Jahreszahl Jahreszahl

2.1 Wenn ja, wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag? _____ Zigaretten/ Tag
 ich rauche E-Zigarette

2.2 Wie viele Stunden halten Sie sich durchschnittlich am Tag in Räumen auf, in denen geraucht wird? _____ Stunden/ Tag

3.0 Trinken Sie Alkohol?
Ja Gelegentlich Nein

Wenn ja: Bier: _____ Flaschen (0,5 l) pro Woche
Wein: _____ Gläser (0,2 l) pro Woche
Spirituosen _____ Gläser (0,02 l) pro Woche

- | | | | |
|-------------|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 4.0 | Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein? | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.1 | Hustenmittel? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.2 | Asthmamittel (einschl. Bronchialsprays)? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.3 | Bluthochdruckmittel? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.4 | Diabetesmittel ? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.5 | Mittel zur Senkung der Blutfette („Lipidsenker“)? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.6 | Schilddrüsenmittel? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.7 | Hormone? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.8 | Vitaminpräparate? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.9 | Medikamente zur Behandlung von Tumoren? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.10 | Andere Medikamente? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |

5.0 Wie stark fühlen Sie sich durch den Nachweis von PFT im Trinkwasser beunruhigt?

Überhaupt nicht

etwas

mittelmäßig

stark

äußerst stark

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

A1.6.2 Fragebogen für Jugendliche

PFT-Untersuchung 2017

Probandennummer:

Fragebogen zum Selbstbeantworten

Bitte beantworte die Fragen dieses Bogens zu Hause möglichst genau und vollständig, indem Du das Zutreffende ankreuzt bzw. einträgst. Deine Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden beachtet. Bitte bring den ausgefüllten Fragebogen zur Untersuchung mit in das Gesundheitsamt!

Vielen Dank für Deine Mitarbeit.

Ausfülldatum:

Tag Monat Jahr

1.0 Wann bist du geboren?

Monat Jahr

1.1 Wie hoch ist dein aktuelles Gewicht? _____ kg

1.2 Wie groß bist du aktuell? _____ cm

2.0 Bist du:

a) Raucher/In Ja Gelegentlich Nein

ich rauche E-Zigarette

2.2 Wie viele Stunden hältst du dich durchschnittlich am Tag in Räumen auf, in denen geraucht wird? _____ Stunden/ Tag

3.0 Trinkst du Alkohol?

Ja Gelegentlich Nein

| | | | |
|-------------|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 4.0 | Nimmst du zurzeit Medikamente ein? | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.1 | Hustenmittel? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.2 | Asthmamittel (einschl. Bronchialsprays)? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.3 | Bluthochdruckmittel? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.4 | Diabetesmittel ? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.5 | Mittel zur Senkung der Blutfette („Lipidsenker“)? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.6 | Schilddrüsenmittel? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.7 | Hormone? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.8 | Vitaminpräparate? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.9 | Medikamente zur Behandlung von Tumoren? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4.10 | Andere Medikamente? Name des Medikamentes / Häufigkeit pro Tag | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |

5.0 Wie stark fühlst du dich durch den Nachweis von PFT im Trinkwasser beunruhigt?

Überhaupt nicht

etwas

mittelmäßig

stark

äußerst stark

Vielen Dank für Deine Mitarbeit!

A1.7 Interviewfragebogen

Interviewgesteuerter Zusatzfragebogen Erwachsener

Labornummer:

| | |
|------------------|------------------|
| Interviewer_ID : | Datum: ____ 2017 |
|------------------|------------------|

Interview: Männer

1. Fragen bezüglich des aktuellen Gesundheitszustandes

Haben Sie heute (am Tag der Blutentnahme) gesundheitliche Beschwerden?

1.1 Erkältung / Schnupfen? Ja Nein k. A.

1.2 Fieber (über 38,5 °C)? Ja Nein k. A.

1.3 Sonstige Erkrankungen _____

Hatten Sie in den letzten 8 Tagen:

1.4 eine Erkrankung? Ja Nein k. A.

Wenn ja, welche? _____

Haben Sie in den letzten 8 Tagen:

1.5 Medikamente eingenommen Ja Nein k. A.

Wenn ja, welche? _____

1.6 Haben Sie sich in den letzten 8 Tagen stärksten körperlichen Belastungen ausgesetzt (deutlich über das übliche Maß hinaus, z. B. ein Wettkampf oder ein besonders langer Dauerlauf)?

Ja Nein k. A.

Wenn ja, wann? Vor _____ Tagen.

2. Fragen zu Erkrankungen und Behandlungsmethoden

2.1 Sind bei Ihnen in den letzten 10 Jahren Erkrankungen diagnostiziert worden, die eine regelmäßige Beobachtung oder Medikamenteneinnahme notwendig machen?

Ja Nein k. A.

Wenn ja,

2.2 Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems
z. B. erhöhte Blutfettwerte)

Ja Nein k. A.

Wenn ja, was? _____ und wann? _____ Monat/Jahr

2.3 Magen-Darm-Trakt

Ja Nein k. A.

Wenn ja, was? _____ und wann? _____ Monat/Jahr

2.4 Niere

Ja Nein k. A.

Wenn ja, was? _____ und wann? _____ Monat/Jahr

2.5 Schilddrüse

Ja Nein k. A.

Wenn ja, was? _____ und wann? _____ Monat/Jahr

2.6 Haut

Ja Nein k. A.

Wenn ja, was? _____ und wann? _____ Monat/Jahr

2.7 Nervensystem

Ja Nein k. A.

Wenn ja, was? _____ und wann? _____ Monat/Jahr

2.8 Allergien

Ja Nein k. A.

Wenn ja, was? _____ und wann? _____ Monat/Jahr

2.9 Andere

Ja Nein k. A.

Wenn ja, was? _____ und wann? _____ Monat/Jahr

3. Fragen zur Trinkwassernutzung und Ernährung

3.1 Sind Sie seit der letzten PFT-Studie, an der Sie teilgenommen haben, umgezogen?

Ja Nein k. A.

Wenn ja, wann? _____ Monat /Jahr

Wohin? Arnsberg Bruchhausen, Herdringen, Neheim, Hüsten Anderer Ort: _____ (Ort)

3.2 Liegt Ihre Arbeit/ Schule in einem anderen Stadtteil oder Ort als Ihr Wohnort?

 nein Ja, in: _____ (Ort) _____ (Stadtteil) k.A.

3.3 Welche Mengen an Leitungswasser nehmen Sie im Durchschnitt an einem Tag in den folgenden Formen zu sich?

Bitte geben Sie die Anzahl der Tassen mit ca. 150 ml (0,15 l) und der Gläser mit ca. 200 ml (0,2 l) an.

| | Zu Hause | Arbeit |
|--|--|--|
| Anzahl Tassen Früchte-, Kräutertee, schwarzer Tee, Kaffee | _____'_____ <input type="checkbox"/> weiß nicht | _____'_____ <input type="checkbox"/> weiß nicht |
| Anzahl Gläser Leitungswasser „pur“ | _____'_____ <input type="checkbox"/> weiß nicht | _____'_____ <input type="checkbox"/> weiß nicht |
| Anzahl Gläser Saft aus Konzentrat oder ähnliche Zubereitungen | _____'_____ <input type="checkbox"/> weiß nicht | _____'_____ <input type="checkbox"/> weiß nicht |

 k.A.

3.4 Wie viele Teller Suppe nehmen Sie im Durchschnitt in einer Woche zu sich?

Bitte geben Sie die Anzahl der Teller/Tassen mit ca. 150 ml an.

| | Zu Hause | Arbeit |
|------------------------------------|--|--|
| Anzahl Tassen oder Teller Suppe | _____'_____ <input type="checkbox"/> weiß nicht | _____'_____ <input type="checkbox"/> weiß nicht |

 k.A.

3.5 Wie häufig haben Sie im Durchschnitt innerhalb der letzten 12 Monate folgende Lebensmittel verzehrt und woher stammten diese (Angabe in Prozent)?

| | Nie | pro Monat | | pro Woche | | Tag min. 1x |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | max. 1x | 2-3 x | 1-3 x | 4-6 x | |
| Obst , davon: | <input type="checkbox"/> |
| aus eigenem Garten | | _____% | | | | |
| vom Bauern/Markt | | _____% | | | | |
| aus dem Supermarkt | | _____% | | | | |
| Wurst , davon: | <input type="checkbox"/> |
| aus eigener Schlachtung | | _____% | | | | |
| vom hiesigen Metzger | | _____% | | | | |
| aus dem Supermarkt | | _____% | | | | |
| Fleisch , davon: | <input type="checkbox"/> |
| aus eigener Schlachtung | | _____% | | | | |
| vom hiesigen Metzger | | _____% | | | | |
| aus dem Supermarkt | | _____% | | | | |
| Fisch , davon: | <input type="checkbox"/> |
| aus Gewässern der Umgebung | | _____% | | | | |
| aus dem Supermarkt | | _____% | | | | |
| Krabben, Meeresfrüchte, Algen | <input type="checkbox"/> |
| Milch/Käse/Milchprodukte | <input type="checkbox"/> |
| von eigenen Kühen | | _____% | | | | |
| vom hiesigen Bauern | | _____% | | | | |
| aus dem Supermarkt | | _____% | | | | |
| Eier , davon | <input type="checkbox"/> |
| von eigenen Hühnern | | _____% | | | | |
| vom hiesigen Bauern | | _____% | | | | |
| aus dem Supermarkt | | _____% | | | | |
| Gemüse , davon | <input type="checkbox"/> |
| aus eigenem Garten | | _____% | | | | |
| vom Bauern/Markt | | _____% | | | | |
| aus dem Supermarkt | | _____% | | | | |

Nur bei Verzehr von Gemüse aus eigenem Garten:

Welche Menge verzehren Sie selbst **pro Jahr** von folgenden Gemüsesorten:

Kopfsalat, Pflücksalat, Feldsalat, Eisblattsalat, Lollo rosso (u. ähnliche Arten), Endivie, Spinat, Mangold, Stielmus, Grünkohl, Markstammkohl?

