

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und
Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Strategien zur Optimierung der Expositionsabschätzung in der Niedersächsischen Lungenstudie mittels Geoinformationssystemen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anja Schulze

aus

Salzwedel

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Radon, MSc
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. H.-E. Wichmann Priv. Doz. Dr. C. Cohen
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. H. Küchenhoff
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	13. November 2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Grundlagen	11
2.1	Die Niedersächsische Lungenstudie – NiLS	11
2.1.1	Methoden der NiLS-Studie	11
2.1.2	Expositionsabschätzung in der NiLS-Studie	14
2.1.3	Ergebnisse der NiLS-Studie	15
2.2	Expositionsbestimmung	17
2.2.1	Verfahren zur Expositionsbestimmung gegenüber landwirtschaftlichen Betrieben	17
2.2.2	Ammoniak in der Landwirtschaft	18
2.2.3	Passivsammler zur Bestimmung der Ammoniakkonzentration	21
2.3	Expositionsabschätzung	22
2.3.1	Geoinformationssysteme	22
2.3.2	Räumliche Interpolationsverfahren	23
3	Zielsetzung	29
4	Methoden	31
4.1	Zielgrößen	31
4.2	Expositionsbestimmung	32

4.2.1	Auswahl der Messpunkte	32
4.2.2	Analytische Aspekte	37
4.3	Methoden der Expositionsabschätzung	39
4.3.1	Methoden der Interpolationsverfahren	39
4.3.2	Güte der Messmethode und der Abschätzung	44
4.4	Weitere statistische Methoden	44
5	Ergebnisse	47
5.1	Deskriptive Analyse	47
5.2	Ergebnisse der Ammoniak-Umweltmessungen	51
5.2.1	Rücklauf der Passivsammler	51
5.2.2	Deskriptive Beschreibung der Umweltmessungen	53
5.2.3	Qualität der Abschätzung	54
5.3	Ergebnisse der Expositionsmodellierung	57
5.3.1	Deskriptive Analyse der interpolierten Ammoniakimmissionen	57
5.3.2	Vergleich der landwirtschaftlichen Expositionsvariablen	58
5.3.3	Einfluss des Untersuchungsortes	60
5.3.4	Multiple Regressionsanalyse	62
6	Diskussion	73
6.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	73
6.2	Diskussion der Methoden	74
6.2.1	Studienorte	74
6.2.2	Studiendesign	75
6.2.3	Ammoniakbestimmung	75
6.2.4	Abschätzung der personenbezogenen Ammoniakimmission	76
6.2.5	Qualität der statistischen Interpolationsverfahren	77

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	5
6.2.6 Messfehlermodell	78
6.3 Diskussion der Ergebnisse	78
6.3.1 Deskriptive Daten	78
6.3.2 Ergebnisse der Umweltmessungen	79
6.3.3 Bewertung der landwirtschaftlichen Expositionsvariablen	80
6.3.4 Multiple Regressionsanalyse	81
6.4 Ausblick	84
7 Zusammenfassung	87
A Programmcode zur Bestimmung des optimalen Messnetzes	89
B Programmierung der Inversen-Distanz-Methode	95
C Non-Responder-Analyse	101
D Bivariate Analyse	105
Literaturverzeichnis	115
E Danksagung	127
F Lebenslauf	129

Kapitel 1

Einleitung

Weltweit leiden immer häufiger Menschen an Atemwegserkrankungen wie zum Beispiel Rhinitis, Asthma und chronisch-obstruktiver Bronchitis (COPD). Insbesondere bei den allergischen Krankheitsformen der allergischen Rhinitis und des allergischem Asthma wurde ein Anstieg der Inzidenz festgestellt [1–6].

Über die Ursachen des Anstiegs allergischer Erkrankungen gibt es verschiedene Theorien, die sich unter anderem auf die so genannte Hygienehypothese stützen. Diese besagt, dass der mangelnde Kontakt mit Krankheitserregern während der frühen Kindheit, wenn das Immunsystem geprägt wird, zu allergischen Erkrankungen führen kann. Weltweit durchgeführte epidemiologische Studien untermauern diese Hypothese [7–12]. Sie zeigen, dass Kinder, die in einer ländlichen Umgebung aufwachsen, seltener an allergischen Erkrankungen leiden, als Kinder, die in der Stadt aufwachsen. Jedoch bezogen sich diese Untersuchungen primär auf die traditionelle Landwirtschaft.

Eine zu starke Verallgemeinerung dieser Hypothese sollte aus diesem Grund vermieden werden. So enthalten die oftmals salopp als "frische Landluft" bezeichneten Emissionen aus der Landwirtschaft eine komplexe Vielfalt an Agenzien wie zum Beispiel Futtermittelbestandteile, Fäkalien, Ammoniak, Schwefelwasserstoff, Endotoxine, β -1,3-D-Glukane, Pollen, Schimmelpilze und Vorratsmilben. Zur Beschreibung des Stallaerosols haben sich

die Parameter einatembarer und alveolengängiger Staub, der Endotoxingehalt dieser beiden Staubfraktionen und die Ammoniakkonzentration in der Stallluft etabliert [13, 14]. Landwirte und deren Familienangehörige sowie Personen, die in landwirtschaftlichen Betrieben arbeiten, sind in erhöhtem Maße gegenüber diesen Stallaerosolen exponiert. Für diese Personengruppe besteht ein erhöhtes Risiko, folgende Atemwegserkrankungen und allergische Erkrankungen zu entwickeln [15–20]:

- chronische Bronchitis und COPD,
- chemisch–irritatives Asthma,
- bronchiale Hyperreagibilität,
- Sensibilisierung gegenüber landwirtschaftstypischen Allergenen sowie
- exogen–allergische Alveolitis.

In den letzten Jahren und Jahrzehnten vollzog sich in Nordamerika und in einigen europäischen Ländern (z.B. in den Niederlanden, Dänemark, Polen und Deutschland) ein Wandel vom traditionellem Bauernhof zur Intensivtierhaltung [21]. Verstärkt wird dies durch die stetige Industrialisierung in der Landwirtschaft.

Zusätzlich zu den Emissionen der Tierhaltungsanlagen fühlen sich Anwohner in Regionen mit einer hohen Tierhaltungsdichte häufig durch Gerüche belästigt [22]. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass dies zu einer Verminderung der Lebensqualität führen kann [23–25] und möglicherweise die lokale Immunabwehr beeinflusst [26]. Auch Hinweise auf eine höhere Prävalenz von Asthmasymptomen bei Anwohnern von Anlagen der Veredelungswirtschaft wurden beobachtet [27–31].

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Häufigkeit von Atemwegserkrankungen und allergischen Erkrankungen bei Erwachsenen unter Berücksichtigung der Umweltexposition in ländlichen Regionen mit intensiver Tierhaltung untersuchen. Die Niedersächsische

Lungenstudie (NiLS) ist eine der ersten umweltepidemiologischen Studien zu diesem Themenkomplex.

Das Ziel der NiLS-Studie war es, die Häufigkeit von Atemwegserkrankungen erwachsener Bewohner einer vorwiegend landwirtschaftlich geprägten Region in Niedersachsen unter Berücksichtigung der Umweltexposition gegenüber Emissionen aus Tierställen der Veredelungswirtschaft im Querschnittsdesign zu untersuchen [21, 32]. Angaben zur Stallanzahl in der Wohnumgebung dienten der Expositionsabschätzung. Die Atemwegssymptome und -erkrankungen wurden mittels klinischer Untersuchungen überprüft.

Die Ergebnisse der NiLS-Studie geben Hinweise darauf, dass möglicherweise bei einer hohen Tierbesatzdichte die Schwelle zu adversen gesundheitlichen Effekten gerade für die Anwohner ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft überschritten wird [21, 32].

Ein Hauptproblem bei der NiLS-Studie war die genaue Quantifizierung der personenbezogenen Exposition. Als mögliche Verursacher der landwirtschaftlichen Expositionen wurden nur Betriebe der Veredelungswirtschaft im Umkreis von 500 m um die Wohnung der Probanden betrachtet. Andere objektive Expositionsquellen wurden nicht berücksichtigt.

Durch Umweltmessungen, die neben den Tierställen auch andere mögliche Expositionsquellen berücksichtigen, kann die Abschätzung der Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Agenzien verbessert werden. Das Ziel der hier vorgestellten Untersuchung war es daher, die in der NiLS-Studie gefundenen gesundheitlichen Effekte zwischen der landwirtschaftlichen Exposition und den Atemwegssymptomen und -erkrankungen mit objektiven Messungen einer repräsentativen Substanz, die aus Betrieben der Veredelungswirtschaft emittiert wird, zu überprüfen.

Methoden aus interdisziplinären Bereichen wurden für die Expositionsbestimmung und -abschätzung angewendet. Diese Methoden aus den Bereichen des Data-Minings und der Geostatistik wurden in dieser Form bisher in keiner umweltepidemiologischen bevölke-

rungsbezogenen Studie eingesetzt.

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Die Niedersächsische Lungenstudie – NiLS

2.1.1 Methoden der NiLS–Studie

Für die NiLS–Studie wurden vier Studiengemeinden in ländlichen Regionen Niedersachsens ausgewählt (Abbildung 2.1). Kriterien für die Auswahl der Gemeinden waren eine hohe Tierbesatzdichte und Anlagen der Veredelungswirtschaft in unmittelbarer Nähe zu zumindest einem Ortsteil. Um aus epidemiologischer Sicht ausreichende Fallzahlen zu erhalten, wurden die Gemeinden so ausgewählt, dass die Population über 5000 Einwohner betrug und eine hohe Bevölkerungsdichte vorlag. Um potenziell höher exponierte Personen in der Stichprobe zu erreichen, wurden in einer Stadt lediglich 2 Ortsteile eingeschlossen. Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird im Folgenden von den Gemeinden 1 bis 4 gesprochen. Die hohe Tierbesatzdichte sowie die Anzahl der Studienteilnehmer der postalischen Befragung in den einzelnen Studiengemeinden sind in Tabelle 2.1 dargestellt.

Abbildung 2.1: Untersuchungsgebiet der Niedersächsischen Lungenstudie

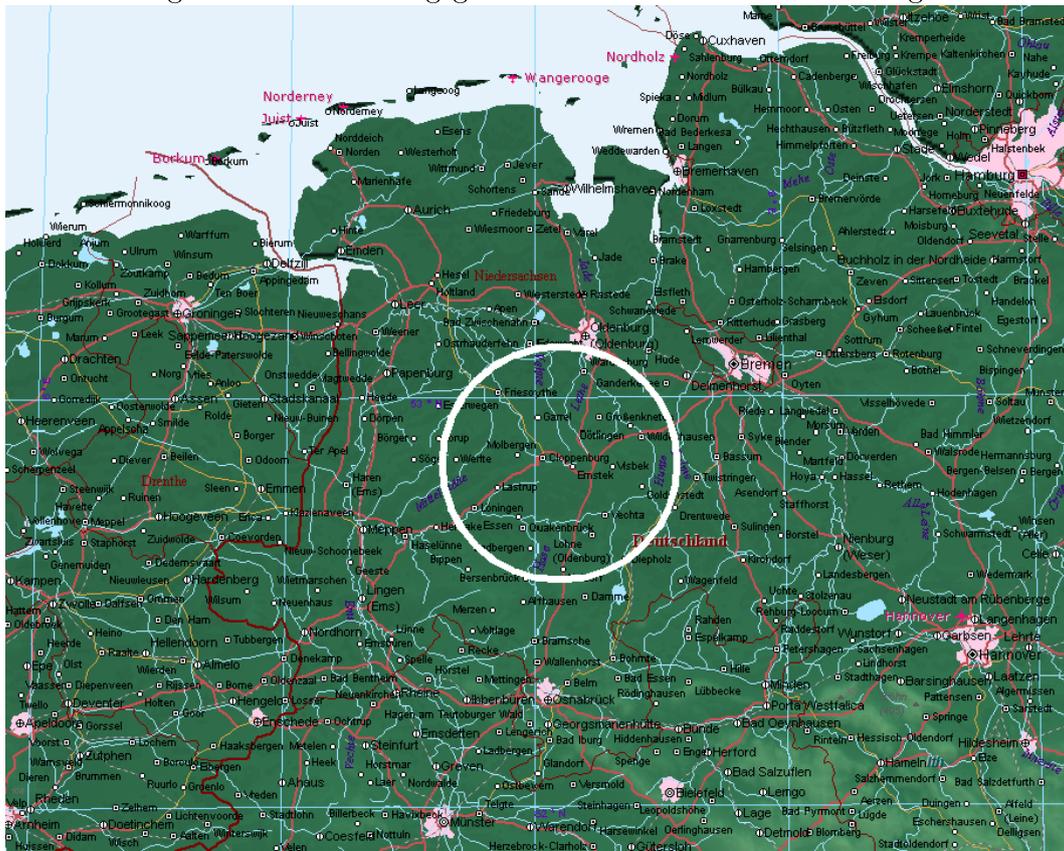


Tabelle 2.1: Beschreibung der vier Studiengemeinden: Fläche, Einwohnerzahl, Studienteilnehmer der postalischen Fragebogenerhebung als Prozent der Einwohner sowie die Anzahl der Nutztiere

	Fläche [km^2]	Einwohner	Studienteilnehmer* (%)	
Gemeinde 1	100	7.562	1.823 (24%)	
Gemeinde 2	42	2.652	729 (27%)	
Gemeinde 3	79	5.805	1.273 (22%)	
Gemeinde 4	113	12.577	3.112 (25%)	
	Rinder**	Schweine**	Hühner**	Puten**
Gemeinde 1	11.554	45.958	176.527	397.244
Gemeinde 2	960	24.300	1.382.000	161.600
Gemeinde 3	11.836	98.926	1.884.647	k.A.
Gemeinde 4	17.610	87.448	506.790	642.369

* bezogen auf die Fragebogenerhebung, k.A. = keine Angabe

** Angaben des Niedersächsischen Landesgesundheitsamts

Die NiLS-Studie wurde als Querschnittsstudie in den Jahren 2002 bis 2004 durchgeführt. Sie bestand aus zwei Phasen: einer postalischen Fragebogenerhebung und einem medizinischen Untersuchungsteil [21, 32].

In der ersten Phase wurde allen Erwachsenen zwischen 18 und 44 Jahren ($N=10.254$) ein Fragebogen postalisch zugeschickt. Auswahlkriterium waren die deutsche Staatsbürgerschaft und Hauptwohnsitz in der Studienregion. Die Daten dazu wurden von den örtlichen Einwohnermeldeämtern zur Verfügung gestellt. Eine a-priori ausgewählte Zufallsstichprobe (69%; $N=7461$) erhielt in der zweiten Phase zusätzlich eine Einladung zur medizinischen Untersuchung. Von den angeschriebenen Erwachsenen beantworteten 6937 (68%) den schriftlichen Fragebogen. Zusätzlich nahmen an der medizinischen Untersu-

chung 2812 (60%) der eingeladenen Erwachsenen teil [21].

Der Fragebogen beinhaltete validierte Fragen aus dem *European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)* [33]. Die kindliche Exposition gegenüber der Tierhaltung wurde im Fragebogen analog zur *Allergien-und-Endotoxin-Untersuchung (ALEX)* erfasst [34]. Die medizinische Untersuchung bestand aus einer Blutentnahme und einer Lungenfunktionsuntersuchung mit Methacholinprovokation [35]. Die Blutproben wurden auf spezifisches IgE gegenüber ubiquitären Allergenen (Lieschgras, Roggen, Beifuss, Birke, *Dermaphagoides pteronyssinus* (Hausstaubmilbe), *Cladosporium herbarum* (Schimmelpilz), Katze und Hund) getestet. Für diese Analysen wurde das Pharmacia CAP-System (Pharmacia, Freiburg, Deutschland) verwendet. Eine spezifische IgE-Konzentration größer gleich 0,35 kU/l (entspricht einer CAP-Klasse von mindestens 1) wurde als positives Ergebnis gewertet [33].

Die Lungenfunktionsuntersuchung wurde in einem Ganzkörperplethysmographen (Jaeger, Würzburg, Deutschland) gemäß den Kriterien der *American Thoracic Society* [36] durchgeführt.