_____ Eimer/Jahr

Haben Sie jemals Wildscheinleber gegessen? Ja Nein k.A.

Ergänzungen: _____

4. Im Folgenden möchten wir Ihnen Fragen stellen, die den sozialen Bereich betreffen.

4.0 Wie viele Kinder leben in Ihrem Haushalt?

_____ k.A.

4.1 Welchen Familienstand haben Sie? Was trifft auf Sie zu? (mehrere Antworten möglich)

- Ich bin verheiratet und lebe mit meinem (r) Ehepartner(in) zusammen.
 Ich bin verheiratet und lebe mit meinem (r) Ehepartner(in) getrennt.
 Ich bin ledig
 Ich bin geschieden
 Ich bin verwitwet
 Ich lebe mit einem Partner(in) zusammen
 k.A.

4.2 In welcher beruflichen Stellung sind Sie derzeit hauptsächlich beschäftigt? Wenn Sie nicht mehr berufstätig sind, nennen Sie bitte die berufliche Stellung, die Sie zuletzt innehatten.

Bitte denken Sie daran, dass mit der Rubrik „Mutter“ oder „Vater“ auch diejenige Person gemeint ist, die für Ihr Kind diese Funktion übernimmt. Bitte nennen Sie den Buchstaben und die Ziffer.

| A) ARBEITER | Frau | Mann |
|--|--------------------------|--------------------------|
| A1) Ungelernter Arbeiter | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| A2) Angelernter Arbeiter (Teilqualifizierung) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| A3) Gelernter Arbeiter und Facharbeiter | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| A4) Vorarbeiter, Kolonnenführer, Meister, Polier, Brigadier | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | |
| B) SELBSTSTÄNDIGER (einschließlich mithelfende Familienangehörige) | | |
| B1) Selbstständiger Landwirt/Genossenschaftsbauer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B2) Selbstständiger Akademiker, freie Berufe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B3) Sonstiger Selbstständiger mit bis zu 9 Mitarbeitern | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B4) Sonstiger Selbstständiger mit 10 und mehr Mitarbeitern | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B5) Mithelfender Familienangehöriger | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | |
| C) ANGESTELLTER | Frau | Mann |
| C1) Industrie- und Werkmeister im Angestelltenverhältnis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C2) Angestellter mit einfacher Tätigkeit (z.B. Verkäufer, Kontorist, Stenotypist) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C3) Angestellter mit qualifizierter Tätigkeit (z.B. Sachbearbeiter, Buchhalter technischer Zeichner) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C4) Angestellter mit hochqualifizierter Tätigkeit oder Leistungsfunktion (z.B. wissenschaftlicher Mitarbeiter, Prokurist, Abteilungsleiter) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C5) Angestellter mit umfassenden Führungsaufgaben (z.B. Direktor, Geschäftsführer, Vorstand) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| D) BEAMTER (einschließlich Richter, Berufssoldat) | Frau | Mann |
|--|--------------------------|--------------------------|
| D1) Einfacher Dienst | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| D2) Mittlere Dienst | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| D3) Gehobener Dienst | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| D4) Höherer Dienst | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| E) SONSTIGE | | |
| E1) z.B. Auszubildender, Schüler, Student, Wehrpflichtiger, Zivildienstleistender, Praktikant | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| E2) Hausfrau/Hausmann | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Keine Angabe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

(falls nicht einordbar bitte Beruf nennen und Stellung beschreiben)

Bemerkungen _____

4.3 Können Sie die Kategorie des verfügbaren Nettoeinkommens angeben, zu der Ihr Haushalt gehört. Dies ist das Bruttoeinkommen aller Mitglieder des Haushalts abzüglich der Steuern und regelmäßigen Abzüge (für Krankenkasse, Sozialversicherung, Arbeitslosen-, Rentenversicherung und Unterhaltsleistungen).

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> A) unter 500 € | <input type="checkbox"/> H) 2.000 - unter 2.250 € |
| <input type="checkbox"/> B) 500- unter 750 € | <input type="checkbox"/> I) 2.250 - unter 2.500 € |
| <input type="checkbox"/> C) 750 - unter 1.000 € | <input type="checkbox"/> J) 2.500 - unter 3.000 € |
| <input type="checkbox"/> D) 1.000 - unter 1.250 € | <input type="checkbox"/> K) 3.000 - unter 4.000 € |
| <input type="checkbox"/> E) 1.250 - unter 1.500 € | <input type="checkbox"/> L) 4.000 - unter 5.000 € |
| <input type="checkbox"/> F) 1.500 - unter 1.750 € | <input type="checkbox"/> M) 5.000 € und mehr |
| <input type="checkbox"/> G) 1.750 - unter 2.000 € | |
| <input type="checkbox"/> k.A. | |

Ergänzungen:

A1.7.1 Zusätzliche Fragen für Mütter

Interviewgesteuerter Zusatzfragebogen Erwachsener

Labornummer:

2. Fragen zu Erkrankungen und Behandlungsmethoden

Gern würden wir Ihnen Fragen zu weiteren Schwangerschaften stellen.

2.0 Haben Sie weitere Kinder geboren? Ja Nein k. A.

Wenn ja, dann geben Sie bitte in chronologischer Reihenfolge Folgendes an:

1. Kind: weiblich männlich Gewicht: _____g Größe: _____cm SSW __+__
Geburtsmonat _____ Geburtsjahr _____

2. Kind: weiblich männlich Gewicht: _____g Größe: _____cm SSW __+__
Geburtsmonat _____ Geburtsjahr _____

3. Kind: weiblich männlich Gewicht: _____g Größe: _____cm SSW __+__
Geburtsmonat _____ Geburtsjahr _____

4. Kind: weiblich männlich Gewicht: _____g Größe: _____cm SSW __+__
Geburtsmonat _____ Geburtsjahr _____

5. Kind: weiblich männlich Gewicht: _____g Größe: _____cm SSW __+__
Geburtsmonat _____ Geburtsjahr _____

2.0.1 Gab es in den Schwangerschaften Komplikationen?

Ja Nein k. A.

Wenn ja, welche der folgenden Komplikationen traten auf?

- Fehlgeburt: Jahr _____ SSW _____+_____
 - eine weitere Fehlgeburt; Jahr _____ SSW _____+_____
 - Bluthochdruck
 - Schwangerschaftsdiabetes
 - Eklampsie oder Präeklampsie (Krämpfe)
 - Fieber im Wochenbett
 - weiteres:
-

2.0.2 Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht?

Ja Nein k. A.

A1.7.2 Zusätzliche Fragen für Angler

Interviewgesteuerter Zusatzfragebogen Angler

Labornummer:

4. Fragen zum Fischkonsum aus der Möhnetalsperre

4.1 Was trifft auf Ihren Fischkonsum aus der Möhnetalsperre zu?

→ bitte alles vorlesen, mehrere Antwortmöglichkeiten sind ankreuzbar

- Ich habe bis heute nie Fisch aus der Möhnetalsperre gegessen
- Ich esse keine Fische mehr aus der Möhnetalsperre seit _____
- Ich halte mich an die Verzehrsempfehlung (bis 3x/ Monat) seit _____
- Ich esse wieder Fisch aus der Möhnetalsperre seit _____

4.2 Wie häufig haben Sie seit Studie 2012 Fisch aus dem Möhnetalsee gegessen?

| Zeitraum | Nie | 1-6x im Jahr | 7-12x im Jahr | 2-3x im Monat | 1-3x pro Woche | 4-6x pro Woche | 1x am Tag |
|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 2013 | <input type="checkbox"/> |
| 2014 | <input type="checkbox"/> |
| 2015 | <input type="checkbox"/> |
| 2016 | <input type="checkbox"/> |
| 2017 | <input type="checkbox"/> |

4.3 Wie viel Fisch aßen Sie pro Mahlzeit aus dem Möhnetalsee?

- weniger als 100g 100-250g 250-400g mehr als 400g

4.4 Haben Sie seit der Studie 2012 Fisch aus anderen Gewässern gegessen?

- nein ja

→ hier auch Nord und Ostsee zulassen, wenn die Antwort aber zu unscharf ausfällt, dann lieber bei 3.5 unter Fischkonsum ein sortieren

4.5 Wieviel Fisch haben Sie seit der Studie 2012 aus anderen Gewässern gegessen, bitte geben Sie die Menge in kg pro Jahr pro Gewässer an.

| Gewässer | A: _____ | B: _____ | C: _____ |
|----------|----------|----------|----------|
| 2013 | _____kg | _____kg | _____kg |
| 2014 | _____kg | _____kg | _____kg |
| 2015 | _____kg | _____kg | _____kg |
| 2016 | _____kg | _____kg | _____kg |
| 2017 | _____kg | _____kg | _____kg |

A1.8 Terminbestätigung

Landesamt für Natur,
Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen



RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM

RUB

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM | 44780 Bochum | Germany
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin

MEDIZINISCHE FAKULTÄT

PD DR. MED. JÜRGEN HÖLZER
Kommissarischer Leiter der
Abteilung für Hygiene, Sozial- und
Umweltmedizin
Gebäude MA 1/31
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum

Probandennummer:

SEKRETARIAT: ULRIKE HOFMANN
Fon +49 (0)234 32-27365
Fax +49 (0)234 32-14199
pft@rub.de
www.hygiene.ruhr-uni-bochum.de

.10.2017

Terminbestätigung

Sehr geehrte/r Untersuchungsteilnehmer/in,

wir freuen uns, dass Sie an der Nachuntersuchung zur PFT-Belastung teilnehmen möchten.
Wir bestätigen Ihnen hiermit den telefonisch vereinbarten Termin:

Ihr Untersuchungsort: **Gesundheitsamt in Arnsberg, Eichholzstr. 9, 59821 Arnsberg**

Die Untersuchungen finden im Erdgeschoss statt.