2.1.2 Expositionsabschätzung in der NiLS-Studie

Zur Expositionsabschätzung wurden in der NiLS-Studie ein subjektiver und zwei objektive Surrogatparameter für die Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Betrieben angewendet:

- Die subjektive, vom Probanden berichtete Geruchsbelästigung durch landwirtschaftliche Betriebe am Wohnort der Probanden, und
- die Anzahl der Tierställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung der Probanden nach Angabe der Veterinärämter der Landkreise, sowie
- die vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (NLGA) mittels LASAT-Ausbreitungsmodells modellierte zusätzliche inhalierbare Endotoxinkonzentration

durch Emissionen aus den Stallanlagen.

Diese Expositionsparameter wurden zunächst in Quartile eingeteilt. Anschließend wurden mittels *locally optimal estimating and smoothing* (LOESS) Modellen Schwellenwerte ermittelt [21].

Die statistischen Analysen wurden getrennt für Personen mit und ohne beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft durchgeführt. Der private bzw. berufliche Kontakt zur Landwirtschaft wurde definiert als

- Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit,
- regelmäßiger Tierstallkontakt während der Kindheit bzw.
- berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft zum Zeitpunkt der Studie.

Diese Unterteilung wurde vorgenommen, da verschiedene Studien zeigen, dass Kontakt zur Landwirtschaft die Suszeptibilität für allergische Erkrankungen ändern kann [18, 34, 37–39]. Weiterhin ist anzunehmen, dass bei Teilnehmern mit privatem oder beruflichem Kontakt zur Landwirtschaft diese Exposition die Umweltexposition deutlich übersteigt. Für diese Teilnehmer dürften somit die Effekte der Umweltexposition weniger relevant sein.

In die Analysen wurden nur Probanden eingeschlossen, die in Westdeutschland geboren wurden. Für diese Gruppe wird von vergleichbaren Umweltbedingungen in der Kindheit ausgegangen. Dies erschien wichtig, da in zahlreichen Studien gezeigt wurde, dass insbesondere die frühkindliche Umwelt für die Entwicklung von allergischen Erkrankungen relevant ist [6, 34, 39–42].

2.1.3 Ergebnisse der NiLS–Studie

Die relativen Häufigkeiten der Atemwegssymptome und -erkrankungen waren aufgrund der gleichen Fragestellung mit den Angaben der ECRHS–Untersuchung, die 1991/92

bei einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe in Hamburg durchgeführt wurde [33], vergleichbar. Die Prävalenz für allergische Erkrankungen lag für das Gesamtkollektiv der NiLS-Studie unter der relativen Häufigkeit für allergische Erkrankungen der ECRHS-Studie [32].

Probanden, die sich durch den Geruch stark belästigt fühlten, berichteten vermehrt über Atemwegssymptome und -erkrankungen. Dieser Zusammenhang wurde durch die klinischen Befunde nicht bestätigt [32].

Die NiLS-Studie ergab für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft, in deren Wohnumgebung sich mehr als 12 Ställe befanden,

- ein erhöhtes Risiko für nicht erkältungsbedingte giemende Atemgeräusche (Odds Ratio 2,7; 95% Konfidenzintervall 1,4 – 5,4);
- eine verringerte Einsekundenkapazität (im Mittel um (-0,26) l; (-0,04) l – (-0,48) l), sowie
- eine tendenzielle Einschränkung des Tiffeneau-Indexes (im Mittel um (-2,9%); 95% Konfidenzintervall 0,1% – (-5,8%)) [32].

Für die modellierte Endotoxinkonzentration als Expositionsmarker zeigten sich ähnliche Zusammenhänge [32]. Wurden die Expositionsgrößen alternativ z.B. in Quartile unterteilt, so ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit den betrachteten Atemwegssymptomen und -erkrankungen [32]. Die mittels LOESS-Analysen abgeleiteten Schwellenwerte berücksichtigten dagegen die höher exponierten Probanden.

2.2 Expositionsbestimmung

2.2.1 Verfahren zur Expositionsbestimmung gegenüber landwirtschaftlichen Betrieben

Bis zur NiLS-Studie wurde in Untersuchungen zu den gesundheitlichen Effekten der landwirtschaftlichen Exposition primär die Exposition am Arbeitsplatz betrachtet. Um den Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition und Asthma sowie allergischen Erkrankungen in bevölkerungsbezogenen Studien zu untersuchen, wurde die objektive *Asthma spezifische Job-Exposure-Matrix (JEM)* [43] eingesetzt. Mit Hilfe der JEM wurde in der ECRHS-Untersuchung gezeigt, dass Personen, die in der Landwirtschaft arbeiten, verglichen mit jenen, die eine Büro-Tätigkeit ausüben, ein höheres Risiko haben, an Asthma zu erkranken [44]. Weitere Studien zeigen, dass sich dieses erhöhte Risiko hauptsächlich auf Landwirte im Pflanzenbau bezieht [45].

Anwohner, die in der näheren Umgebung von Intensivtiermastanlagen wohnen, wurden bis zur NiLS-Studie in keiner umweltepidemiologischen Untersuchung hinsichtlich respiratorischer Erkrankungen untersucht.

Die größte Herausforderung, um die Qualität umweltepidemiologischer Untersuchungen zu möglichen gesundheitlichen Effekten durch die landwirtschaftliche Exposition zu sichern, stellt die Objektivierung sowohl der Exposition als auch der gesundheitlichen Effekte dar [46]. So könnten besorgte Anwohner gleichzeitig Symptome besser wahrnehmen und auch dazu tendieren, über eine höhere Exposition zu berichten, als weniger besorgte Anwohner oder Personen mit einem finanziellem Interesse an der Veredelungswirtschaft [47–49]. Zusätzlich zeigten Smeeton und Kollegen, dass die Validität der Symptomangaben vom sozioökonomischen Status abhängen kann [50].

Für die Untersuchung der gesundheitlichen Effekte wurden in der NiLS-Studie drei verschiedene Expositionsmarker verwendet (Abschnitt 2.1).

Während die subjektive Geruchsbelästigung den Grad der individuellen Belästigung dar-

stellt, der sich meist nicht durch andere Expositionsmarker objektivieren lässt, ist die Anzahl der Tierställe möglicherweise ein sehr ungenaues Maß. Hier werden weder die Art bzw. die Anzahl der Tiere noch meteorologische Bedingungen berücksichtigt.

Problem des verwendeten LASAT-Ausbreitungsmodells zur Modellierung der Endotoxinkonzentration ist die Schwierigkeit der Überprüfung durch Umweltmessungen. Das Modell spiegelt die Exposition gegenüber Endotoxin im Jahresmittel wider und berücksichtigt dabei lediglich die zusätzlich aus den Tierställen emittierten Konzentrationen. Allerdings kann auch die Hintergrundbelastung unabhängig von den Tierställen in der Wohnumgebung stark variieren. So finden sich in der untersuchten ländlichen Region zahlreiche andere mit der Landwirtschaft assoziierte Quellen für Endotoxin, wie z.B. Schlachthöfe. Auch die Gülleausbringung auf den Feldern dürfte einen Beitrag zur Immissionsbelastung im Wohnumfeld der Probanden leisten. Diese zusätzlichen Belastungen können nicht getrennt von den Expositionen durch Betriebe der Veredelungswirtschaft gesehen werden. Eine nicht-differentielle Missklassifikation der Exposition führt meist zu einer Unterschätzung des Risikos [49].

Dies ergab die Notwendigkeit, die in der NiLS-Studie gefundenen Zusammenhänge durch Umweltmessungen zu verifizieren. Ein Marker für die landwirtschaftliche Exposition ist Ammoniak. Ammoniak ist nicht ausschließlich auf die Emissionen aus Tierställen zurückzuführen, sondern berücksichtigt auch andere landwirtschaftliche Emissionsquellen [13, 51].

2.2.2 Ammoniak in der Landwirtschaft

Ammoniak ist ein farbloses, stechend riechendes Gas, das eine Reizwirkung auf das respiratorische System und die Schleimhäute haben kann.

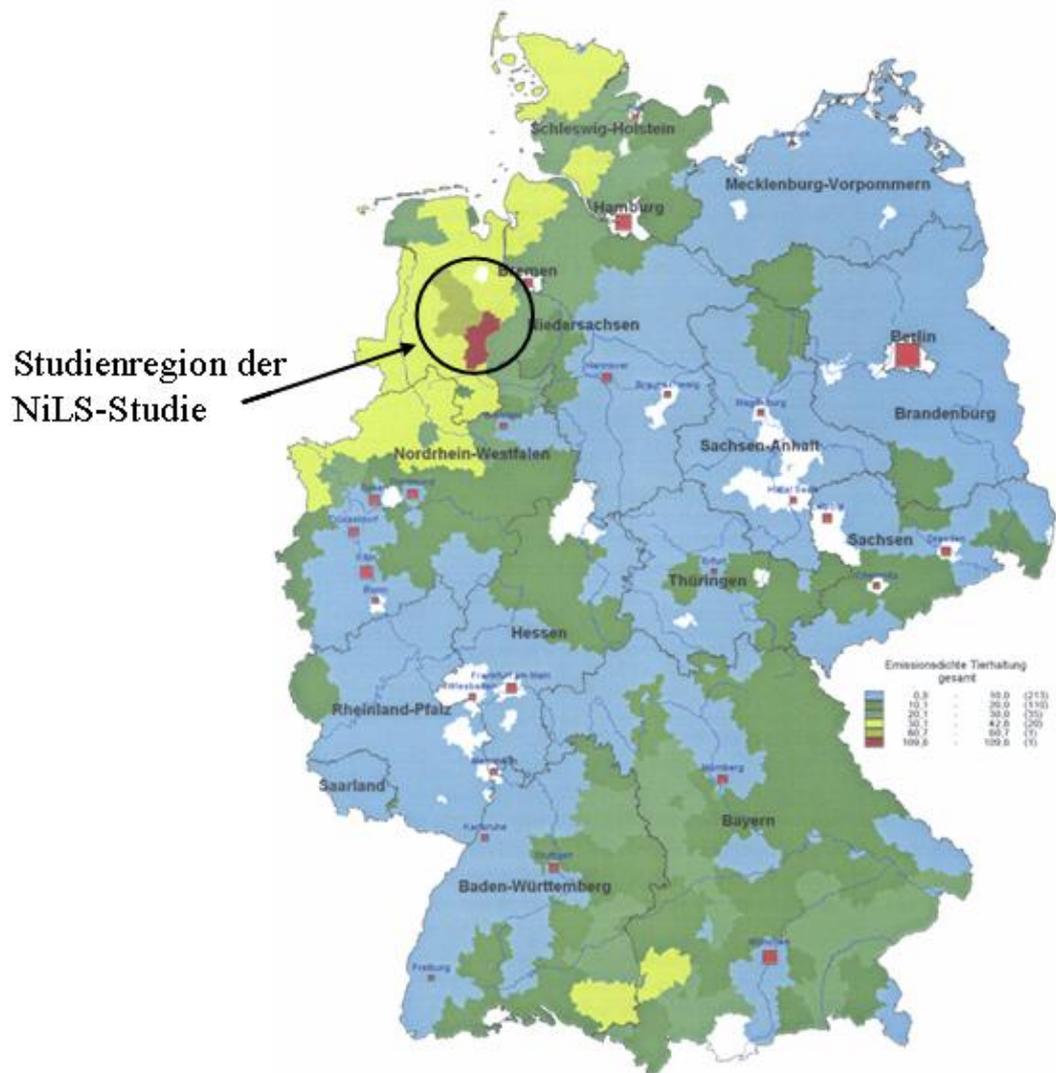
Gasförmiges Ammoniak reagiert auf Grund seiner basischen Eigenschaft mit sauren Luftschadstoffen zu Ammoniumsalzen. Diese wiederum bilden Schwebstoffe, die zu den Aerosolen zählen.

Hauptverursacher der Ammoniakemission in der Umwelt ist mit 95% die Landwirtschaft. Hauptemittent ist dabei die Tierhaltung, wobei die Ställe selbst lediglich 37% der Ammoniakemission verursachen. Andere Quellen sind die Gülleausbringung (39%), die Lagerung der Gülle (20%) und die Weidehaltung (4%) [52]. Die hohe Ammoniakkonzentration ist somit ein für die Landwirtschaft typisches Problem. Durch höhere Tierbesatzdichten steigt auch die Ammoniakkonzentration.

In der Abbildung 2.2 werden die durch die Tierzucht verursachten Ammoniakemissionen in Deutschland beschrieben [53]. Die Landkreise, die für die NiLS-Studie ausgewählt wurden, weisen im Bundesvergleich eine deutlich erhöhte Ammoniakemission auf.

Die Relevanz des Ammoniaks für die Atemwegsgesundheit ist aus der Arbeitsepidemiologie bekannt [54, 55]. Bevölkerungsbezogene Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen einer Umweltexposition gegenüber Ammoniak und der Atemwegsgesundheit liegen bislang jedoch nicht vor.

Abbildung 2.2: Ammoniakemissionsdichten für die gesamte Tierhaltung in Deutschland [53]



2.2.3 Passivsammler zur Bestimmung der Ammoniakkonzentration

Zur Bestimmung der Ammoniak-Emission werden Passivsammler eingesetzt. Diese werden seit vielen Jahren zur Erfassung von partikelförmigen Niederschlägen eingesetzt [56]. Palms et al. [57] entwickelten zunächst für die Überwachung der Luftqualität am Arbeitsplatz ein Sammelverfahren für Stickstoffdioxid. Dieses beruht auf dem physikalischen Prinzip der Diffusion. Diffusion beschreibt den Ausgleich von Konzentrationsunterschieden ohne Fremdeinwirkungen.

Das Palms-Diffusionsverfahren wurde später für die Bestimmung der Ammoniakkonzentration in der Luft weiterentwickelt [58]. Dabei diffundiert Ammoniak in ein Plastikröhrchen und wird an einer Schicht aus Citronensäure absorbiert.

Die Vorteile von Passivsammlern sind im Allgemeinen ihre einfache Anwendung und ihr niedriger Preis im Vergleich zu aktiven Sammlern. Da sie ohne Fremdeinwirkung arbeiten, können große geographische Flächen und abgelegene Orte mit hoher Auflösung untersucht werden. Die Europäische Union unterstützt aus diesen Gründen den Gebrauch von Passivsammlern im Bereich der Umweltüberwachung [58, 59].

Der Nachteil von Passivsammlern ist, dass erst bei längeren Expositionszeiten reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden. Dabei wird unter einer längeren Expositionszeit ein Zeitraum zwischen einer Woche und zwei Monaten verstanden [58]. Ringversuche zeigten jedoch, dass die Qualität der Messung nicht von der Messperiode abhängt [58]. Da lediglich Mittelwerte über die Expositionszeiten betrachtet werden, ist eine zeitliche Auflösung der Ammoniakemission mit Passivsammlern nicht möglich.

Ein europäischer Ringversuch stellte eine Übereinstimmung zwischen aktiven und verschiedenen passiven Sammlern fest [58].

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine hohe Auflösung der Messorte bei niedrigen Kosten zur Expositionsbestimmung angestrebt. Hierfür sind Passivsammler besonders geeignet.

2.3 Expositionsabschätzung

Mit Hilfe der Passivsammler wurden in der Studienregion der NiLS-Studie Umweltmessungen durchgeführt. In Kombination mit Modellen aus dem Bereich der Geoinformationssysteme (GIS) wurde anschließend die Ammoniakimmission am Wohnort jedes Probanden interpoliert.

2.3.1 Geoinformationssysteme

In der Epidemiologie werden GIS-Modelle zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der räumlichen Verteilung der Umweltexposition und dem Auftreten von Krankheiten verwendet. Dabei gilt es, die räumlichen Daten zu lagern, zu analysieren und darzustellen [60].

Zur Darstellung gibt es zwei Möglichkeiten. Das Rastermodell besteht aus einer Matrix bzw. aus Gitterzellen, die Informationen über ein Merkmal speichern [61]. Dabei verweist die Position in der Matrix auf die geographische Position. Im Vektormodell hingegen werden die Daten als Punkte (Koordinaten), Linien oder als Polygone dargestellt.

Bei der Darstellung spielt die Skalierung bzw. die Auflösung eine wichtige Rolle. Eine zu schwache Auflösung kann Heterogenitäten verschwinden lassen. Dagegen können Homogenitäten der wahren Werte durch eine zu hohe Auflösung zu einer Fehlinterpretation führen.

Die Epidemiologie verbindet die Ergebnisse der räumlichen Untersuchung der Umweltexposition mit Gesundheitsdaten. Hierbei werden auch potenzielle Confounder erhoben und in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Hieraus können Präventiv-Maßnahmen entwickelt werden.

Bereits John Snow, einer der "Väter" der Epidemiologie, benutzte 1854 eine frühe Form eines GIS-Modells, um die Ursache eines Cholera-Ausbruches in dem Londoner Stadtteil Soho zu bestimmen. Hierfür verwendete er einen Londoner-Stadtplan, auf dem er die

Wohnorte der Todesfälle einzeichnete [62, 63]. Jedoch werden GIS-Modelle erst seit den 90er Jahre in umweltepidemiologischen Studien vermehrt eingesetzt [61, 64].

2.3.2 Räumliche Interpolationsverfahren

Viele Umweltexpositionen können durch Messungen nur punktuell erfasst werden. Um die individuelle Belastung jedes Anwohners zu bestimmen, ist jedoch die flächenhafte Verteilung der Exposition von Bedeutung. Für diesen Übergang werden räumliche Interpolationsverfahren angewendet [65, 66].

Ein Interpolationsverfahren ist eine mathematische Methode, mit der aus den gemessenen Daten die Werte an unbeprobten Orten geschätzt werden. Es wird zwischen einfachen und modellbasierten Interpolationsverfahren unterschieden.

Bei den hier vorgestellten Interpolationsverfahren wurde angenommen, dass Punkte, die räumlich nah beieinander liegen, sich ähnlicher sind als Punkte, die weiter voneinander entfernt sind.

Einfache Interpolationsverfahren

Ein einfaches Interpolationsverfahren ist die Inverse-Distanz-Methode. In der Inversen-Distanz-Methode werden die Daten an dem unbeprobten Ort als ein gewichtetes Mittel der beprobten Orte in der Nachbarschaft geschätzt. Dabei wird das Inverse der Distanz zwischen beprobten und unbeprobten Orten als Gewichtungsfaktor in die Berechnung einkalkuliert. Wie viele Messpunkte zur Nachbarschaft des unbeprobten Ortes gehören, wird a-priori festgelegt.

Seien $z(u_1), \dots, z(u_n)$ die Werte der Beobachtungsvariablen an den Orten u_1, \dots, u_n . An dem unbeprobten Ort u_0 wird der Wert mit der Formel 2.1 bestimmt, wobei $d_i = |u_i - u_0|$ den Abstand zwischen dem beprobten Ort u_i und dem unbeprobten Ort u_0 sowie m die Anzahl der berücksichtigten Messpunkte in der Nachbarschaft des Messortes u_0 beschreiben.

$$z(u_0) = \frac{\sum_{i=1}^m \frac{1}{d_i} z(u_i)}{\sum_{i=1}^m 1/d_i} \quad (2.1)$$

Bei der Inversen–Distanz–Methode hängt der räumliche Zusammenhang der Daten von der absoluten geographischen Lage des Ortes ab. Dieses Verfahren bildet die Grundlage für die Interpolationsmethode *Kriging*.

Modellbasiertes Verfahren – Das Kriging–Interpolationsverfahren

Dieses geostatistische Modell bezieht sich darauf, dass die Messdaten als Realisation von Zufallsvariablen aufgefasst werden. Bei modellbasierten Interpolationsverfahren bildet ein geostatistisches Modell die Grundlage der Berechnung [65, 67].

Seien $z(u_1), \dots, z(u_n)$ Beobachtungswerte der Umweltmessungen an den beprobten Orten u_1, \dots, u_n . Dabei ist $z(u_i)$ die Realisation der Zufallsvariable $Z(u_i)$ für alle $i = 1, \dots, n$. Auch für die unbeprobten Orte werden Zufallsvariablen angenommen, so dass $Z = \{Z(u) : u \in D\}$, wobei D das zu untersuchende Gebiet beschreibt, als Menge von Zufallsvariablen einen stochastischen Prozess bildet.

Die räumlichen Zusammenhänge zwischen den geostatistischen Daten werden unter der Annahme beschrieben, dass der zu untersuchende räumliche Zusammenhang der geostatistischen Daten von der relativen räumlichen Lage der betrachteten Orte zueinander abhängt. Diese wird durch die Distanz zwischen den Messpunkten und der Richtung beschrieben.

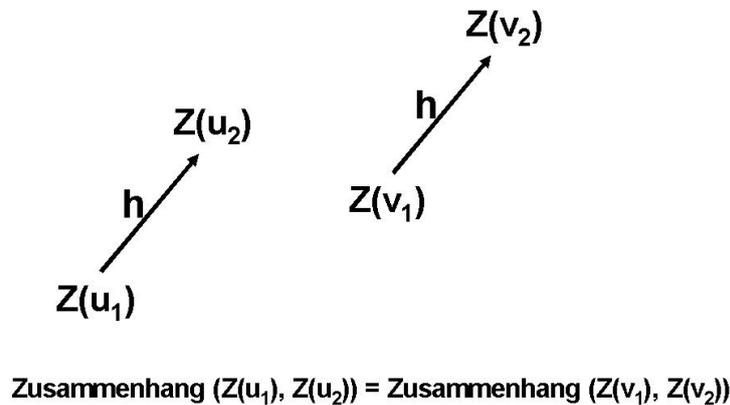
Der stochastische Prozess, der die Realisation der geostatistischen Daten beschreibt, wird stationär genannt, wenn:

1. der Erwartungswert aller Zufallsvariablen gleich ist, d.h. im Mittel werden an allen Messpunkten im Untersuchungsgebiet die gleichen Ammoniakimmissionen bestimmt:

$$E(Z(u)) = \mu \text{ für alle Orte } u \text{ im Untersuchungsgebiet,}$$

2. der räumliche Zusammenhang zwischen zwei geostatistischen Daten nicht von deren absoluter Lage abhängt, sondern nur von deren Abstandsvektoren. Das heißt, der räumliche Zusammenhang zwischen zwei Messergebnissen $Z(u)$ und $Z(v)$ kann durch die Funktion $\gamma(h)$ beschrieben werden, die nur von der Differenz $h = |v - u|$ zwischen den Messpunkten u und v abhängt (Abbildung 2.3).

Abbildung 2.3: Eigenschaft der Stationarität [67], wobei $Z(u_1)$ die Ammoniakimmission, die am Messpunkt u_1 ermittelt wurde, und $Z(u_2)$ die Ammoniakimmission, die am Messpunkt u_2 ermittelt wurde, usw. beschreiben [eigene Darstellung]



Das Variogramm beschreibt die Varianz der Differenz zweier Zufallsvariablen (Gleichung 2.2) [66].

$$\text{Var}(Z(u) - Z(v)) = \text{Var}(Z(u) - Z(u + h)) = \gamma(h), \quad (2.2)$$

wobei u einen Messpunkt und h den Abstandsvektor zwischen den Messpunkten u und v beschreiben.

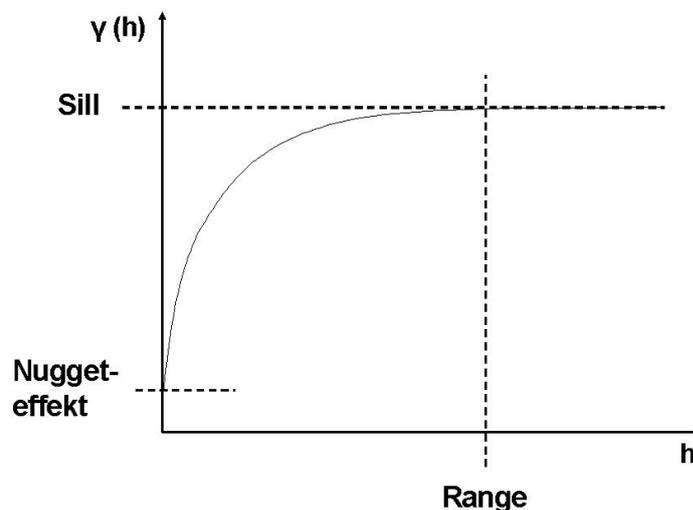
Das Variogramm ist groß, wenn die Differenz der beiden geostatistischen Zufallsvariablen $Z(u)$ und $Z(v)$ stark streut. Wenn die Varianz ihrer Differenz groß ist, so bedeutet dies, dass die beiden Zufallsvariablen im Mittel sehr verschiedene Werte annehmen.

Das Variogramm ist klein, wenn die Streuung der Differenz $Z(u) - Z(v)$ gering ist, das heißt, im Mittel $Z(u)$ ähnliche Werte annimmt wie $Z(v)$.

Das Variogramm ist unabhängig vom Ort u und hängt lediglich vom Abstandsvektor h ab. Das Variogramm ist daher, als Kennwert für einen stationären stochastischen Prozess zu interpretieren [66].

Die Abbildung 2.4 beschreibt das funktionale Verhalten eines Variogramms. Es ist eine monoton wachsende Funktion. Da der Zusammenhang zwischen zwei Zufallsvariablen mit ihrem Abstand abnimmt, nimmt die Varianz der Differenz zu. Die Variogrammfunktion wird durch drei Parameter beschrieben (Abbildung 2.4). Erreicht das Variogramm asymptotisch einen bestimmten Schwellenwert (Sill), so wird der Abstand als Range (Aussageweite) bezeichnet. Der Schnittpunkt mit der y -Achse wird als Nuggeteffekt bezeichnet, da nicht immer gewährleistet werden kann, dass das Variogramm durch den Ursprung verläuft.

Abbildung 2.4: Typischer Verlauf eines Variogramms [67]



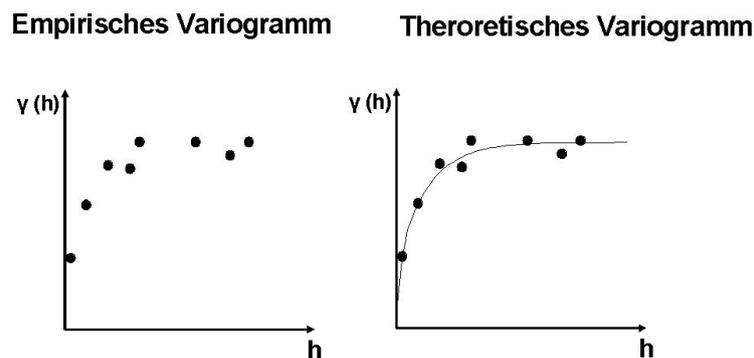
Aus der begrenzten Anzahl an Umweltmessungen wird das empirische Variogramm abgeschätzt (Formel 2.3), um anhand dieses das theoretische Variogramm zu modellieren

(Abbildung 2.5).

$$\hat{\gamma}(h) = \frac{1}{|N(h)|} \sum_{N(h)} (Z(u_i) - Z(u_j))^2, \quad (2.3)$$

wobei $N(h) = \{(u_i, u_j) : u_i - u_j = h; i, j = 1, \dots, n\}$ [67] die Menge aller Messpunkt-paare beschreibt, für die der Abstand gleich dem Wert h ist. In der Fachliteratur und in den Softwarepaketen zur Berechnung des Variogramms wird häufig der Begriff Semivariogramm verwendet. Das Semivariogramm ist definiert als die Hälfte des empirischen Variogramms.

Abbildung 2.5: Herleitung des theoretischen Variogramms [66,67], wobei $\gamma(h)$ das Variogramm und h den Abstandsvektor beschreiben.



Auf Grundlage des räumlichen Zusammenhangs, welcher im theoretischen Variogramm beschrieben wird, wurde die räumliche Verteilung der beobachteten Messwerte mittels des Kriging-Verfahrens geschätzt [67]. Die Ammoniakkonzentration wurde an dem unbeprobten Wohnort jedes Probanden durch ein gewichtetes Mittel der Abstände zu den Messorten geschätzt. Während für die Inverse-Distanz-Methode der räumliche Zusammenhang über den absoluten Abstand definiert wurde, wurde beim Kriging-Verfahren der relative Abstand und somit auch die räumliche Variation der Umweltmessungen berücksichtigt.

Die Gewichte des Kriging–Verfahrens v_i werden über ein Optimierungsproblem geschätzt [65, 67] (Formel 2.4).

$$Z^*(u_0) = \sum_{i=1}^n v_i z(u_i). \quad (2.4)$$

Das Optimierungsproblem wird für den unbeprobten Ort u_0 durch folgende Aussagen definiert:

1. Im Mittel wird der wahre Wert geschätzt, dabei ist der systematische Fehler $F(u_0)$ gleich null:

$$E(F(u_0)) = 0;$$

2. die Varianz des Schätzfehlers ist minimal:

$$Var(F(u_0)) = \min(F(u_0) : v_1, \dots, v_n \text{ reelle Zahlen sind}).$$

Die Varianz des Schätzfehlers $Var(F(u_0))$ wird auch Kriging–Varianz genannt. Der Schätzfehler zwischen dem geschätzten $Z^*(u_0)$ und dem wahren Wert $Z(u_0)$ wird in der Formel 2.5 definiert.

$$F(u_0) = Z(u_0) - Z^*(u_0) = Z(u_0) - \sum_{i=1}^n v_i z(u_i). \quad (2.5)$$

Die Inverse–Distanz–Methode und das Kriging–Verfahren fanden bereits in verschiedenen geographischen Fragestellungen ihre Anwendung [60, 66, 68]. Die Stärke dieser Interpolationsverfahren liegt in ihrer Anwendung bei der personenbezogenen Expositionsabschätzung.

Kapitel 3

Zielsetzung

Das Ziel der hier vorgestellten Dissertation war es, die Expositionsabschätzung mittels geostatistischer Modelle in der NiLS-Studie zu verbessern. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die erstmaligen adversen gesundheitlichen Effekte insbesondere die Befunde von Lungenfunktionseinschränkungen bei einer sehr hohen Dichte an Betrieben der Veredelungswirtschaft einer weiteren wissenschaftlichen Überprüfung bedurften.

In der hier vorgestellten Untersuchung wurde besonderer Wert auf die Optimierung der Expositionsabschätzung gelegt. In der Feldphase wurden dafür über einen Zeitraum von einem Jahr Umweltmessungen durchgeführt. Damit wurden neben den in der NiLS-Studie berücksichtigten Veredelungsbetrieben, auch andere landwirtschaftliche Quellen einkalkuliert.

Ein Ziel der hier vorgestellten Untersuchung war dementsprechend, verschiedene geostatistische Modelle der Problematik anzupassen und miteinander zu vergleichen. Die aus diesen Modellen abgeschätzte individuelle Exposition wurde mit den im Rahmen der NiLS-Studie erfassten Gesundheitsdaten in Bezug gesetzt, um die Ergebnisse dieser statistischen Regressionsanalysen mit den Ergebnissen der NiLS-Studie zu vergleichen.

Kapitel 4

Methoden

4.1 Zielgrößen

Die wichtigsten Ergebnisse der NiLS-Studie wurden im Abschnitt 2.1 beschrieben. Um diese mit der optimierten Expositionsabschätzung zu überprüfen, wurden folgende Zielgrößen für die hier vorgestellte Untersuchung betrachtet:

1. Nicht erkältungsbedingte giemende Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten (Fragebogenangabe),
2. Symptome einer allergischen Rhinitis (Fragebogenangabe),
3. Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen (Ergebnis der Blutuntersuchung)
4. sowie die Lungenfunktionsparameter
 - (a) Einsekundenkapazität¹ und
 - (b) Tiffeneau-Index², jeweils als Prozent vom Sollwert [70].