Anbei senden wir Ihnen eine Einverständniserklärung und einen Fragebogen. Bitte füllen Sie diese Unterlagen zuhause aus und bringen Sie sie am vereinbarten Termin mit in das Gesundheitsamt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Bitte kontaktieren Sie uns unter der bekannten Rufnummer: 0234 32 27365

Sollten Sie kurzfristig (am Tag Ihres Untersuchungstermins) mit uns in Kontakt treten wollen, können Sie uns unter der Mobilfunknummer 01578 8050791 erreichen.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Jürgen Hölzer

WWW.RUB.DE

A1.9 Ergebnismitteilung der PFAS- und Serumlipid- /Schilddrüsenhormon-Analysen

Landesamt für Natur,
Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen



RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM

RUB

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM | 44780 Bochum | Germany
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin

Probanden Nr.:

Bochum, 16. Juli 2018

Bei Fragen zu diesem Schreiben:
Telefon-Nr.: 0234-32-27365
oder Email: pft@rub.de

Nachuntersuchung der inneren Belastung mit PFT

Ergebnisse der Blutuntersuchung auf perfluorierte Verbindungen und der Routine-Laboruntersuchungen

Sehr geehrter Studienteilnehmer,

vielen Dank, dass Sie an der Untersuchung 2017 im Rahmen der PFT-Studie teilgenommen haben. Wir teilen Ihnen mit diesem Schreiben die **Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchung auf perfluorierte Verbindungen und der Routine-Laboruntersuchungen** mit.

Die Ergebnisse der Untersuchung Ihrer Antikörpertiter vor und nach Influenza-Impfung erhalten Sie (sofern Sie dieses Angebot wahrgenommen haben) in einigen Monaten in einem separaten Schreiben.

Sollten Sie Fragen zu den Befunden oder zur Studie haben, so stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Jürgen Hölzer

Ergebnisse der Blutuntersuchung auf perfluorierte Verbindungen

In der folgenden ersten Tabelle sind die beiden wichtigsten Verbindungen PFOA und PFOS dargestellt. Zur erleichterten Beurteilung des Verlaufes Ihrer Belastung wurden die Untersuchungsergebnisse aus den Vorjahren ergänzt. Die aktuellen Messwerte sind durch Fettdruck hervorgehoben. Erstmals in diesem Jahr geben wir Ihnen zusätzlich die HBM-I-Werte an. Das Konzept der HBM-I-Werte ist im beiliegenden Informationsblatt erklärt.

| Labor-Nr.: | Studien-Nr.: | | | | | HBM-I-Wert |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| | 2006 ¹ | 2007 ² | 2008 ³ | 2010 ⁴ | 2017 ⁵ | |
| (alle Konzentrationen in µg/l = 1 Millionstel Gramm pro Liter) | | | | | | |
| PFOA (Perfluorooctansäure) | 37,0 | 34,3 | 26,6 | 18,3 | 6,3 | 2 |
| PFOS (Perfluorooctansulfonsäure) | 7,8 | 7,8 | 5,3 | 3,9 | 1,7 | 5 |

Tabelle 1: PFOA- und PFOS- Konzentrationen (Blutentnahme: ¹08.11.06, ²24.10.07, ³30.10.08, ⁴27.10.10, ⁵28.11.17)

Darüber hinaus wurden die Blutproben auf den Gehalt weiterer perfluorierter Verbindungen überprüft, die in zumeist deutlich geringeren Konzentrationen als PFOA oder PFOS vorkommen. Diese sind in der folgenden zweiten Tabelle dargestellt.

| Labor-Nr.:8346 | Studien-Nr.: | | | | |
|-------------------------------------|----------------|------|------|------|------------|
| | 2006 | 2007 | 2008 | 2010 | 2017 |
| (alle Konzentrationen in µg/l) | | | | | |
| PFBS (Perfluorbutansulfonsäure) | n.n. | n.n. | n.n. | n.n. | n.n. |
| PFHxS (Perfluorhexansulfonsäure) | 1,9 | 1,8 | 1,8 | 1,7 | 1,0 |
| PFHxA (Perfluorhexansäure) | n.n. | n.n. | n.n. | n.n. | n.n. |
| PFPA (Perfluorpentansäure) | n.n. | n.n. | n.n. | n.n. | n.n. |
| PFNA (Perfluornonansäure) | nicht gemessen | | | | 0,4 |

Tabelle 2: Konzentration der weiteren perfluorierten Verbindungen (n. n. = nicht nachweisbar)

Kommentar:

Die bei Ihnen gemessenen PFOA-Konzentrationen sind im Vergleich zum Jahr 2006 um 83 Prozent gesunken.

Auch die PFOS-Konzentrationen sind um 78 Prozent gesunken.

Die bei Ihnen gemessene PFOS-Konzentration liegt unterhalb des HBM-I-Wertes und ist damit nach derzeitigem Kenntnisstand gesundheitlich unbedenklich. Die PFOA-Konzentration hingegen liegt oberhalb des HBM-I-Wertes.

Wie schon in den vergangenen Befundmitteilungen erörtert, wird auch bei den erhöhten Konzentrationen, die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung beobachtet wurden, keine akute Gesundheitsgefährdung erwartet. Eine Überschreitung des HBM-I-Wertes bedeutet nicht, dass chronische Effekte anzunehmen sind, sondern nur, dass diese nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden können. Bitte beachten Sie hierzu die beiliegende Information zum HBM-I-Wert.

Ergebnisse der Routine-Blutuntersuchungen

Hinweis zu den Cholesterin- und Schilddrüsen-Messwerten

Die Referenzintervalle (Referenzwertbereiche) werden im allgemeinen Sprachgebrauch häufig "Normalbereiche", Referenzwerte „Normalwerte" genannt. Sie geben üblicherweise die Bereiche an, innerhalb derer 95 Prozent aller Messwerte bei Gesunden liegen.

Das heißt aber auch, dass regelmäßig Messwerte bei Gesunden außerhalb der Referenzbereiche liegen (statistisch betrachtet in 5 Prozent der Fälle). Dies muss kein Hinweis auf eine Erkrankung sein. Erst bei deutlichen Abweichungen, vor allem beim Übereinstimmen mit gesundheitlichen Symptomen und anderen Untersuchungsergebnissen, werden aus Laborbefunden Diagnosen.

Ihre Laborwerte wurden individuell ärztlich überprüft. Falls sich dabei Auffälligkeiten zeigten, bei denen wir eine Kontrolle oder einen Besuch beim Hausarzt empfehlen, so weisen wir im Abschnitt "Kommentar" darauf hin.

Messwerte, Probanden-Nr.

(Labornummer: , Blutentnahme:)

| | Einheit | Ergebnis | Referenzbereich* | Abweichung |
|--|---------|-------------|------------------|------------|
| Fettstoffwechsel | | | | |
| Gesamt-Cholesterin | mg/dl | 188 | 80-200 | |
| High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin) | mg/dl | 63 | >35 | |
| Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) | mg/dl | 105 | <150 | |
| Schilddrüsenstoffwechsel | | | | |
| Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH) | mIU/l | 1,22 | 0,35-3,5 | |
| T3, freies (fT3) | pmol/l | 5,1 | 3,5-6,3 | |
| T4, freies (fT4) | ng/l | 10 | 6-14 | |

Tabelle 3: Ergebnisse der Routine-Blutuntersuchungen (*Referenzbereiche des Instituts für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin, Ruhr-Universität Bochum)

Kommentar:

Die Messwerte liegen innerhalb der für Sie gültigen Referenzbereiche und sind damit als unauffällig zu bezeichnen.

An wen kann ich mich wenden, wenn ich weitere Fragen habe?

Sollten Sie Fragen zu den Befunden oder zur Studie haben, so stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Bitte rufen Sie die Telefon-Nr. 0234 32 27365 an und vereinbaren einen kurzfristigen Rückruf oder einen persönlichen Termin. Auch eine E-Mail an pft@rub.de erreicht uns. Geben Sie bitte Ihre Studiennummer an!

A1.10 Ergebnismitteilung der Influenza-Antikörper-Analysen

Landesamt für Natur,
Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen



RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM

RUB

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM | 44780 Bochum | Germany
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin

Probanden Nr.:

Bochum, 30. Oktober 2018

Bei Fragen zu diesem Schreiben:
Telefon-Nr.: 0234-32-27365
oder Email: pft@rub.de

Nachuntersuchung der inneren Belastung mit PFT

Ergebnisse der Untersuchung der Antikörper vor und nach Influenza-Impfung

Sehr geehrte Damen, Herren und Jugendliche,

Sie haben sich im letzten Jahr im Rahmen der PFT-Nachuntersuchung gegen Grippe (=Influenza) impfen lassen. Zusätzlich wurde Ihnen vor und nach der Impfung Blut abgenommen, um darin die Antikörper gegen Influenza zu messen.

Mit diesem Schreiben teilen wir Ihnen die Ergebnisse der Analysen mit.

Sollten Sie Fragen zu Ihren Befunden haben, so stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Bitte rufen Sie die Telefon-Nr. 0234 32 27365 an und vereinbaren einen Rückruf. Auch eine E-Mail an pft@rub.de erreicht uns. Geben Sie bitte Ihre Studiennummer an!

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Jürgen Hölzer

Ergebnisse der Untersuchung der Antikörper vor und nach Influenza-Impfung

In Ihrem Blut wurden Antikörper gegen 4 Influenza-Virenstämme bestimmt, jeweils vor und nach der Impfung mit dem Vierfach-Impfstoff.

Häufig werden bereits vor einer Impfung Antikörper gegen Influenza nachgewiesen. Die wahrscheinlichen Gründe hierfür sind der Kontakt mit Influenzaviren in der Vergangenheit und frühere Impfungen. Es kommen auch methodische Gründe (so genannte Kreuzreaktionen mit verwandten Stämmen) in Frage.

Nach der Impfung sollten die Titer für die einzelnen Stämme ansteigen und jeweils mindestens 1:40 betragen. Dann geht man davon aus, dass das Infektions- und Erkrankungsrisiko um 50 % reduziert sind (de Jong 2003). Wenn dieses Kriterium bei Ihnen erfüllt ist, wird dies in der Tabelle (Spalte: „mind. 1:40?“) durch ein Häkchen symbolisiert.

| Virusstamm | Titer ¹ | | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------|------------------|---------|
| | vor Impfung | nach Impfung | mindestens 1:40? | Anstieg |
| A/Michigan/45/2015 (H1N1) | n.n. | 1:1280 | ✓ | ✓ |
| A/Hongkong/4801/2014 (H3N2) | 1:20 | 1:1280 | ✓ | ✓ |
| B/Phuket/3073/2013 | 1:160 | 1:640 | ✓ | ✓ |
| B/Brisbane/60/2008 | 1:80 | 1:640 | ✓ | ✓ |

Tabelle 1: Ergebnisse der Antikörperuntersuchung (Datum der Impfung: 23.11.17 , Datum der Blutentnahme nach Impfung: 04.12.2017)

Die Influenza-Impfung bewirkte Steigerungen der Antikörpertiter gegen 4 der 4 Influenzastämme. Dabei lagen die Anstiege beim 4- bis 256-fachen im Vergleich zur Messung vor der Impfung.

Bereits vor der Impfung waren in Ihrer Blutprobe Influenza-Antikörper nachweisbar. Nach der Impfung wurden gegen 4 der 4 Influenzastämme Antikörper-Titer oberhalb von 1:40 gemessen (Tabelle 1).

Die Antikörper-Bestimmungen wurden durch das Nationale Referenzzentrum für Influenza (NRZ Influenza, Leitung: Dr. Ralf Dürrwald) durchgeführt. Weitere Informationen zur Grippe-Impfung finden Sie auf die Internetseiten des Robert-Koch-Institutes (www.rki.de).

Literatur: de Jong et al. Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. Dev Biol (Basel). 2003;115:63-73.

¹ Als Titer werden Verdünnungsstufen bezeichnet. Je höher die Zahl hinter dem Doppelpunkt, desto höher die Verdünnungsstufe und desto höher die Antikörperkonzentration.

A2 Verteilungen der PFOA- und PFOS-Konzentrationen

A2.1 Männer

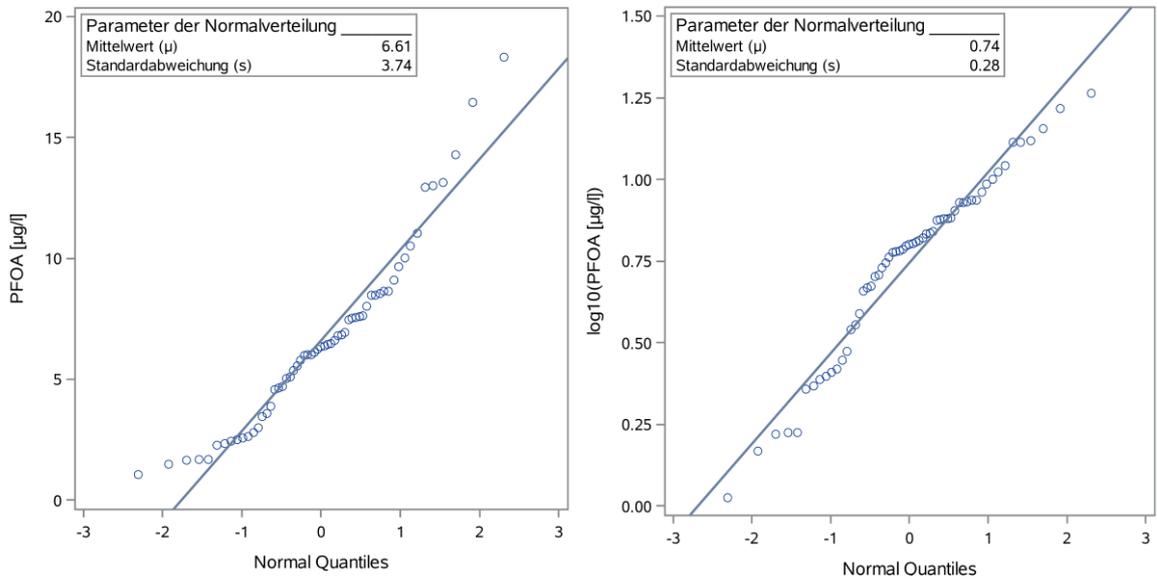


Abbildung A 1: QQ-Diagramm der PFOA-Verteilung bei Männern des Arnsberger Kollektivs
(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

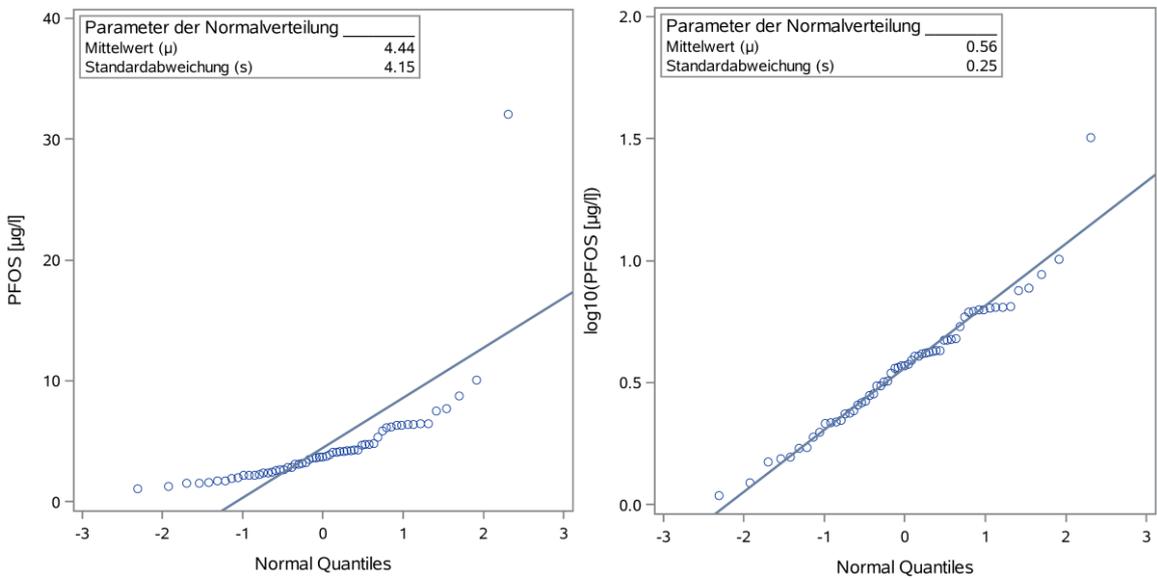


Abbildung A 2: QQ-Diagramm der PFOS-Verteilung bei Männern des Arnsberger Kollektivs
(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