¹Atemvolumen, das bei forcierter Ausatmung in der 1. Sekunde ausgeatmet werden kann (FEV_1) [69]

²Quotient aus FEV_1 und forcierter expiratorischer Vitalkapazität (FVC): FEV_1/FVC [69]

4.2 Expositionsbestimmung

Über einen Zeitraum von einem Jahr wurden mittels Passivsammlern an 50 Probenahmeorten in den Gemeinden 1 (Ortsteil A und B) und 2 Ammoniakmessungen durchgeführt. Aus logistischen und finanziellen Gründen wurde entschieden, die Untersuchung lediglich auf diese zwei Untersuchungsgemeinden zu beschränken. Die Untersuchungsgemeinden wurden so ausgewählt, dass eine große Variabilität der landwirtschaftlichen Exposition zu erwarten war. Als zeitliche Auflösung wurde jeweils ein Monat gewählt. Verwendet wurden Diffusionsammler, die von Herrn Dipl.-Chem. Römmelt am Institut und an der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität entwickelt wurden und bereits in zahlreichen Studien eingesetzt wurden [58].

4.2.1 Auswahl der Messpunkte

Geokodierung der Probanden

Der Wohnort der Probanden wurde vom NLGA für die Expositionsbestimmung der NiLS-Studie georeferenziert und der Autorin dieser Dissertation zur Verfügung gestellt. Die geographischen Koordinaten wurden durch den geographischen Rechtswert und Hochwert beschrieben.

Auswahl der ersten 30 Messpunkte

Die Messpunkte der ersten 30 Passivsammler wurden mittels Clusteranalyse ausgewählt. Die Clusteranalyse bestand aus einer lernenden Vektorquantisierung [71]. Der Algorithmus wurde dabei für jeden Ort einzeln durchgeführt, mit dem Ziel, den Abstand zwischen den Messorten und den Probanden zu minimieren.

Die lernende Vektorquantisierung ist ein Verfahren aus dem Bereich des Data-Minings. Ähnlich dem *K-Means Clustering* wird eine perfekte Anordnung für eine vorher bestimmte Anzahl Clustermittelpunkte gesucht, um den durchschnittlichen Abstand des Probanden-

standortes zum nächstgelegenen Messpunkt zu minimieren. Die Koordinaten der Clusterzentren entsprechen denen der Messpunkte, die Datenpunkte beschreiben die Wohnorte der eingeschlossenen Probanden. Jedem Datenpunkt wird genau das Clusterzentrum zugeordnet, das dem Datenpunkt am nächsten ist. Diese Zuordnung ist nicht fix und kann im Laufe des Algorithmus variieren [71].

Kern des Algorithmus ist das so genannte *Wettbewerbslernen*. Die Datenpunkte werden nacheinander durchlaufen, dabei findet ein "Wettbewerb" um das beste Clusterzentrum statt, d.h. um das Zentrum, welches dem Datenpunkt und somit dem Probanden am nächsten liegt. Nur der "Gewinner" wird angepasst und ein neues Clusterzentrum nach der Formel 4.1 berechnet.

$$\begin{aligned} \text{neuer Rechtswert}_{\text{Zentrum}} &= \text{alter Rechtswert}_{\text{Zentrum}} + \\ &\quad \mu * (\text{Rechtswert}_{\text{Proband}} - \text{alter Rechtswert}_{\text{Zentrum}}) \\ \text{neuer Hochwert}_{\text{Zentrum}} &= \text{alter Hochwert}_{\text{Zentrum}} + \\ &\quad \mu * (\text{Hochwert}_{\text{Proband}} - \text{alter Hochwert}_{\text{Zentrum}}) \end{aligned} \quad (4.1)$$

Eine besondere Rolle spielt der Parameter μ . Er steht für die so genannte Lernrate und liegt zwischen 0,0 und 1,0. Die Lernrate bestimmt um welchen Bruchteil des Abstandes zwischen Datenpunkt und altem Clusterzentrum das neue Clusterzentrum verschoben wird. Eine konstante Lernrate kann zu einem nicht optimalen Messnetz führen [71]. Ist die Lernrate zu klein gewählt, besteht die Gefahr, nur ein lokales Minimum zu erreichen. Ist die Lernrate zu groß gewählt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Clusterzentrum ständig zwischen den Datenpunkten hin und her springt ohne das gewünschte Zentrum zu erreichen. Daher wurde eine zeitabhängige Funktion als Lernrate gewählt, dies führt dazu, dass in jedem Iterationsschritt die Lernrate sinkt. Am Anfang des Iterationsverfahrens wird relativ schnell die Zuordnung der Datenpunkte zu den Clusterzentren ermittelt. Im weiteren Verlauf des Verfahrens wird die Position des Clusterzentrums lediglich verfeinert.

Der Abstand d zwischen Zentrum und Proband berechnet sich nach Euklid (Formel 4.2). Die geographischen Koordinaten des Zentrums und des Probanden wurden durch Rechts- (RW) und Hochwert (HW) beschrieben.

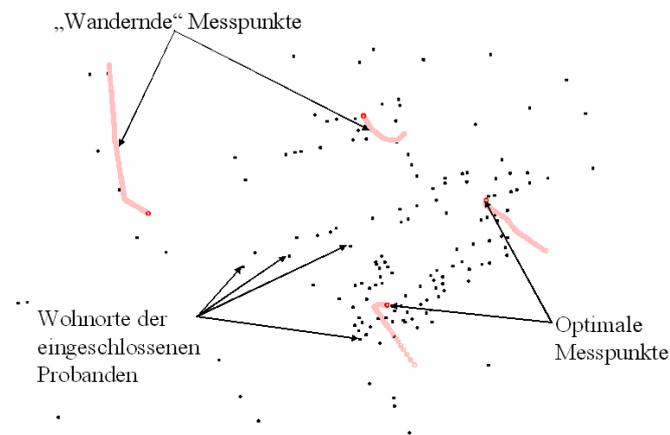
$$d_{\text{Proband, Zentrum}} = \sqrt{(\text{RW}_{\text{Proband}} - \text{RW}_{\text{Zentrum}})^2 + (\text{HW}_{\text{Proband}} - \text{HW}_{\text{Zentrum}})^2} \quad (4.2)$$

Der Algorithmus kann nach einer festen Anzahl an Iterationen enden oder wenn sich die Zentren kaum noch verändern [71]. Beide Möglichkeiten führten in der hier vorgestellten Anwendung zu dem gleichen optimalen Messnetz.

Angewendet auf die hier vorgestellte Problemstellung wurde zunächst die Anzahl der Messpunkte festgelegt. Diese wurden zufällig über das Untersuchungsgebiet verteilt. Es zeigte sich, dass dies keinen Einfluss auf das Ergebnis hat. Trotz unterschiedlicher Anfangspositionen waren exakt gleiche Clusterzentren das Ergebnis des Algorithmus.

Die Abbildung 4.1 zeigt, wie sich die Positionen der Clusterzentren im Laufe der Iterationsschritte verändern: Zu Beginn des Iterationsverfahrens mit größeren und zum Ende mit immer kleiner werdenden Schritten. Der vollständige Programmiercode dieses Algorithmus ist im Anhang A zu finden.

Abbildung 4.1: Bestimmung des optimalen Messnetzes in einem der drei Untersuchungs-orte



An den so ermittelten Orten wurden die 30 Messorte eingerichtet. Der durchschnittliche Abstand zwischen dem nächstgelegenen Messpunkt und den Probanden ist in der Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Übersicht über die durchschnittlichen Abstände zwischen den 30 Messorten und den Probanden stratifiziert nach Studienort

	durchschnittlicher Abstand
Gemeinde 1, Ortsteil A	248 m
Gemeinde 1, Ortsteil B	206 m
Gemeinde 2	293 m

Auswahl der 20 zusätzlichen Kontrollmesspunkte

Die verwendeten Berechnungsmethoden zur Interpolation der individuellen Ammoniakimmission sind standardisierte Methoden ([66, 68]). Zur Validierung der Berechnungsmethoden wurden weitere Messpunkte aufgestellt. Ab der dritten Messperiode kamen 20 zusätzliche Kontrollmesspunkte hinzu. Neben der Überprüfung der geostatistischen Modelle sollten die zusätzlichen Messpunkte auch zur Verbesserung des Messnetzes und damit zur Verbesserung der geostatistischen Modelle zur besseren Interpolation der Ammoniakimmission beitragen.

Der genaue Standort der Kontrollmesspunkte wurde wie folgt gewählt: Für jeden Probanden wurde mittels des Kriging-Interpolationsverfahrens angewendet auf die ersten Messergebnisse die Ammoniakimmission berechnet (Abschnitt 2.3.2). Die Berechnungsmethode liefert neben dem Vorhersagewert auch die Kriging-Varianz.

Die Anzahl der Kontrollmesspunkte berechnete sich anteilig aus der Anzahl der Probanden, die eine hohe (oberstes Terzil der Verteilung) Kriging-Varianz aufwiesen. Eine Übersicht über die Anzahl der zusätzlichen Messorte gibt Tabelle 4.2.

Tabelle 4.2: Anzahl der Messorte in den jeweiligen Studienorten

Ort	Anzahl der		
	Probanden	a-priori Messorte	zusätzlichen Messorte
Ort A	1139	16	6
Ort B	260	4	7
Gemeinde 2	553	10	7

4.2.2 Analytische Aspekte

Das Messprotokoll

Um den Fehler bei der Expositionsabschätzung zu minimieren, wurden für die Auswertung lediglich Probanden eingeschlossen, die im Umkreis von 10 km um den Ortskern wohnten. Der Ortskern in diesem Sinne definierte sich durch den Mittelpunkt aller Wohnorte der Probanden im jeweiligen Untersuchungsort.

Insgesamt wurde zwischen den Monaten März 2005 und Mai 2005 an 30 Messorten und von Juni 2005 bis März 2006 an 50 Messorten die Ammoniakimmission mittels Passivsammler bestimmt (Abbildung 4.2). Die Sammler waren in einer Höhe von 1,50 m aufgestellt. Am Ende der Messperiode (nach ca. 4 Wochen) wurden die Passivsammler gewechselt.

Abbildung 4.2: Passivsammler an einem der Messorte



Beim Austausch der Passivsammler wurde ein Protokoll ausgefüllt. Auf diesem wurden Tag und Uhrzeit zur Bestimmung der Expositionsdauer und der Messpunkt jedes Sammlers vermerkt. Die Sammler wurden verschlossen und in eine Plastiktüte verpackt, um Kontaminationen auf dem Transportweg zu vermeiden.

Die Koordination der Feldarbeit wurde unter der Leitung der Autorin dieser Arbeit durchgeführt.

Laboranalyse der Ammoniakimmissionen

Jede Messvorrichtung bestand aus drei Passivsammlern: Ein Passivsammler war verschlossen und diente als Leerwert. Mit den beiden anderen Sammlern wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

In den verwendeten Sammlern reagierte die eingelagerte Citronensäure mit dem Ammoniak in der Umgebungsluft zu Ammoniumcitrat (Reaktion 4.3).



Nach jeweils einmonatiger Messdauer wurde der Passivsammler verschlossen. So wurde eine verfälschende Reaktion der Citronensäure mit der Umgebungsluft verhindert. Im Labor wurden Kalibrationsgeraden für Ammonium (gelöst in Wasser) bei einer Wellenlänge von 622 nm in einem Photometer mit gängigen Küvetten bestimmt [58]. Wiederholungen dieser Messungen ergaben reproduzierbare Ergebnisse.

Da die Reagenzlösung zeitlich bedingt eine Abweichung der Extinktion um bis zu 10% aufwies, wurde bei jeder Messung ein Leerwert mitgeführt. Als Leerwert diente hierbei ein zur gleichen Zeit aufgestellter Sammler, bei welchem aber keine Reaktion der Citronensäure mit der Umgebungsluft stattfinden konnte. Dadurch wurde sowohl die Hintergrundexposition als auch die Alterung der Probe berücksichtigt.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Leerwerte wurde die Ammoniakimmission mittels der Kalibrationsgeraden für die einzelnen Proben in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bestimmt [56]. Zur weiteren Absicherung des Ergebnisses diente die Doppelbestimmung von Ammoniak vor Ort. Bei der Doppelbestimmung wurde darauf geachtet, dass die Differenz der Messwerte in einem mit anderen Untersuchungen vergleichbaren Bereich war.

4.3 Methoden der Expositionsabschätzung

Mit Hilfe dieser Umweltmessungen wurde die individuelle Ammoniakimmission mit geostatistischen Modellen ermittelt. Die theoretischen Grundlagen wurden bereits im Abschnitt 2.3 beschrieben.

4.3.1 Methoden der Interpolationsverfahren

Inverse-Distanz-Methode

Die Inverse-Distanz-Methode zur Interpolation der Ammoniakimmission wurde mit der objektorientierten Programmiersprache "Python" implementiert. Der vollständige Programmiercode ist im Anhang B nachzulesen. Jedem Messpunkt wurde dabei der Mittelwert der gemessenen Ammoniakimmissionen über die gesamte Messperiode zugeordnet. Die Abschätzung der Ammoniakimmission vollzog sich dabei in drei Schritten:

1. Bestimmung der Abstandsmatrix zwischen den Probanden und den Messorten: In der Zeile i der Matrix wurden die Abstände des Probanden i zu den Messorten 1 bis 50 beschrieben.
2. Die Anzahl der berücksichtigten Nachbarmesspunkte wurde a priori festgelegt. Aus der Zeile i der Abstandsmatrix wurden die Messorte ausgewählt, die am nächsten an dem Probanden i lagen.
3. Die Bestimmung der Ammoniakimmission hing von den Abständen zwischen dem Probanden i und den zu berücksichtigten Messorten ab. Diese Abstände wurden als Gewichtungsfaktoren bei der Berechnung einkalkuliert (siehe Formel 2.1 auf der Seite 24).

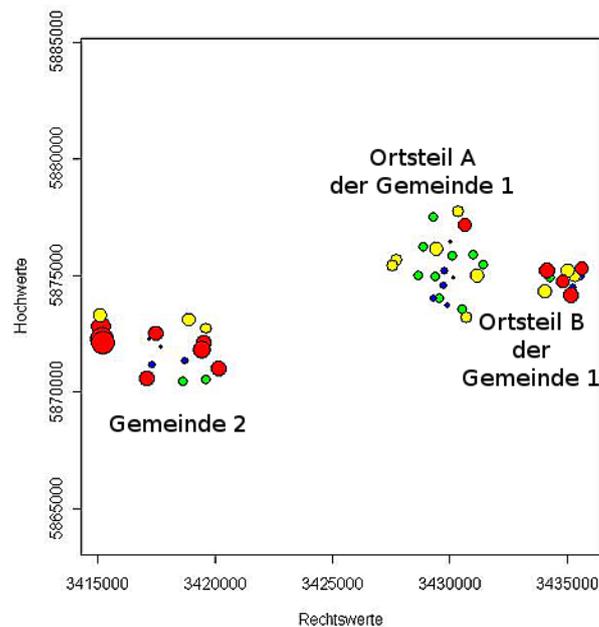
Die nach der Inversen-Distanz-Methode interpolierte Ammoniakkonzentration wurde für verschiedene Anzahlen an Nachbarmesspunkten berechnet. Die so berechneten Ammoniakkonzentrationen wurden mit den Ergebnissen des Kriging-Verfahrens verglichen. Der

durch den Spearman-Korrelationskoeffizienten definierte lineare Zusammenhang zwischen der Ammoniakkonzentration berechnet nach dem Kriging-Verfahren und dem Modell, welches fünf Nachbarmesspunkte in der Inversen-Distanz-Methode berücksichtigt, war am höchsten.

Kriging-Interpolationsverfahren

Das Statistik-Programmpaket *geoR* der Statistik-Software *R* beinhaltet viele Funktionen für das Kriging-Interpolationsverfahren [72]. Eine Funktion stellt zum Beispiel die geographische Lage sowie den entsprechenden Messwert graphisch dar (Abbildung 4.3).

Abbildung 4.3: Geographische Lage sowie die entsprechenden Werte der 50 Messorte



Legende: Bereiche der Ammoniakimmission

■ $0 - 18,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$; ■ $18,71 - 20,68 \mu\text{g}/\text{m}^3$; ■ $20,68 - 23,45 \mu\text{g}/\text{m}^3$; ■ $> 23,45 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Das empirische Semi-Variogramm der untersuchten 50 Messorte, welchem im Abschnitt 2.3.2 definiert wurde, ist in der Abbildung 4.4 dargestellt. Der starke Abfall des geglätteten Verlaufs des Semi-Variogramms erklärt sich durch die Ammoniakwerte einiger Messpunkte, die trotz ihres großen Abstandes einen relativ guten räumlichen Zusammenhang aufwiesen. Die Entwicklung vom empirischen zum theoretischen Variogramm ist im Flussdiagramm 4.5 dargestellt.

Abbildung 4.4: Empirisches Variogramm der 50 Messorte

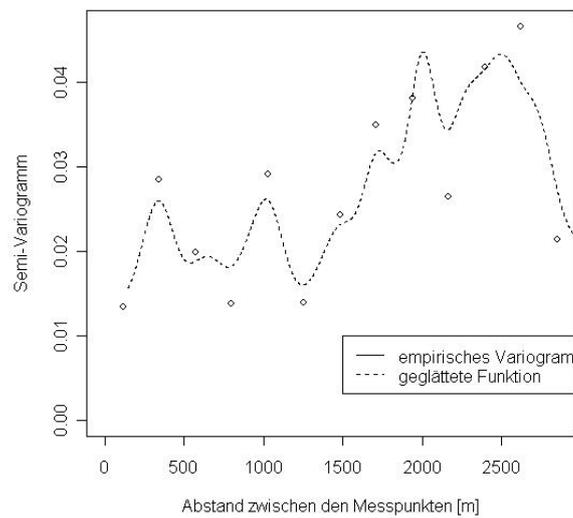
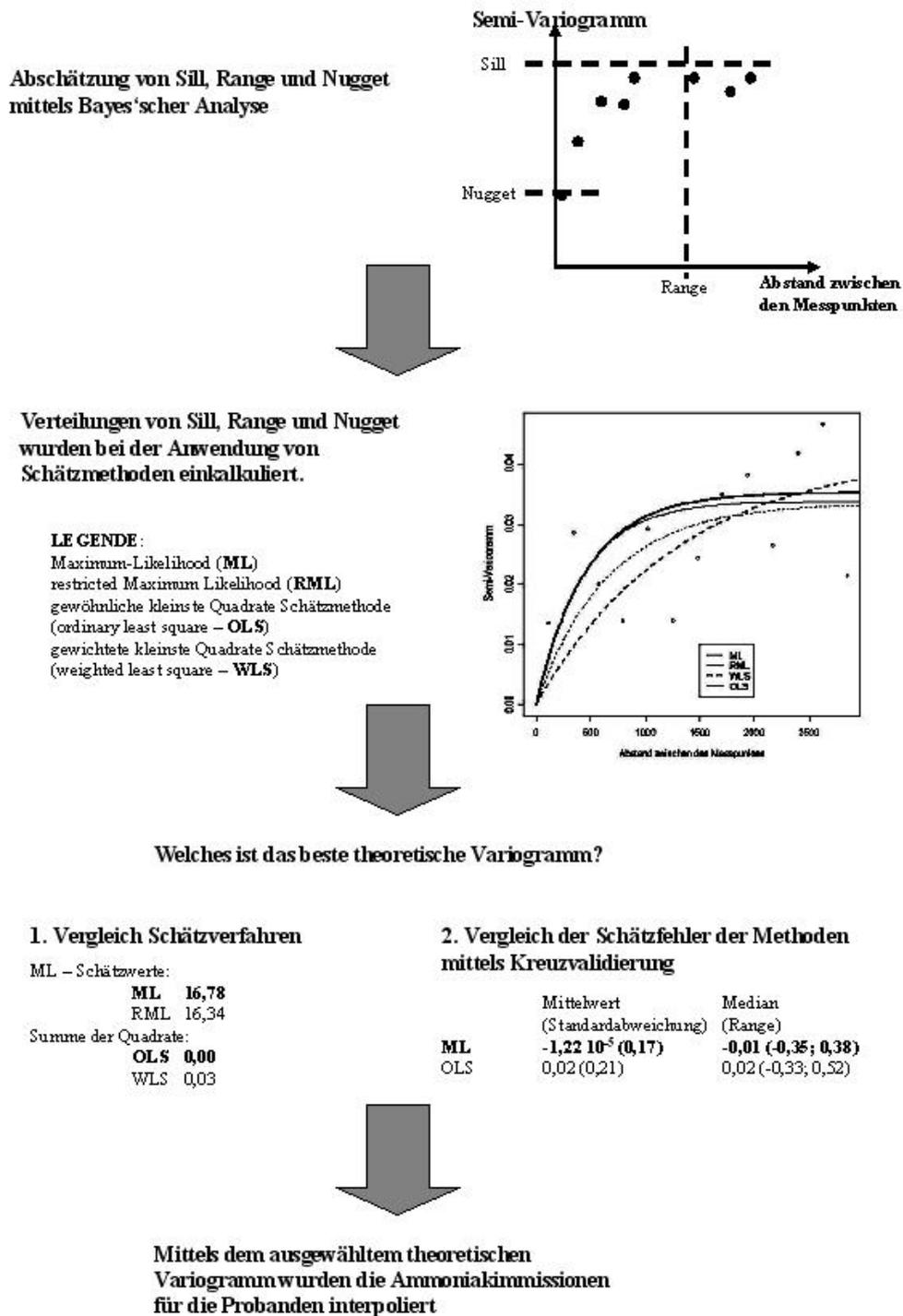


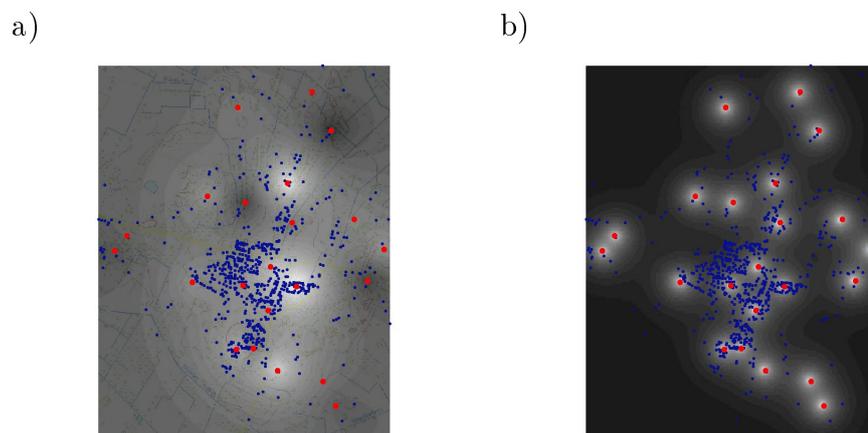
Abbildung 4.5: Flussdiagramm zur Herleitung der theoretischen Variogrammfunktion



Das so ausgewählte theoretische Variogramm wurde für das Kriging-Verfahren zur Interpolation der Ammoniakimmission verwendet.

Abbildung 4.6 stellt die nach dem Kriging-Verfahren interpolierte Ammoniakimmission und die Kriging-Varianz beispielhaft für die Probanden des Ortsteils A der Gemeinde 1 dar. In dieser Darstellung bedeutet eine dunklere Farbe eine höhere Konzentration. Die zusätzlichen Kontrollmessungen haben zu der Optimierung des Messnetzes beigetragen. Dies wird deutlich, da für fast alle Probanden die Kriging-Varianz relativ gering war.

Abbildung 4.6: Interpolierte Ammoniakimmissionen (a) und die Kriging-Varianzen (b) für die Probanden des Ortsteiles A der Gemeinde 1



Legende:

Skalierung der interpolierten Ammoniakimmission



Skalierung der Kriging Varianz



■ Wohnort des Probanden; ● Messpunkt

Das Kriging-Verfahren wurde auf die Messpunkte im gesamten Untersuchungsgebiet angewendet. Das gleiche optimale theoretische Variogramm wurde so für alle Untersuchungs-

orte gemeinsam verwendet. Im Ortsteil B der Gemeinde 1 waren im Vergleich zu den anderen Untersuchungsorten wenige Messpunkte vorhanden. Die Anwendung des Interpolationsverfahren, stratifiziert nach dem Ort, wäre daher mit einem relativ hohen Berechnungsfehler verbunden gewesen.

4.3.2 Güte der Messmethode und der Abschätzung

Um die verwendeten Berechnungsverfahren zu überprüfen, wurde sowohl für die Inverse-Distanz-Methode als auch für das Kriging-Interpolationsverfahren eine Kreuzvalidierung durchgeführt. Das Ziel einer Kreuzvalidierung ist es, aus einer Teilmenge der wahren Messdaten Werte vorherzusagen. Diese werden dann mit dem wahren Wert verglichen. Ein wichtiger Indikator für den Fehler ist die mittlere quadratische Abweichung (*mean squared error (MSE)*). Mit Hilfe der Formel 4.4 wird der MSE bestimmt.

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (True(u_i) - Pred(u_i))^2, \quad (4.4)$$

wobei n die Anzahl an Beobachtungen, $True(u_i)$ die wahre und $Pred(u_i)$ die vorhergesagte Ammoniakimmission an dem Messpunkt u_i beschreiben.

Zunächst wurden die Inverse-Distanz-Methode und das Kriging-Verfahren mittels Kreuzvalidierung, angewendet auf die 20 Kontrollmesspunkte, bewertet.

Zur Abschätzung des Fehlers der Interpolationsverfahren wurde zusätzlich das Leave-One-Out-Prinzip angewendet. Von den Messergebnissen der $n = 50$ Umweltmessungen wurde jeweils eine Beobachtung weggelassen und diese anhand der $n - 1 = 49$ Verbleibenden unter Anwendung der beiden Interpolationsverfahren vorhergesagt.

4.4 Weitere statistische Methoden

Die deskriptiven Daten wurden mittels der absoluten und relativen Häufigkeit sowie in Abhängigkeit ihrer Verteilung Mittelwert und Standardabweichung, Median und Range

bzw. geometrischen Mittelwert und geometrischer Standardabweichung dargestellt. Die relative Häufigkeit der möglichen Confounder wurde bivariat mittels Kreuztabellen ermittelt.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des Gesamtkollektivs der NiLS-Studie wurden folgende Variablen als mögliche Confounder berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister sowie allergische Erkrankungen der Eltern.

Die Zusammenhänge zwischen Zielgrößen, möglichen Confoundern und betrachteten Expositionsgrößen der Probanden mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft wurden binär mittels Chi-Quadrat-Tests, t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests überprüft. Die untersuchten Parameter der Probanden in den drei Untersuchungsorten wurde mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. Kruskal-Wallis-Tests verglichen.

Mit Hilfe eines Mittelwertevergleichs wurden die nach der Inversen-Distanz-Methode und nach dem Kriging-Verfahren interpolierten Ammoniakimmissionen mittels Varianzanalyse auf signifikante Unterschiede in den Untersuchungsorten auf dem Alpha-Niveau von 5% untersucht.

Mit der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurden anschließend die Zusammenhänge zwischen den Expositionsparametern und den Atemwegssymptomen und -erkrankungen ermittelt. Bei den kontinuierlichen Lungenfunktionsparametern wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Da die kontinuierlichen respiratorischen Variablen als Prozent vom Sollwert beschrieben wurden, wurde in den multiplen Regressionsmodellen nicht für Alter und Geschlecht adjustiert, da diese bei der Berechnung des Sollwertes bereits berücksichtigt wurden. Alle weiteren Analysen wurden für die oben beschriebenen potenziellen Confounder adjustiert und stratifiziert nach dem Kontakt zur Landwirtschaft.

Kapitel 5

Ergebnisse

5.1 Deskriptive Analyse

Der Vergleich zwischen dem in dieser Untersuchung berücksichtigten Kollektiv und dem Gesamtkollektiv der NiLS-Studie ergab, dass eingeschlossene Probanden häufiger rauchten, vermehrt über nicht erkältungsbedingte giemende Atemgeräusche berichteten, einen verminderten Tiffeneau-Index und eine verminderte Einsekundenkapazität aufwiesen, einer höheren Belastung gegenüber der modellierten Endotoxinkonzentration exponiert waren und sich häufiger durch Geruch belästigt fühlten als Probanden, die von dieser Untersuchung ausgeschlossen wurden (vergleiche Tabelle C.1 im Anhang).

Ingesamt wurden 1572 in Westdeutschland geborene Probanden der 1952 Teilnehmer, die in der ausgewählten Studienregionen wohnten, in dieser Dissertation eingeschlossen (Tabelle 5.1). Von diesen hatten 810 beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft (52%).

Tabelle 5.1: Übersicht der eingeschlossenen Probanden
des Gesamtkollektivs der NiLS-Studie

Gesamtkollektiv der NiLS-Studie	6937
eingeschlossene Probanden, die innerhalb des 10 km Umkreises um den Ortskern der zwei untersuchten Studiengemeinden wohnten	1952
davon in Westdeutschland geboren	1672
Angaben zu privatem oder beruflichem Kontakt zur Landwirtschaft	1572
Teilnahme an der medizinischen Untersuchung	559

Tabelle 5.2 beschreibt deskriptiv die möglichen Confounder stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft. Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft waren älter ($p_{Chi^2} < 0,01$), rauchten häufiger ($p_{Chi^2} < 0,05$), waren in der Kindheit häufiger gegenüber Passivrauch exponiert ($p_{Chi^2} < 0,05$), hatten häufiger einen höheren Schulabschluss ($p_{Chi^2} < 0,01$) und seltener mehr als drei Geschwister ($p_{Chi^2} < 0,001$) als Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft.

Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft berichteten häufiger über Symptome einer allergischen Rhinitis ($p_{Chi^2} < 0,01$) und waren häufiger gegenüber ubiquitären Allergenen sensibilisiert ($p_{Chi^2} < 0,01$) als Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft. Die mittlere Einsekundenkapazität war für Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft geringer als die der Teilnehmer mit Kontakt ($p_{t-Test} < 0,05$).

Es wird weiterhin deutlich, dass Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft einer niedrigeren landwirtschaftlichen Exposition im Wohnumfeld, definiert durch die in der NiLS-Studie bereits erfaßten Expositionsabschätzungen, ausgesetzt waren als Probanden mit solchem Kontakt. Diese Teilnehmergruppe war gegenüber einer medianen modellierten Endotoxinkonzentration von $0,6 \text{ EU}/\text{m}^3$ exponiert, verglichen mit der Endotoxinexposition von $2,0 \text{ EU}/\text{m}^3$ der Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft ($p_{Wilcoxon} < 0,001$).

Auch die Stallanzahl war geringer (Median 3 vs. 5, $p_{Wilcoxon} < 0,001$, Tabelle 5.2). Statistische Unterschiede bei der wahrgenommenen Geruchsbelästigung bei Probanden mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft zeigten sich nicht ($p_{Chi^2} > 0,05$).

Tabelle 5.2: Deskriptive Beschreibung der Studienpopulation, stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.