A2.2 Mütter

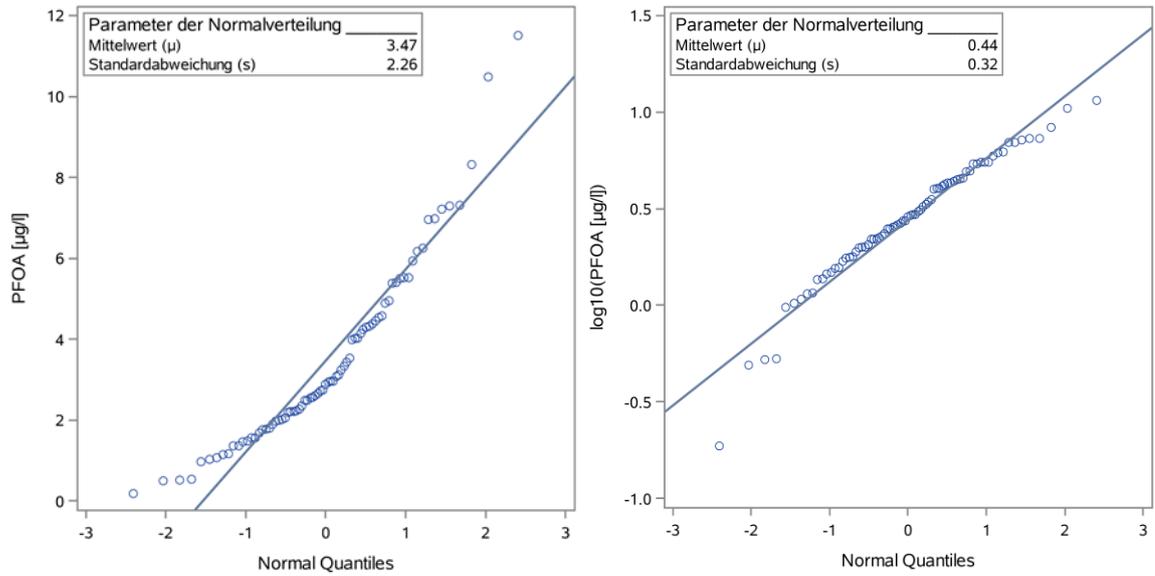


Abbildung A 3: QQ-Diagramm der PFOA-Verteilung bei Müttern des Arnsberger Kollektivs
(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

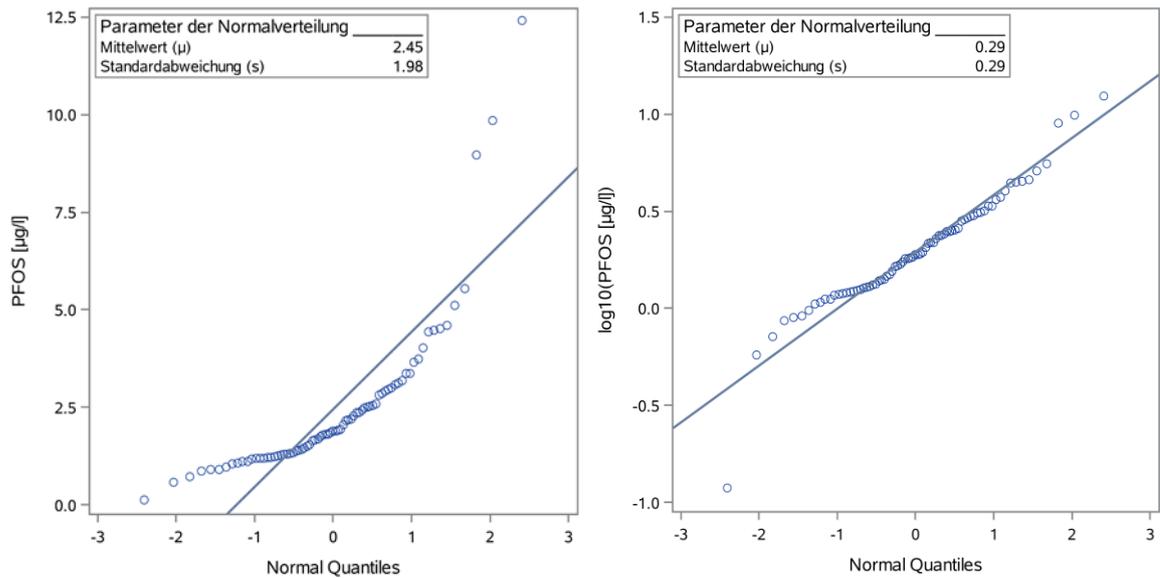


Abbildung A 4: QQ-Diagramm der PFOS-Verteilung bei Müttern des Arnsberger Kollektivs
(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

A2.3 Jugendliche

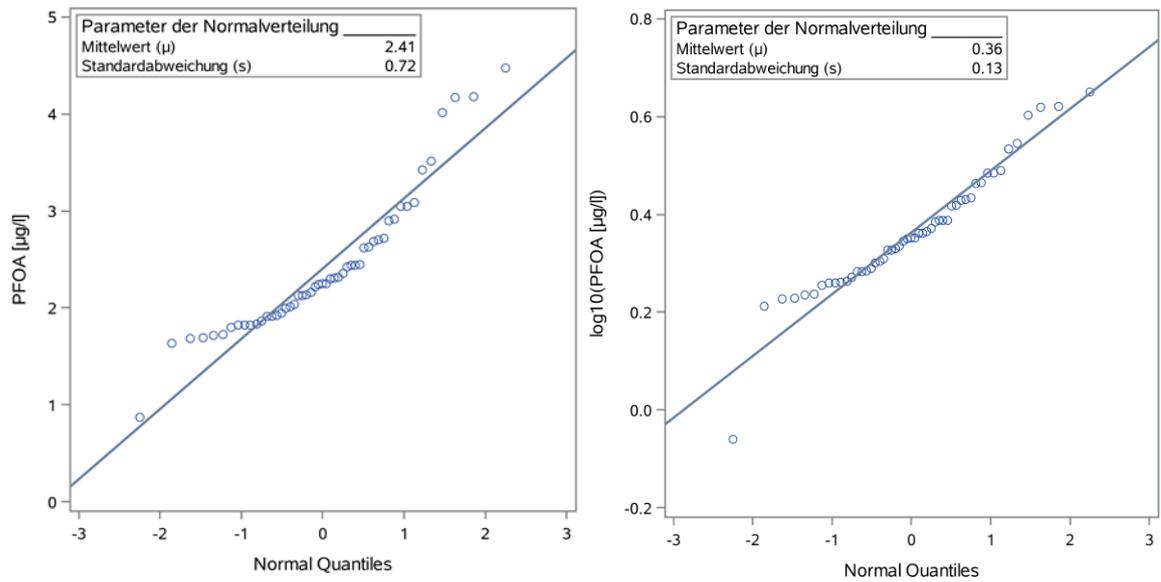


Abbildung A 5: QQ-Diagramm der PFOA-Verteilung bei Jugendlichen des Arnsberger Kollektivs
(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

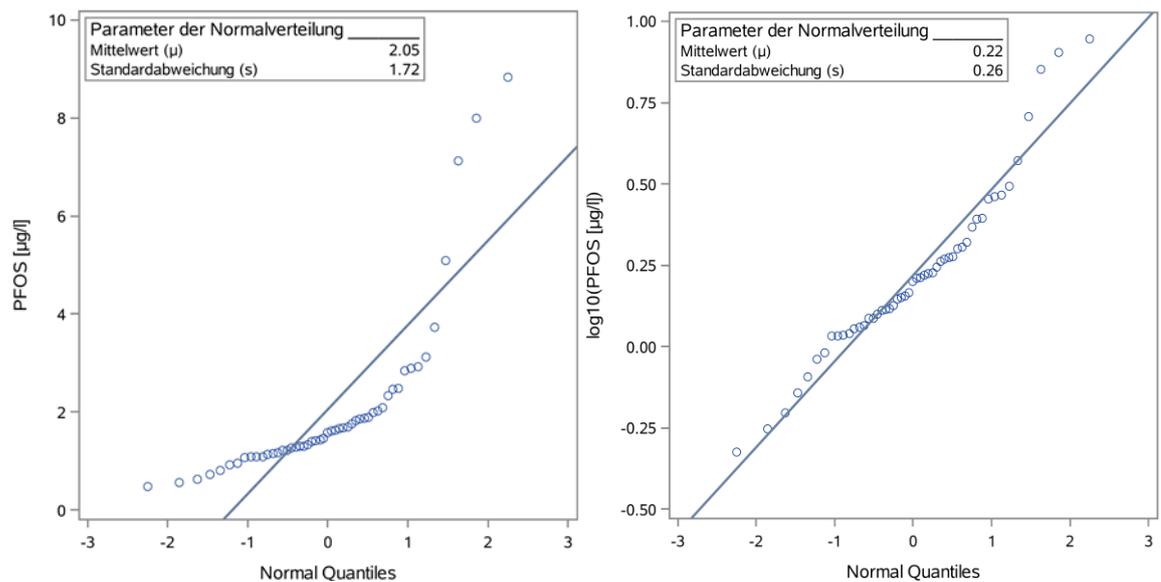


Abbildung A 6: QQ-Diagramme der PFOS-Verteilung bei Kindern des Arnsberger Kollektivs
(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