$N = 1572$	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft (n=762)	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft (n=810)
Mögliche Confounder	n (%)	
Alter**:		
18 – 25 Jahre	180 (23,6%)	119 (14,7%)
26 – 30 Jahre	110 (14,4%)	101 (12,5%)
31 – 35 Jahre	161 (21,1%)	184 (22,7%)
36 – 40 Jahre	202 (26,5%)	234 (28,9%)
41 – 45 Jahre	109 (14,3%)	172 (21,2%)
Geschlecht: weiblich	382 (50,1%)	396 (48,9%)
Rauchverhalten:*		
Nie	285 (37,8%)	299 (37,2%)
Ex-Raucher	134 (17,8%)	186 (23,2%)
derzeitiger Raucher	335 (44,4%)	318 (39,6%)
Passivrauchexposition:		
aktuell	374 (50,1%)	383 (48,2%)
in der Kindheit*	477 (65,3%)	474 (60,4%)
Mehr als 12 Jahre Schulbildung**	185 (24,6%)	146 (18,3%)
Drei und mehr Geschwister***	339 (45,5%)	480 (60,5%)

$N = 1572$	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft (n=762)	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft (n=810)
Allergien bei den Eltern	240 (35,5%)	239 (32,3%)
Zielgrößen		
nicht erkältungsbedingte giemende Atemgeräusche	122 (16,1%)	106 (13,2%)
Allergische Rhinitis**	119 (15,7%)	89 (11,2%)
Allergische Sensibilisierung gegenüber ubiquitären All- ergenen**	65 (26,1%)	46 (15,9%)
	Mittelwert (95% Konfidenzintervall) [% vom Sollwert]	
Tiffeneau-Index	98,3 (97,2 – 99,3)	97,9 (96,9 – 99,0)
Einsekundenkapazität#	97,7 (96,1 – 99,3)	100,2 (98,6 – 101,9)
Expositionsparameter	Median (Range)	
Modellierte	0,60 (0,00 – 47,70)	2,01 (0,00 – 52,40)
Endotoxinkonzentration [EU/m ³] ^{\$\$\$}		
Stallanzahl ^{\$\$\$}	3 (0 – 15)	5 (0 – 18)
Wahrgenommene	n (%)	
Geruchsbelästigung		
gar nicht	306 (38,7%)	281 (35,4%)
ein wenig Geruch	323 (40,9%)	334 (42,1%)
deutlicher Geruch	92 (11,7%)	112 (14,1%)
starker Geruch	69 (8,7%)	67 (8,4%)

*** $p_{Chi^2} < 0,001$; ** $p_{Chi^2} < 0,01$; * $p_{Chi^2} < 0,05$; # $p_{t-Test} < 0,05$; \$\$\$ $p_{Wilcoxon} < 0,001$

5.2 Ergebnisse der Ammoniak-Umweltmessungen

5.2.1 Rücklauf der Passivsammler

Die Messungen der Ammoniakimmission wurden in zehn Messserien über die Zeit von März 2005 bis März 2006 durchgeführt. In der Zeit zwischen dem 26. März 2005 und dem 28. April 2005 wurde die erste Messserie analysiert. Nach den Ergebnissen dieser Analysen wurde entschieden, weitere Messserien durchzuführen. Es wurden zusätzliche Messorte ermittelt, um Kontrollmessungen zur Überprüfung der geostatistischen Modelle durchzuführen (Abschnitt 4.2.1).

In Tabelle 5.3 ist die Anzahl der Messungen dokumentiert. Der Rücklauf der Passivsammler verdeutlicht die steigende Akzeptanz der Anwohner im Verlauf der Untersuchung. Während der ersten Messperiode wurde ein Rücklauf von 80% beobachtet, wogegen in der dritten Messperiode 45 von 50 (90%) der Passivsammler zurückgeschickt wurden. Um Vandalismus zu vermeiden und zur Kontrolle, ob die Schutzvorrichtungen wetterbeständig sind, wurden in den ersten drei Messmonaten ein 14-tägiger Kontrollgang von den Mitarbeitern vor Ort vorgenommen. Während der Sommermonate hatten sich in zahlreichen Sammlern Fliegen eingenistet. Die Ammoniakimmission konnte für diese Sammler nicht analysiert werden.

Tabelle 5.3: Anzahl der Messungen in den verschiedenen
Messserien

	Gemeinde 1, Ort A	Gemeinde 1, Ort B	Gemeinde 2	Gesamt
1. Messung	13 von 16	3 von 4	8 von 10	24 von 30
28.2 bis 26.3.05	81,3%	75,0%	80,0%	80,0%
2. Messung	13 von 16	3 von 4	10 von 10	26 von 30
28.4 bis 6.6.05	81,3%	75,0%	100,0%	86,7%
3. Messung	20 von 22	9 von 11	16 von 17	45 von 50
6.6. bis 14.7.05	90,9%	81,8%	94,1%	90,0%
4. Messung	15 von 22	7 von 11	11 von 17	33 von 50
14.7. bis 15.8.05	68,2%	63,6%	64,7%	66,0%
5. Messung	19 von 22	9 von 11	12 von 17	40 von 50
15.8. bis 14.9.05	86,4%	81,8%	70,6%	80,0%
6. Messung	21 von 22	8 von 11	15 von 17	44 von 50
14.9. bis 17.10.05	95,5%	72,7%	88,2%	88,0%
7. Messung	21 von 22	9 von 11	16 von 17	46 von 50
17.10. bis 14.11.05	95,5%	81,8%	94,1%	92,0%
8. Messung	21 von 22	9 von 11	17 von 17	47 von 50
14.11. bis 10.12.05	95,5%	81,8%	100,0%	94,0%
9. Messung	20 von 22	9 von 11	14 von 17	43 von 50
22.12.05 bis 24.1.06	90,1%	81,8%	82,4%	86,0%
10. Messung	20 von 22	9 von 11	16 von 17	45 von 50
24.1. bis 1.3.05	90,1%	81,8%	94,1%	90,0%

5.2.2 Deskriptive Beschreibung der Umweltmessungen

Der zeitliche Verlauf über den gesamten Zeitraum zeigt, dass die Ammoniakimmission von der Außentemperatur und der damit verbundenen Gülleausbringung abhing (Abbildung 5.2.2). Dieser Verlauf wurde in allen drei Untersuchungsorten beobachtet.

Die in der NiLS-Studie verwendete Expositionsabschätzung bezog sich auf den Jahresmittelwert, daher wurde in dieser Dissertation ebenfalls der Mittelwert über die einzelnen Messserien gebildet. Die Verteilung der mittleren Ammoniakimmission ist in der Abbildung 5.2 dargestellt. Die Histogramme zeigen, dass die mittlere Ammoniakimmission einer log-Normalverteilten Funktion folgt.

Abbildung 5.1: Zeitlicher Verlauf der Ammoniakimmission stratifiziert nach dem Untersuchungsort beschrieben durch die geometrischen Mittelwerte und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall

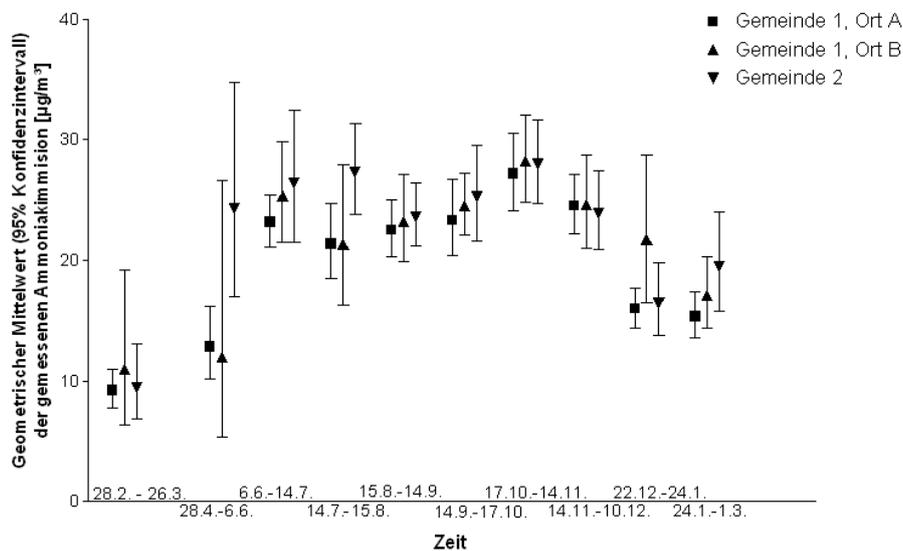
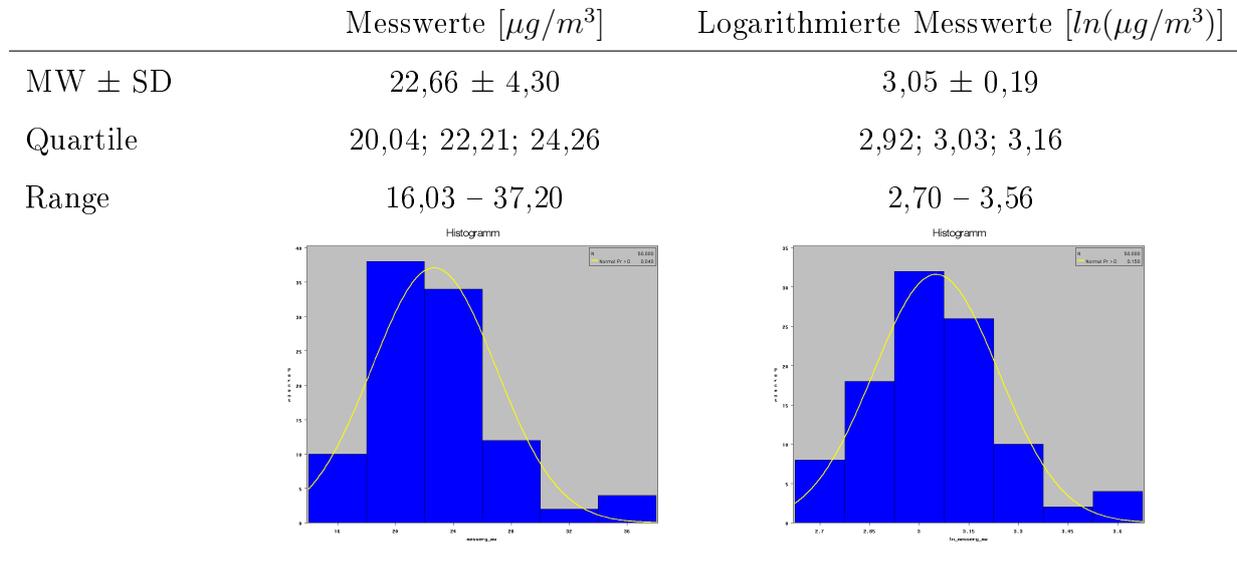


Abbildung 5.2: Deskriptive Beschreibung der mittleren Ammoniakimmission



MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

5.2.3 Qualität der Abschätzung

Kreuzvalidierung zur Bewertung der Kontrollmessungen

Mittels Kreuzvalidierung wurden zunächst die 20 Kontrollmessungen bewertet. Mit der Inversen-Distanz-Methode und dem Kriging-Verfahren angewendet auf die ersten 30 Messpunkte wurden die Ammoniakimmissionen an den 20 Kontrollmesspunkten ermittelt. Die folgenden Abbildungen stellen den graphischen Zusammenhang zwischen den vorhergesagten Werten und den Ergebnissen der Umweltmessungen für die Inverse-Distanz-Methode (Abbildung 5.3) und für das Kriging-Verfahren dar (Abbildung 5.4)

Ein linearer Zusammenhang wurde für beide Interpolationsverfahren gezeigt: Die Spearman-Korrelationskoeffizienten waren 0,5 für die Inverse-Distanz-Methode und 0,6 für das Kriging-Verfahren. Gemessen an der mittleren quadratischen Abweichung (MSE, vgl. Abschnitt 4.3.2) war die Inverse-Distanz-Methode das bessere Interpolationsver-

fahren als das Kriging-Verfahren (14,9 vs. 18,3).

Abbildung 5.3: Graphische Darstellung der Kreuzvalidierung hinsichtlich der Inversen-Distanz-Methode angewendet auf die Ergebnisse der 20 Kontrollmessungen

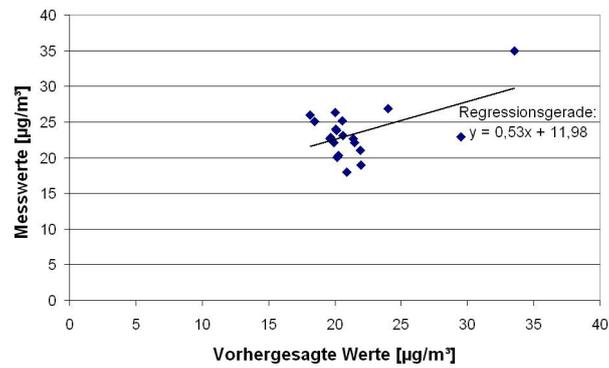
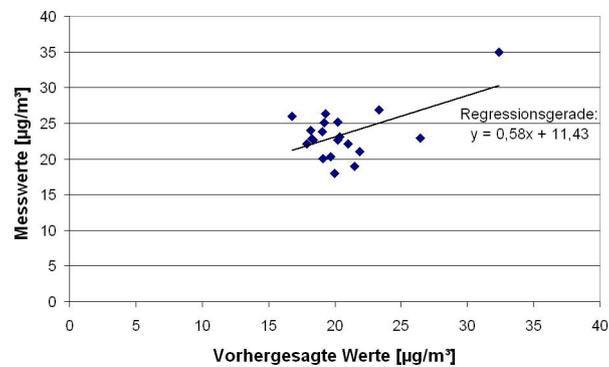


Abbildung 5.4: Graphische Darstellung der Kreuzvalidierung hinsichtlich des Kriging-Verfahrens angewendet auf die Ergebnisse der 20 Kontrollmessungen



Leave–One–Out Kreuzvalidierung

Die Leave–One–Out Kreuzvalidierung berücksichtigt bei der Vorhersage eines Punktes die restlichen 49 Messpunkte. Abbildung 5.5 beschreibt die Leave–One–Out Kreuzvalidierung hinsichtlich der Inversen–Distanz–Methode. Abbildung 5.6 stellt die Ergebnisse bezüglich des Kriging–Verfahrens dar. Da bei diesem Verfahren mehr Messpunkte zur Vorhersage berücksichtigt wurden, waren die linearen Zusammenhänge zwischen den wahren und mit den beiden Interpolationsverfahren vorhergesagten Messwerten stärker verglichen mit den im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Kreuzvalidierungen ($R = 0,60$ bezüglich der Inversen–Distanz–Methode; $R = 0,54$ bezüglich des Kriging–Verfahrens). Die Leave–One–Out–Methode bestätigt, dass die Inverse–Distanz–Methode das bessere Vorhersagemodell ist (MSE=12,7 vs. 14,9).

Abbildung 5.5: Graphische Darstellung der Leave–One–Out Kreuzvalidierung hinsichtlich der Inversen–Distanz–Methode angewendet auf die Ergebnisse der Umweltmessungen

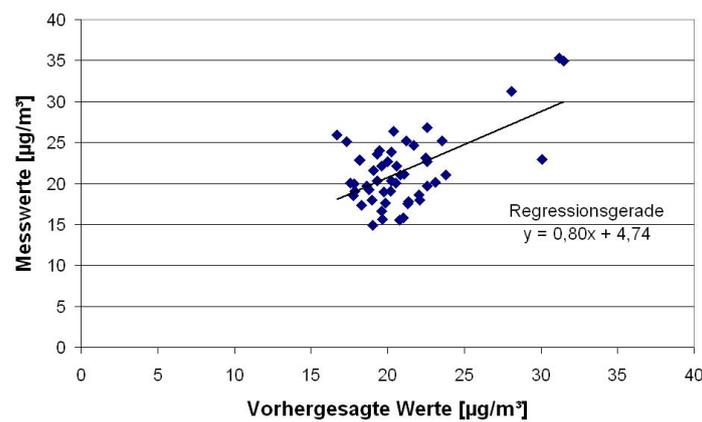
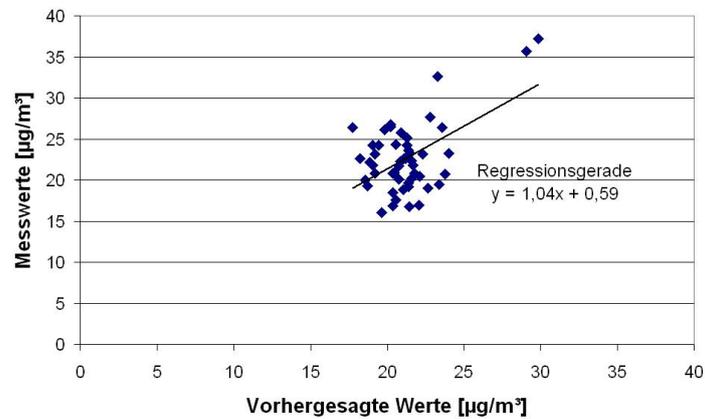


Abbildung 5.6: Graphische Darstellung der Leave–One–Out Kreuzvalidierung hinsichtlich des Kriging–Verfahrens angewendet auf die Ergebnisse der Umweltmessungen



5.3 Ergebnisse der Expositionsmodellierung

5.3.1 Deskriptive Analyse der interpolierten Ammoniakimmissionen

In Tabelle 5.4 sind die Ergebnisse der interpolierten Ammoniakimmissionen stratifiziert nach dem Kontakt zur Landwirtschaft deskriptiv dargestellt. Es zeigte sich, dass Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft gegenüber einer statistisch signifikant geringeren Ammoniakimmission exponiert waren als Probanden mit landwirtschaftlichem Kontakt. Die nach der Inversen–Distanz–Methode berechneten mittleren Ammoniakimmissionen waren statistisch signifikant größer als die nach dem Kriging–Verfahren interpolierten Konzentrationen.

Tabelle 5.4: Deskriptive Beschreibung der nach der Inversen-Distanz-Methode und nach dem Kriging-Verfahren interpolierten Ammoniakimmissionen, stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.

	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft N=762	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft N=810
	geometrischer Mittelwert (95% Konfidenzintervall)	
Ammoniakimmission [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] berechnet nach		
der Inversen-Distanz-Methode	20,57 (20,45; 20,70)	21,43 (21,24; 21,63)
nach dem Kriging-Verfahren	19,32 (19,18; 19,45)	20,21 (20,03; 20,39)

5.3.2 Vergleich der landwirtschaftlichen Expositionsvariablen

Die interpolierten Ammoniakimmissionen wurden mit den bereits in der NiLS-Studie verwendeten Expositionsgrößen statistisch verglichen.

Die Scatter-Matrix dieser Expositionsgrößen ist in Abbildung 5.7 dargestellt. In der linken Hälfte sind die einzelnen Scatterplots von jeweils zwei Expositionsvariablen abgebildet. In der rechten Hälfte der Matrix sind die Spearman-Korrelationskoeffizienten festgehalten. Auf einen Vergleich der subjektiven Geruchsbelästigung wurde aufgrund der kategoriellen Struktur verzichtet.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen der Stallanzahl im Umkreis von 500 m um die Wohnung der Probanden und der modellierten Endotoxinkonzentration betrug 0,71 (Abbildung 5.7). Zwischen den beiden interpolierten Ammoniakimmissionen betrug dieser sogar 0,94. Auch die Scatterplots der Werte der beiden Berechnungsverfahren spiegeln diesen engen Zusammenhang wider.

Die Korrelationen zwischen der Stallanzahl und der nach der Inversen-Distanz Methode

(0,37) bzw. nach dem Kriging-Verfahren (0,32) interpolierten Ammoniakimmissionen war höher, verglichen mit der modellierten Endotoxinkonzentration (0,36 bzw. 0,32; Abbildung 5.7).

Um mögliche Einflussfaktoren auf die interpolierten Ammoniakimmissionen zu bewerten, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt (Tabelle 5.5). Die Stallanzahl im Umkreis von 500 m um den Wohnort und der Untersuchungsort erklärten danach 22% der Variabilität der nach der Inversen-Distanz-Methode berechneten Ammoniakimmission ($p < 0,001$, Tabelle 5.5) und 18% der Variabilität der nach dem Kriging-Verfahren interpolierten Ammoniakimmission ($p < 0,001$).

Abbildung 5.7: Scatter-Matrix und Übersicht über die Spearman-Korrelationskoeffizienten der verwendeten Expositionsvariablen

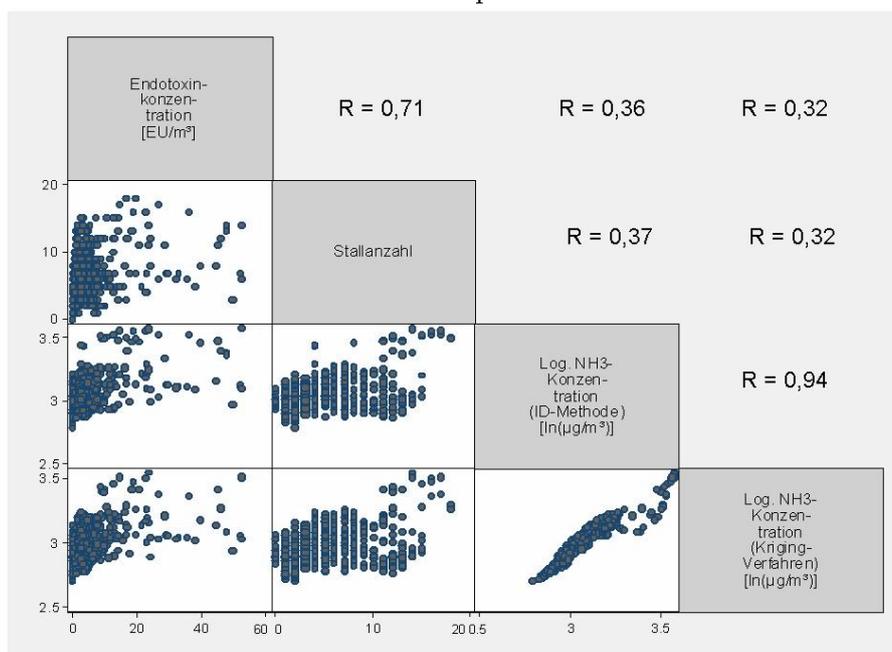


Tabelle 5.5: Zusammenhang definiert durch eine Varianzanalyse zwischen den verschiedenen Einflussfaktoren und der Ammoniakimmission

	df	Wert der F-Verteilung	p-Wert
nach der Inversen-Distanz-Methode berechnete Ammoniakimmission			
$R^2 = 21,6\%$ ($p < 0,001$)			
Untersuchungsort	2	36,63	<0,001
Stallanzahl	1	127,76	<0,001
nach dem Kriging-Verfahren berechnete Ammoniakimmission			
$R^2 = 17,8\%$ ($p < 0,001$)			
Untersuchungsort	2	37,11	<0,001
Stallanzahl	1	133,21	<0,001

df Freiheitsgrade

5.3.3 Einfluss des Untersuchungsortes

Die nach dem Untersuchungsort stratifizierte Analyse bestätigte deskriptiv, dass sich die Verteilungen der betrachteten Expositionsparameter in den drei Untersuchungsorten statistisch signifikant unterscheiden (Tabelle 5.6).

Auch die Prävalenzen der Zielgrößen sowie die Häufigkeit der möglichen Confounder unterschieden sich in den drei Untersuchungsorten signifikant voneinander. Für Probanden der Gemeinde 2 und des Ortsteils B der Gemeinde 1 wurde, verglichen mit den Probanden des Ortsteil A der Gemeinde 1, ein statistisch signifikant höherer mittlerer Tiffeneau-Index beobachtet (99% sowohl in der Gemeinde 2 als auch im Ortsteil B der Gemeinde 1 versus 98% im Ortsteil A der Gemeinde 1, $p_{Kruskal-Wallis} < 0,01$). Auch die Einsekundenkapazität unterschied sich zwischen den Probanden in den drei Untersuchungsorten signifikant.

Tabelle 5.6: Deskriptive Beschreibung der Studienpopulation stratifiziert nach dem Untersuchungsorten

	Gemeinde 1		Gemeinde 2
	Ortsteil A	Ortsteil B	
Studienpopulation	878	213	481
		n (%)	
Kontakt zur Landwirtschaft**	421 (48,0%)	107 (50,2%)	282 (58,6%)
Expositionsgrößen		Median (Range)	
Anzahl der Ställe###	2 (0 – 12)	5 (1 – 6)	7 (0 – 18)
Ammoniakimmission [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] berechnet			
nach der Inversen-Distanz-Methode###	20,21 (16,24 – 24,18)	21,88 (20,34 – 24,42)	20,96 (17,48 – 35,57)
nach dem Kriging-Verfahren###	19,32 (14,97 – 23,21)	21,10 (18,85 – 25,39)	19,71 (15,94 – 34,75)
Zielgrößen			
nicht erkältungsbedingte gierende Atemgeräusche	121 (13,9%)	26 (12,3%)	81 (16,9%)
Allergische Rhinitis	117 (13,5%)	27 (12,7%)	61 (13,5%)
Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen ⁽¹⁾	69 (24,3%)	19 (28,8%)	53 (28,2%)
		Mittelwert (Standardabweichung)	
Tiffeneau-Index ^{(1),##} [% vom Sollwert]	97,5 (8,5)	98,6 (9,2)	98,8 (8,6)
Einsekundenkapazität ^{(1),#} [% vom Sollwert]	98,6 (13,3)	101,1 (14,0)	99,0 (13,9)

	Gemeinde 1		Gemeinde 2
	Ortsteil A	Ortsteil B	
Mögliche Confounder			
Alter [Jahre]	33,05 (7,42)	33,22 (7,18)	33,74 (7,36)
		n (%)	
Geschlecht: weiblich	440 (50,1%)	109 (51,2%)	229 (47,9%)
Rauchverhalten			
nie	327 (37,6%)	71 (38,5%)	175 (36,8%)
jemals	191 (22,0%)	40 (18,8%)	89 (18,7%)
derzeit	351 (40,4%)	91 (42,7%)	211 (44,4%)
Passivrauchexposition			
aktuell**	427 (47,8%)	116 (55,2%)	214 (45,7%)
in der Kindheit	537 (62,6%)	135 (65,2%)	279 (60,1%)
mehr als 12 Jahre	210 (24,2%)	30 (14,2%)	91 (19,2%)
Schulbildung**			
mehr als 2 Geschwister	446 (51,9%)	123 (59,1%)	250 (53,0%)
Allergie der Eltern**	247 (31,4%)	47 (24,5%)	185 (42,1%)

** $p_{Chi^2} < 0,01$; ## $p_{Kruskal-Wallis} < 0,01$, # $p_{Kruskal-Wallis} < 0,05$

⁽¹⁾ Studienpopulation vermindert sich auf N=559

5.3.4 Multiple Regressionsanalyse

Da sich die Untersuchungsorte sowohl hinsichtlich der Exposition als auch der Zielgrößen statistisch signifikant unterschieden, sind Clustereffekte denkbar. Es wurde daher zunächst eine nach dem Untersuchungsort stratifizierte Regressionsanalyse durchgeführt. Da jedoch die Fallzahlen in dem Ortsteil B der Gemeinde 1 und in der Gemeinde 2 zu gering waren für statistisch sinnvolle Analysen, wurden die weiteren Analysen auf die Probanden des

Ortsteiles A der Gemeinde 1 beschränkt (Tabelle 5.6).

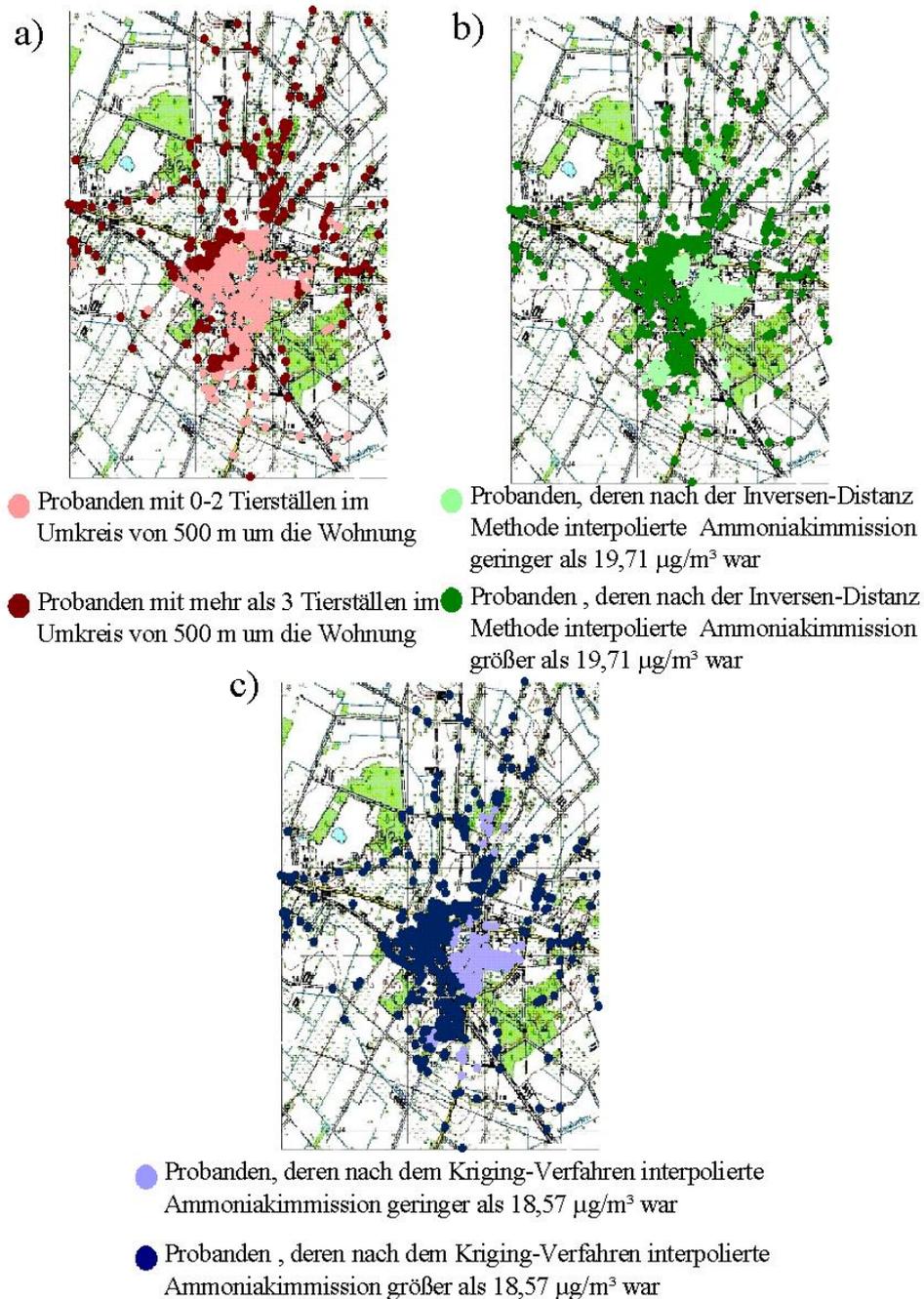
Zur Bestimmung des Zusammenhanges zwischen der landwirtschaftlichen Exposition und Atemwegssymptomen und -erkrankungen wurden die betrachteten Expositionsparameter zunächst in Quartile unterteilt. Auf Grund der geringen Prävalenzen in den oberen drei Quartilen, waren statistisch sinnvolle multivariate Analysen nicht möglich (vergleiche Tabelle D.1 im Anhang). Daher wurde das 1. Quartil der Stallanzahl in der Wohnumgebung sowie der nach beiden Methoden interpolierten Ammoniakimmissionen im Folgenden als Schwellenwert verwendet (Tabelle 5.7). Diese aggregierte Unterteilung wurde in den folgenden Regressionsmodellen als hoch bzw. nicht exponiert gegenüber den interpolierten Ammoniakimmissionen bzw. gegenüber den Tierställen bezeichnet.

Tabelle 5.7: Schwellenwerte, definiert durch die ersten Quartile der Stallanzahl und der interpolierten Ammoniakimmissionen für Probanden des Ortsteiles A der Gemeinde 1

Ortsteil A in der Gemeinde 1	
Stallanzahl im Umkreis von 500 m	2
Ammoniakimmission [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	
nach der Inversen-Distanz-Methode	19,71
nach dem Kriging-Verfahren	18,57

Die räumliche Verteilungen der hoch und gering gegenüber Tierställen in ihrer Wohnumgebung bzw. gegenüber der interpolierten Ammoniakimmissionen exponierten Probanden sind in den Abbildungen 5.8 a) bis c) dargestellt. Die Abbildungen verdeutlichen, dass hohe Expositionen primär in dem Randgebiet des Untersuchungsortes auftraten. Dieses Muster war für alle drei gewählten Expositionsparameter ähnlich.

Abbildung 5.8: Räumliche Verteilungen der betrachteten Expositionsparametern für Probanden des Ortsteiles A in der Gemeinde 1



Die Anzahl der hoch und nicht exponierten Probanden, die in den multiplen Regressionsanalysen eingeschlossen wurden, beschreibt Tabelle 5.8.

Tabelle 5.8: Anzahl der Probanden des Ortsteiles A der Gemeinde 1 in den einzelnen Expositionskategorien für die interpolierten Ammoniakimmissionen, stratifiziert für Kontakt zur Landwirtschaft.