A2.4 Angler

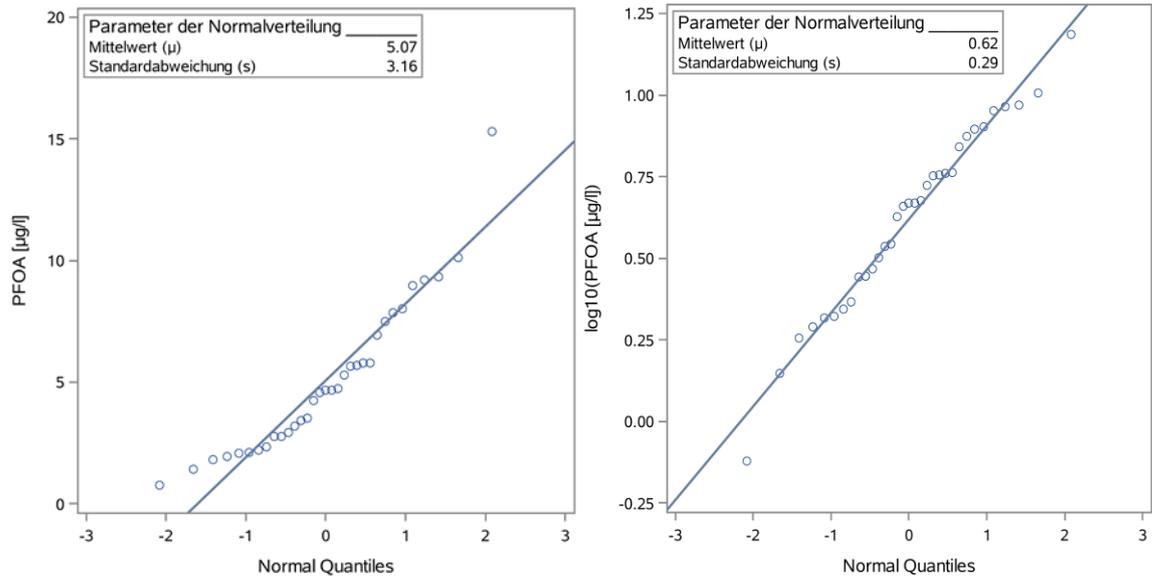


Abbildung A 7: QQ-Diagramm der PFOA-Verteilung bei Probanden des Angler-Kollektivs
(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

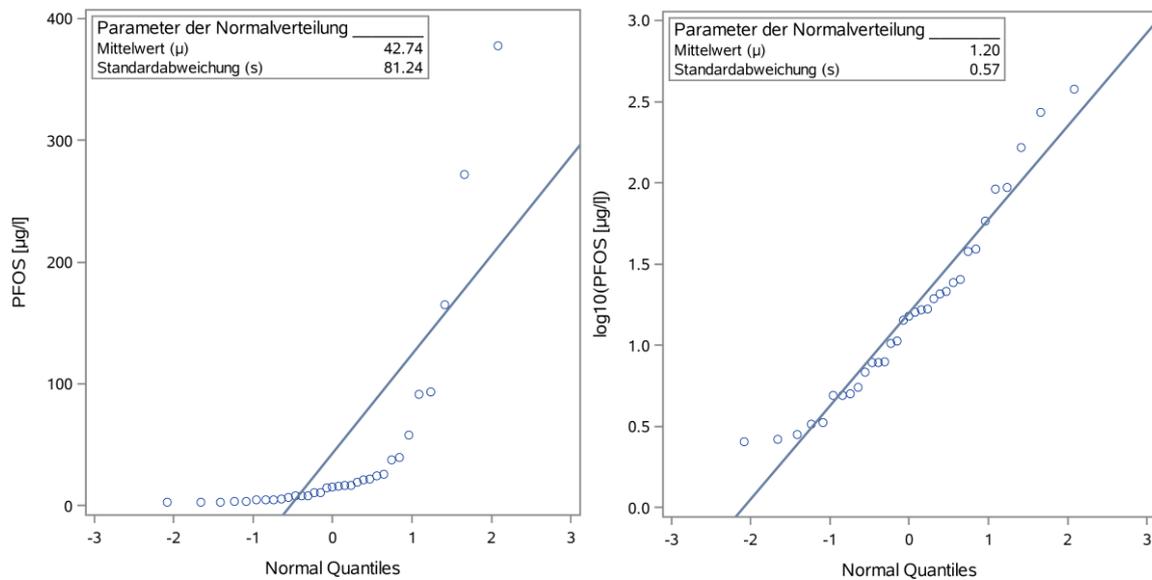


Abbildung A 8: QQ-Diagramm der PFOS-Verteilung bei Probanden des Angler-Kollektivs
(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

A3 Statistische Lage- und Streuungsmaße der Antikörpertiter

Tabelle A 1: HHT-Titer gegen A/H1N1 vor Impfung

| HHT-Titer gegen A/H1N1 vor Impfung | Mütter | Jugendliche | Männer | Angler | Gesamt |
|-------------------------------------|--------|-------------|--------|--------|--------|
| Anzahl (N) | 26 | 11 | 25 | 11 | 73 |
| arithm. Mittelwert | 61,3 | 67,7 | 226,6 | 45,5 | 116,5 |
| Standardabweichung | 94,2 | 65,2 | 1019,7 | 46,3 | 7,5 |
| Minimum | <10 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 10. Perzentil | <10 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 25. Perzentil | <10 | <10 | <10 | 10 | <10 |
| 50. Perzentil | 7,5 | 40 | 20 | 40 | 20 |
| 75. Perzentil | 80 | 160 | 40 | 80 | 40 |
| 90. Perzentil | 160 | 160 | 80 | 80 | 160 |
| 95. Perzentil | 320 | 160 | 80 | 160 | 160 |
| Maximum | 320 | 160 | 5120 | 160 | 5120 |
| geom. Mittelwert (GM) | 19,0 | 33,1 | 17,4 | 27,4 | 21,2 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 10,1 | 12,4 | 9,1 | 12,8 | 15,0 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 35,7 | 88,1 | 33,2 | 58,7 | 29,9 |

Tabelle A 2: HHT-Titer gegen A/H1N1 nach Impfung

| HHT-Titer gegen A/H1N1 nach der Impfung | Mütter | Jugendliche | Männer | Angler | Gesamt |
|---|--------|-------------|--------|--------|--------|
| Anzahl (N) | 26 | 11 | 25 | 11 | 73 |
| arithm. Mittelwert | 1769,4 | 4567,3 | 1735,0 | 1433,2 | 2128,6 |
| Standardabweichung | 1844,2 | 5955,9 | 4115,2 | 1502,4 | 3626,2 |
| Minimum | <10 | 320,0 | <10 | <10 | <10 |
| 10. Perzentil | 160 | 640 | 20 | 80 | 80 |
| 25. Perzentil | 320 | 640 | 80 | 320 | 320 |
| 50. Perzentil | 960 | 2560 | 320 | 1280 | 640 |
| 75. Perzentil | 2560 | 5120 | 2560 | 2560 | 2560 |
| 90. Perzentil | 5120 | 10240 | 2560 | 2560 | 5120 |
| 95. Perzentil | 5120 | 20480 | 5120 | 5120 | 5120 |
| Maximum | 5120 | 20480 | 20480 | 5120 | 20480 |
| geom. Mittelwert (GM) | 835,5 | 2403,7 | 311,2 | 600,9 | 664,8 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 443,3 | 1060,0 | 130,6 | 162,5 | 428,7 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 1574,9 | 5450,3 | 741,6 | 2222,8 | 1030,8 |

Tabelle A 3: HHT-Titer gegen A/H3N2 vor Impfung

| HHT-Titer gegen A/H3N2 vor Impfung | Mütter | Jugendliche | Männer | Angler | Gesamt |
|-------------------------------------|--------|-------------|--------|--------|--------|
| Anzahl (N) | 26 | 11 | 25 | 11 | 73 |
| arithm. Mittelwert | 49,2 | 294,5 | 57,0 | 135,9 | 101,9 |
| Standardabweichung | 90,5 | 757,5 | 129,7 | 192,5 | 317,5 |
| Minimum | <10 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 10. Perzentil | <10 | <10 | <10 | 10 | <10 |
| 25. Perzentil | <10 | <10 | <10 | 20 | <10 |
| 50. Perzentil | <10 | 40 | 10 | 40 | 20 |
| 75. Perzentil | 40 | 160 | 40 | 160 | 80 |
| 90. Perzentil | 160 | 320 | 160 | 320 | 160 |
| 95. Perzentil | 320 | 2560 | 160 | 640 | 320 |
| Maximum | 320 | 2560 | 640 | 640 | 2560 |
| geom. Mittelwert (GM) | 14,9 | 37,6 | 16,9 | 54,8 | 21,8 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 8,3 | 9,5 | 9,4 | 20,0 | 15,0 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 26,7 | 148,2 | 30,6 | 150,0 | 31,6 |

Tabelle A 4: HHT-Titer gegen A/H3N2 nach Impfung

| HHT-Titer gegen A/H3N2 nach Impfung | Mütter | Jugendliche | Männer | Angler | Gesamt |
|-------------------------------------|--------|-------------|--------|--------|--------|
| Anzahl (N) | 26 | 11 | 25 | 11 | 73 |
| arithm. Mittelwert | 850,8 | 1094,5 | 1451,0 | 1238,2 | 1151,4 |
| Standardabweichung | 1028,5 | 994,4 | 4114,5 | 1457,9 | 2551,1 |
| Minimum | 40,0 | 40,0 | <10 | 20,0 | <10 |
| 10. Perzentil | 160 | 160 | 20 | 160 | 40 |
| 25. Perzentil | 320 | 320 | 80 | 640 | 160 |
| 50. Perzentil | 640 | 640 | 320 | 640 | 640 |
| 75. Perzentil | 1280 | 2560 | 640 | 1280 | 1280 |
| 90. Perzentil | 1280 | 2560 | 2560 | 2560 | 2560 |
| 95. Perzentil | 2560 | 2560 | 5120 | 5120 | 5120 |
| Maximum | 5120 | 2560 | 20480 | 5120 | 20480 |
| geom. Mittelwert (GM) | 531,0 | 640,0 | 249,3 | 640,0 | 433,6 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 353,1 | 271,2 | 112,5 | 241,0 | 304,8 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 798,7 | 1510,4 | 552,7 | 1699,8 | 616,8 |

Tabelle A 5: HHT-Titer gegen B/Yamagata vor Impfung

| HHT-Titer gegen B/Yamagata vor Impfung | Mütter | Jugendliche | Männer | Angler | Gesamt |
|--|--------|-------------|--------|--------|--------|
| Anzahl (N) | 26 | 11 | 25 | 11 | 73 |
| arithm. Mittelwert | 250,0 | 85,9 | 102,8 | 94,5 | 151,4 |
| Standardabweichung | 280,2 | 54,4 | 89,0 | 32,4 | 189,6 |
| Minimum | 20,0 | <10 | <10 | 80,0 | <10 |
| 10. Perzentil | 40 | 20 | 40 | 80 | 40 |
| 25. Perzentil | 80 | 40 | 80 | 80 | 80 |
| 50. Perzentil | 160 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 75. Perzentil | 320 | 160 | 80 | 80 | 160 |
| 90. Perzentil | 640 | 160 | 320 | 160 | 320 |
| 95. Perzentil | 640 | 160 | 320 | 160 | 640 |
| Maximum | 1280 | 160 | 320 | 160 | 1280 |
| geom. Mittelwert (GM) | 155,8 | 62,2 | 71,6 | 90,7 | 95,8 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 104,5 | 30,9 | 47,5 | 75,2 | 76,1 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 232,3 | 125,1 | 107,9 | 109,6 | 120,6 |

Tabelle A 6: HHT-Titer gegen B/Yamagata nach Impfung

| HHT-Titer gegen B/Yamagata nach Impfung | Mütter | Jugendliche | Männer | Angler | Gesamt |
|---|--------|-------------|--------|--------|--------|
| Anzahl (N) | 26 | 11 | 25 | 11 | 73 |
| arithm. Mittelwert | 1083,1 | 552,7 | 739,2 | 407,3 | 783,6 |
| Standardabweichung | 1304,0 | 314,9 | 1142,9 | 360,4 | 1058,5 |
| Minimum | 160,0 | 160,0 | 80,0 | 160,0 | 80,0 |
| 10. Perzentil | 160 | 160 | 80 | 160 | 160 |
| 25. Perzentil | 320 | 320 | 160 | 160 | 160 |
| 50. Perzentil | 640 | 640 | 320 | 160 | 640 |
| 75. Perzentil | 1280 | 640 | 640 | 640 | 640 |
| 90. Perzentil | 2560 | 640 | 2560 | 640 | 1280 |
| 95. Perzentil | 5120 | 1280 | 2560 | 1280 | 2560 |
| Maximum | 5120 | 1280 | 5120 | 1280 | 5120 |
| geom. Mittelwert (GM) | 675,1 | 467,0 | 347,8 | 300,5 | 450,4 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 458,3 | 302,3 | 212,9 | 177,0 | 354,9 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 994,4 | 721,6 | 568,1 | 510,0 | 571,6 |

Tabelle A 7: HHT-Titer gegen B/Victoria vor Impfung

| HHT-Titer gegen B/Victoria vor Impfung | Mütter | Jugendliche | Männer | Angler | Gesamt |
|--|--------|-------------|--------|--------|--------|
| Anzahl (N) | 26 | 11 | 25 | 11 | 73 |
| arithm. Mittelwert | 65,2 | 17,3 | 44,8 | 68,2 | 51,4 |
| Standardabweichung | 125,8 | 22,1 | 46,6 | 64,3 | 84,6 |
| Minimum | <10 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 10. Perzentil | <10 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 25. Perzentil | <10 | <10 | <10 | 20 | <10 |
| 50. Perzentil | 20 | <10 | 20 | 40 | 20 |
| 75. Perzentil | 80 | 20 | 80 | 160 | 80 |
| 90. Perzentil | 160 | 20 | 80 | 160 | 160 |
| 95. Perzentil | 160 | 80 | 160 | 160 | 160 |
| Maximum | 640 | 80 | 160 | 160 | 640 |
| geom. Mittelwert (GM) | 24,1 | 10,7 | 23,0 | 37,6 | 22,4 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 13,6 | 5,6 | 13,5 | 15,7 | 16,5 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 42,8 | 20,2 | 39,0 | 89,6 | 30,5 |

Tabelle A 8: HHT-Titer gegen B/Victoria nach Impfung

| HHT-Titer gegen B/Victoria nach Impfung | Mütter | Jugendliche | Männer | Angler | Gesamt |
|---|--------|-------------|--------|--------|--------|
| Anzahl (N) | 26 | 11 | 25 | 11 | 73 |
| arithm. Mittelwert | 394,6 | 205,0 | 468,0 | 289,1 | 375,3 |
| Standardabweichung | 229,3 | 234,3 | 692,4 | 369,8 | 461,9 |
| Minimum | 20,0 | <10 | 20,0 | 20,0 | <10 |
| 10. Perzentil | 80 | <10 | 40 | 40 | 40 |
| 25. Perzentil | 160 | <10 | 80 | 80 | 80 |
| 50. Perzentil | 320 | 160 | 160 | 160 | 160 |
| 75. Perzentil | 640 | 320 | 640 | 320 | 640 |
| 90. Perzentil | 640 | 640 | 1280 | 640 | 640 |
| 95. Perzentil | 640 | 640 | 2560 | 1280 | 1280 |
| Maximum | 640 | 640 | 2560 | 1280 | 2560 |
| geom. Mittelwert (GM) | 303,4 | 75,1 | 217,1 | 160,0 | 199,1 |
| untere Grenze Konfidenzintervall GM | 213,1 | 21,4 | 129,5 | 73,4 | 147,1 |
| obere Grenze Konfidenzintervall GM | 432,0 | 264,1 | 363,8 | 348,8 | 269,3 |

A4 Verteilungen der HHT-Titeranstiege

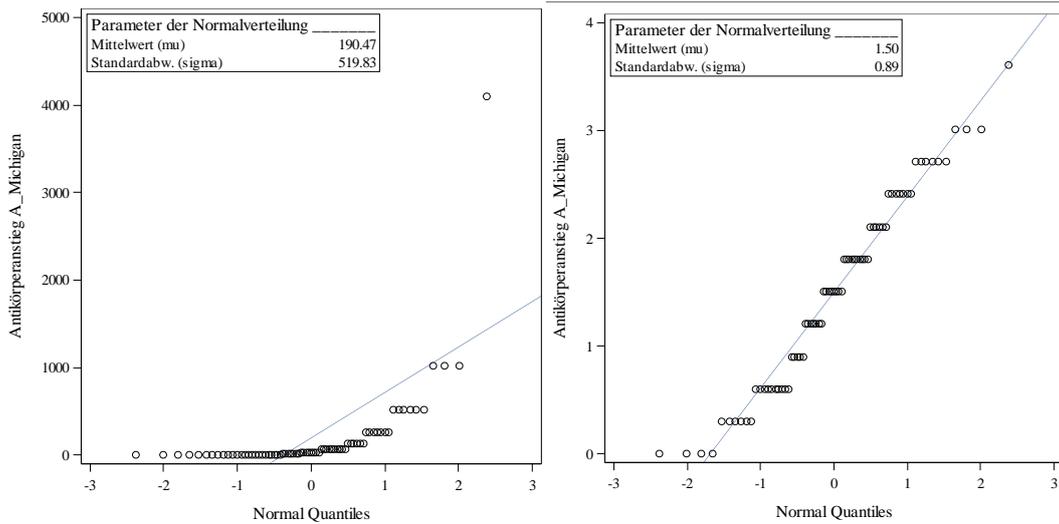


Abbildung A 9: QQ-Diagramm der A(H1N1)-HHT-Titer-Verteilung

(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

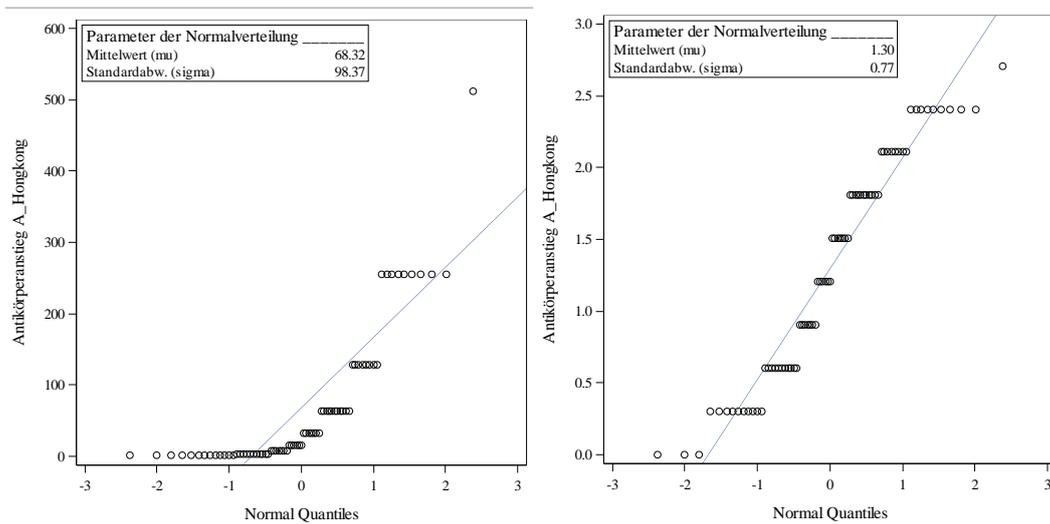


Abbildung A 10: QQ-Diagramm der A(H3N2)- HHT-Titer-Verteilung

(links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

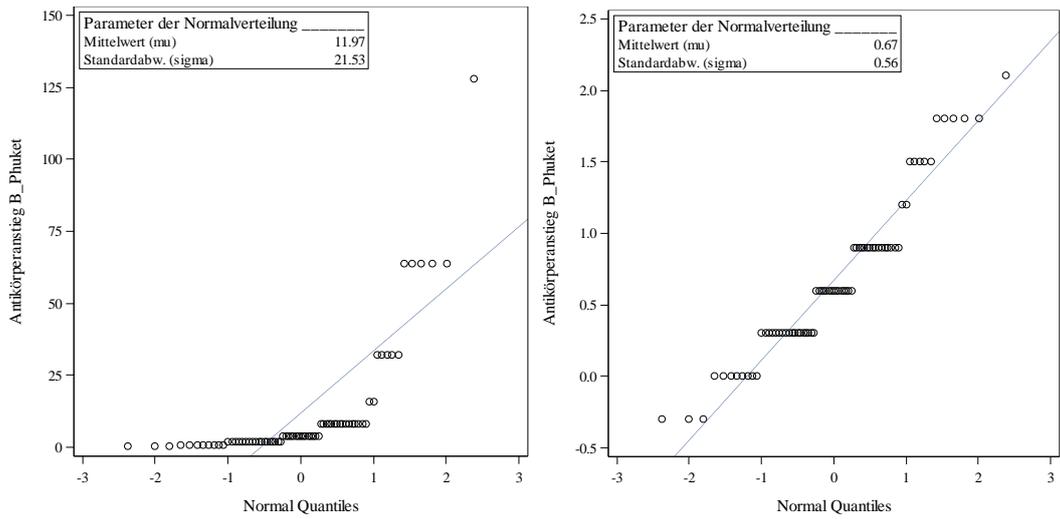


Abbildung A 11: QQ-Diagramm der B(Yamagata)- HHT-Titer-Verteilung
 (links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

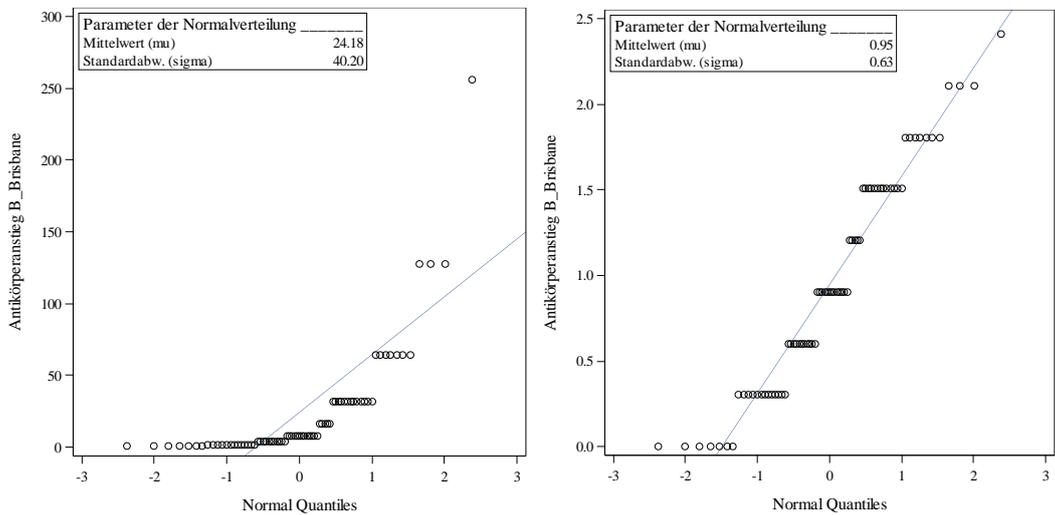


Abbildung A 12: QQ-Diagramm der B(Victoria)- HHT-Titer-Verteilung
 (links: untransformierte Werte, rechts: logarithmierte Werte)

A5 Übersicht der Regressionsmodelle

Tabelle A 9: Übersicht der Regressionsergebnisse. Alle Untergruppen.

| | | PFOA | PFOS | PFAS gesamt | Alter | Geschlecht | BMI | chron. Erkrankung | Abstand | Impfstatus | Nikotinabusus | |
|--|------------------------|------------|------|-------------|-------|------------|-----|-------------------|---------|------------|---------------|--|
| pos. Assoziation: +++ (p<0,05), ++ (p<0,1), + (p<0,15) neg. Assoziation: --- (p<0,05), -- (p<0,1), - (p<0,15) | PFOA Quartil 1 N=19 | H1N1 | | | | | | | | | | |
| | | H3N2 | X | | | | | | | | | |
| | | B/Yamagata | | X | | -- | | | | | | |
| | | B/Victoria | | | X | --- | | | | | | |
| PFOA Quartil 2 N=18 | H1N1 | H1N1 | | | | | | | | | | |
| | | H3N2 | X | | | | | | | | | |
| | | B/Yamagata | | X | | --- | | | | | | |
| | | B/Victoria | | | X | --- | | | | | | |
| PFOA Quartil 3 N=17 | H1N1 | H1N1 | | | | | | | | | | |
| | | H3N2 | X | | | | | | | | | |
| | | B/Yamagata | | X | | --- | | | | | | |
| | | B/Victoria | | | X | --- | | | | | | |
| PFOA Quartil 4 N=19 | H1N1 | H1N1 | | | | | | | | | | |
| | | H3N2 | X | | | | | | | | | |
| | | B/Yamagata | | X | | --- | | | | | | |
| | | B/Victoria | | | X | --- | | | | | | |

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den nachfolgenden Personen danken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Jürgen Hölzer für die Überlassung des Promotionsthemas, für die Möglichkeit, die Studie von Anfang an gestalten und durchführen zu können und insbesondere für die in den letzten drei Jahren immer interessante, lehrreiche und konstruktive Zusammenarbeit und insgesamt für die herausragende Betreuung.

Ich danke Frau Prof. Katja Ickstadt, Herrn Jonathan Rathjens und Herrn Arthur Kolbe für die gute Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe und für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

Zudem danke ich insbesondere Sonja Terstegen für schöne Zusammenarbeit bei der Vorbereitung und Durchführung der Feldphase der Studie, ebenso auch Frau Birgit Andersen und Herrn Joachim Ehrhardt. Frau Ulrike Hofmann und Frau Elke Benedens möchte ich für die herzliche Aufnahme ins Team und die Unterstützung bei allen organisatorischen Hürden danken.

Herrn Dr. Ralf Dürrwald, Herrn Dr. Hugo Stiegler und Herrn Prof. Thomas Göen möchte ich für die Unterstützung bei Fragen zur Analytik danken. Herrn Knut Rauchfuss, als direktem Ansprechpartner beim LANUV, danke ich ebenfalls.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir durch ihre emotionale und finanzielle Unterstützung das Studium der Humanmedizin und meinen ganzen bisherigen Lebensweg ermöglichten, sowie natürlich auch meinem Partner Jan und meiner Schwester Annika. Eure Unterstützung ist Gold wert.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Sarah Bacher

geboren am 18.12.1993 in Lüdenscheid

Bildungsweg

| | |
|----------------|--|
| 11/2019 - dato | Praktisches Jahr Innere Medizin, Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum Chirurgie, Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum Dermatologie, Klinikum Lüdenscheid, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Bonn |
| 10/2019 | Absolvierung des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung |
| 05/2017 | Aufnahme der Promotionstätigkeit in der Abteilung für Hygiene, Umwelt- und Sozialmedizin der Ruhr-Universität Bochum |
| 09/2015 | Absolvierung des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung |
| 10/2013 | Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum |
| 2004-2013 | Zeppelin-Gymnasium in Lüdenscheid mit Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife |
| 2000-2004 | Pestalozzi-Grundschule in Lüdenscheid |

Vorträge

| | |
|---------|--|
| 08/2019 | “PFOA blood concentrations in the Arnsberg‘ cohort, Germany - 11 years follow up -“ - 31. annual conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) in Utrecht, Niederlande |
| 03/2019 | “Junge Uni – wie die Skills Labs Bochum dem Nachwuchs das Berufsfeld Medizin näherbringen” - 14. Internationales SkillsLab Symposium 2019. Brandenburg (Havel)/Neuruppin |