$n^1(n^2)$	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m ³		
nicht exponiert (0 – 2)	301 (92)	201 (77)
exponiert (>2)	156 (57)	220 (72)
Nach der Inversen–Distanz–Methode berechnete Ammoniakimmission ³		
nicht exponiert (<19,71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	123 (41)	94 (33)
exponiert ($\geq 19,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	334 (108)	327 (116)
Nach dem Kriging–Verfahren interpolierte Ammoniakimmission ³		
nicht exponiert (<18,57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	127 (39)	92 (37)
exponiert ($\geq 18,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	330 (110)	329 (112)

¹ Anzahl der Probanden, die an der Fragebogenerhebung teilnahmen.

² Anzahl der Probanden, die zusätzlich an der klinischen Untersuchung teilnahmen.

³ Die jeweiligen Schwellenwerte wurden definiert durch die 1. Quartile der entsprechenden Expositionsparamter

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse adjustiert für die möglichen Confounder sind in den Tabellen 5.9 bis 5.13 dargestellt.

Es zeigten sich für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft keine Hinweise für einen

adversen Effekt zwischen der landwirtschaftlichen Exposition gegenüber Tierställen sowie den interpolierten Ammoniakimmissionen und nicht erkältungsbedingten giemenden Atemgeräuschen (Tabelle 5.9). Für Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft zeigte sich dagegen ein tendenziell negativer Zusammenhang.

Für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft, die mehr als zwei Tierställen im Umkreis von 500 m um ihre Wohnung hatten, wurde eine adjustierte Odds Ratio für allergische Rhinitis von 0,4 (95% Konfidenzintervall 0,2 – 0,8) beobachtet (Tabelle 5.10). Dieser protektive Zusammenhang bestätigte sich nicht für die nach den beiden Interpolationsverfahren ermittelten Ammoniakimmissionen. Auch zeigte sich dieser Effekt nicht für Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft.

Dagegen war die nach der Inversen–Distanz Methode interpolierte Ammoniakimmission für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft mit der Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen positiv assoziiert (Tabelle 5.11). Für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft, die gegenüber einer Ammoniakimmission größer als $19,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$ exponiert waren, betrug die adjustierte Odds Ratio 4,0 (95% Konfidenzintervall 1,2 – 13,2). Diese Assoziation bestätigte sich auch für die beiden anderen Expositionsparameter. Jedoch waren die Zusammenhänge nicht statistisch signifikant. Für Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft ergaben sich tendenziell negative Zusammenhänge, die hinsichtlich der Stallanzahl statistisch signifikant waren (0,3; 0,1 – 1,0).

Für die Gruppe der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft ergaben sich für die Lungenfunktionsparameter ebenfalls statistisch signifikante Zusammenhänge. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der nach der Inversen–Distanz–Methode ermittelten Ammoniakimmission ließ sich für die Einsekundenkapazität belegen (mittlere Differenz -6,1%; 95% Konfidenzintervall (-11,3%) – (-0,8%), Tabelle 5.13). Tendenzuell nahm für diese Gruppe auch der Tiffeneau–Index ab (-2,8%; (-6,6%) – (0,9%), Tabelle 5.12). Diese Zusammenhänge wurden hinsichtlich der beiden anderen Expositionsabschätzungen bestätigt. Keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zeigten sich hingegen für

Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft.

Tabelle 5.9: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für nicht erkältungsbedingte giemende Atemgeräusche unter Berücksichtigung der Stallanzahl sowie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammoniakimmissionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.

Adjustierte ¹ Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	Probanden ² <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft N=457	Probanden ² <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft N=421
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
nicht exponiert (0 – 2)	1	1
exponiert (>2)	1,36 (0,70; 2,64)	1,06 (0,55; 2,03)
nach der Inversen-Distanz-Methode berechnete Ammoniakimmission		
nicht exponiert (<19,71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1	1
exponiert ($\geq 19,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	1,36 (0,66; 2,82)	0,48 (0,23; 0,99)
nach dem Kriging-Verfahren interpolierte Ammoniakimmission [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
nicht exponiert (<18,57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1	1
exponiert ($\geq 18,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	1,48 (0,72; 3,05)	0,60 (0,29; 1,24)

¹ Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

² wohnhaft im Ortsteil A der Gemeinde 1

Tabelle 5.10: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für allergische Rhinitis unter Berücksichtigung der Stallanzahl sowie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammoniakimmissionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.

Adjustierte ¹ Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	Probanden ² <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft N=457	Probanden ² <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft N=421
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
nicht exponiert (0 – 2)	1	1
exponiert (>2)	0,37 (0,17; 0,82)	0,98 (0,51; 1,88)
nach der Inversen-Distanz-Methode berechnete Ammoniakimmission		
nicht exponiert (<19,71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1	1
exponiert ($\geq 19,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	1,15 (0,57; 2,35)	0,65 (0,31; 1,37)
nach dem Kriging-Verfahren interpolierte Ammoniakimmission [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
nicht exponiert (<18,57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1	1
exponiert ($\geq 18,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	1,53 (0,74; 3,16)	0,77 (0,36; 1,64)

¹ Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

² wohnhaft im Ortsteil A der Gemeinde 1

Tabelle 5.11: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen unter Berücksichtigung der Stallanzahl sowie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammoniakimmissionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.

Adjustierte ¹ Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	Probanden ² <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft N=149	Probanden ² <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft N=149
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
nicht exponiert (0 – 2)	1	1
exponiert (>2)	1,88 (0,74; 4,78)	0,32 (0,10; 0,96)
nach der Inversen-Distanz-Methode berechnete Ammoniakimmission		
nicht exponiert (<19,71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1	1
exponiert ($\geq 19,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	4,02 (1,23; 13,16)	0,40 (0,13; 1,29)
nach dem Kriging-Verfahren interpolierte Ammoniakimmission		
nicht exponiert (<18,57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1	1
exponiert ($\geq 18,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	2,24 (0,76; 6,58)	0,33 (0,09; 1,19)

¹ Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

² wohnhaft im Ortsteil A der Gemeinde 1

Tabelle 5.12: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für den Tiffeneau-Index als Prozent vom Sollwert unter Berücksichtigung der Stallanzahl sowie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammoniakimmissionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.

Adjustierte ¹ mittlere Differenz	Probanden ² <u>ohne</u> Kontakt	Probanden ² <u>mit</u> Kontakt
(95% Konfidenzintervall)	zur Landwirtschaft	zur Landwirtschaft
	N=149	N=149
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
nicht exponiert (0 – 2)	0	0
exponiert (>2)	0,43 (-3,91; 3,04)	0,98 (-2,00; 3,96)
nach der Inversen-Distanz-Methode berechnete Ammoniakimmission		
nicht exponiert (<19,71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0	0
exponiert ($\geq 19,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	-1,69 (-5,45; 2,06)	0,02 (-3,28; 3,74)
nach dem Kriging-Verfahren interpolierte Ammoniakimmission		
nicht exponiert (<18,57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0	0
exponiert ($\geq 18,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	-1,28 (-5,10; 2,54)	0,09 (-3,74; 2,92)

¹ Adjustiert für Rauchverhalten, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

² wohnhaft im Ortsteil A der Gemeinde 1

Tabelle 5.13: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für die Einsekundenkapazität als Prozent vom Sollwert unter Berücksichtigung der Stallanzahl sowie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammoniakimmissionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.

Adjustierte ¹ mittlere Differenz	Probanden ² <u>ohne</u> Kontakt	Probanden ² <u>mit</u> Kontakt
(95% Konfidenzintervall)	zur Landwirtschaft	zur Landwirtschaft
	N=149	N=149
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
nicht exponiert (0 – 2)	0	0
exponiert (>2)	-2,04 (-7,00; 2,92)	-1,36 (-6,65; 3,94)
nach der Inversen–Distanz–Methode berechnete Ammoniakimmission		
nicht exponiert (<19,71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0	0
exponiert ($\geq 19,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	-6,05 (-11,29; -0,81)	-1,78 (-8,09; 4,54)
nach dem Kriging–Verfahren interpolierte Ammoniakimmission		
nicht exponiert (<18,57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0	0
exponiert ($\geq 18,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	-1,70 (-7,08; 3,69)	0,55 (-5,68; 6,78)

¹ Adjustiert für Rauchverhalten, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

² wohnhaft im Ortsteil A der Gemeinde 1

Kapitel 6

Diskussion

6.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Ziel der hier vorgestellten Untersuchung war es, die Methoden zur Expositionsabschätzung der NiLS-Studie unter Anwendung geostatistischer Modelle zu verbessern. Die Ergebnisse der über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführten Umweltmessungen zeigten zeitliche Variationen, die durch landwirtschaftliche Aktivitäten z.B. Gülleausbringungen auf den Feldern erklärt werden können.

Darüber hinaus wurde ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden verwendeten Interpolationsverfahren beobachtet. Auch mit den in der NiLS-Studie verwendeten Expositionsparametern zeigten sich gute Assoziationen.

Die individuellen Ammoniakimmissionen wurden mit den im Rahmen der NiLS-Studie erfassten Gesundheitsdaten in Bezug gesetzt. Es zeigte sich, dass gegenüber Tierställen und interpolierten Ammoniakimmissionen exponierte Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft häufiger gegenüber ubiquitären Allergenen sensibilisiert waren als nicht exponierte Probanden.

Weiterhin wurden Lungenfunktionseinschränkungen für Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft bei einer erhöhten Exposition gegenüber Ammoniak beobachtet.

6.2 Diskussion der Methoden

6.2.1 Studienorte

Die vier niedersächsischen Studiengemeinden wurden aufgrund der zu erwartenden hohen landwirtschaftlichen Exposition, verursacht durch die im Bundesvergleich sehr hohen Anzahl von Betrieben der Veredelungswirtschaft, für die NiLS-Studie ausgewählt. Aus logistischen und finanziellen Gründen wurden zwei der vier Studiengemeinden für diese Dissertation ausgewählt. Darüber hinaus wurden zur Fehlerminimierung der Expositionsabschätzung nur Probanden eingeschlossen, die im Umkreis von 10 km um den jeweiligen Ortskern wohnten.

Die Regressionsanalysen wurden auf nur eine Untersuchungsgemeinde beschränkt, da ein Clustereffekt insbesondere durch die interpolierten Ammoniakimmissionen beobachtet wurde, der nach den statistischen Auswertungen des Gesamtkollektivs der NiLS-Studie nicht erwartet wurde.

Die im Vergleich zu der Gesamtpopulation der NiLS-Studie geringeren Fallzahlen aufgrund des verkleinerten Untersuchungsgebietes ermöglichten jedoch eine im Vergleich zu anderen Studien [66, 73, 74] hohe Auflösung des Messnetzes. Eine a priori Beschränkung auf nur einen Untersuchungsort würde nur die Expositionsquellen dieses einen Ortes berücksichtigen.

Die räumliche Verteilung der individuellen Ammoniakimmissionen wurden in diesen zwei Studiengemeinden bestimmt. Die Wahl beschränkte sich auf die Studienorte, die die größte Variabilität der landwirtschaftlichen Exposition, gemessen an der modellierten Endotoxinkonzentration und der Stallanzahl im Umkreis von 500 m im Wohnumfeld aufwiesen. Aufgrund fehlender Vorerfahrungen hinsichtlich Ammoniakmessungen in umweltepidemiologischen Studien führte dies jedoch zu einem Verlust der statistischen Power. Die Ergebnisse dieser Untersuchung ermöglichen jedoch für weitere Studien eine bessere Abschätzung der benötigten Messpunkte.

6.2.2 Studiendesign

Durch die Verwendung der gesundheitsbezogenen Daten der NiLS-Studie war das Querschnittsstudiendesign vorgegeben. Dieses Design wurde auf Grund der Praktikabilität bei vergleichsweise geringem Aufwand und niedrigen Kosten für die Untersuchung der Prävalenz der Atemwegserkrankungen und allergischen Erkrankungen gewählt.

Dieses Studiendesign beschränkt sich jedoch auf die Erfassung des "Status quo". Während die gesundheitsbezogenen Daten in den Jahren 2002 bis 2004 erfasst wurden, bezog sich die im Rahmen dieser Dissertation vorgestellte Expositionsabschätzung auf die Jahre 2005 und 2006. Es ist zu vermuten, dass sich die Anzahl und Art der Tierställe und die damit verbundene landwirtschaftliche Exposition im Laufe der Jahre verändert hat. Die hieraus resultierende nicht-differentielle Fehlklassifikation der Exposition führt im Allgemeinen zu einer Unterschätzung des Risikos [75], die nur durch eine zeitnahe objektive Erfassung sowohl der Exposition als auch der zu untersuchenden Zielgrößen vermieden werden kann.

6.2.3 Ammoniakbestimmung

Ammoniak erschien ein geeigneter Marker für die landwirtschaftliche Exposition zu sein, da verschiedene Untersuchungen zeigten, dass die Landwirtschaft der Hauptemittent von Ammoniak ist [53, 73, 74]. Durch Umweltmessungen wurden neben den Tierställen auch andere Expositionsquellen berücksichtigt. So zeigten die gemessenen Ammoniakimmissionen eine zeitliche Variation, die durch saisonale Landwirtschaft erklärt werden kann und bestätigen damit die Ergebnisse europäischer Untersuchungen [73, 74].

Zur Bestimmung der Ammoniakimmission wurden Passivsammler angewendet. Aufgrund ihrer handlichen Anwendung sind sie auch in abgelegenen Orten einsetzbar [58, 74]. Daher bestand die Möglichkeit, die mittels lernender Vektorquantisierung bestimmten Messpunkte unabhängig von einer Stromversorgung aufzustellen. Die so berechneten Messpunkte entsprachen bis auf Abweichungen von wenigen Metern den tatsächlichen Mess-

punkten. Die Verwendung von Passivsammlern ermöglicht so ein annähernd optimales Messnetzwerk. Ausfälle durch meteorologische Bedingungen, Vandalismus bzw. Insekten wurden durch Kontrollgänge minimiert. Da zusätzlich aufgrund des Studiendesigns der Mittelwert über den Messzeitraum verwendet wurde, ist der statistische Fehler als relativ gering zu bewerten.

6.2.4 Abschätzung der personenbezogenen Ammoniakimmission

Geostatistische Methoden wurden verwendet, um die individuellen Ammoniakimmissionen abzuschätzen. Durch die Verwendung von Interpolationsverfahren konnten sehr kostenintensiven Umweltmessungen bei jedem Probanden vermieden werden.

Jedoch wurde die individuelle Exposition durch die Exposition an dem Wohnort abgeschätzt. Die Erfassung der häuslichen Exposition ist ein generelles Problem der drei Expositionsparameter. Die Ergebnisse zeigten, dass die für diese Untersuchung ausgewählten Probanden sich durchschnittlich 102,3 Stunden pro Woche zu Hause aufhielten. Jedoch war die Streuung dieser Angabe sehr hoch (Standardabweichung = 33,0 Stunden). Statistische Modelle, die die wöchentliche Aufenthaltsdauer sowie die Wohndauer im Studiengebiet berücksichtigen, beeinflussten die Resultate der Regressionsanalysen jedoch nicht (Daten nicht gezeigt).

Zwei Interpolationsverfahren wurden zur Bewertung der Expositionssituation verwendet. Die Inverse-Distanz-Methode wurde bereits in anderen Untersuchungen verwendet [68]. Auch das Kriging-Verfahren wurde bereits in Umweltstudien zur Expositionsabschätzung berücksichtigt [65].

Jedoch wurden diese Methoden zur Abschätzung der personenbezogenen Ammoniakimmissionen bislang in keiner umweltepidemiologischen bevölkerungsbezogenen Studie eingesetzt. Zusätzliche Kontrollpunkte ermöglichten daher eine Fehlerabschätzung (vergleiche Abschnitte 4.2.1 und 5.2.3). Der Vorteil der beiden verwendeten Interpolationsverfahren liegt in dem geringen Rechenaufwand auf Grund der vorhandenen Bibliotheken in der

Statistik–Anwendung *R*.

Brauer et al. [76] vergleichen in der *Border Air Quality Study* u.a. die Inverse–Distanz–Methode mit der *Land use regression*(LUR)–Analyse, die bereits in anderen Untersuchungen zur Expositionsabschätzung eingesetzt wurde (z.B. [77, 78]). Hier zeigten sich hohe Übereinstimmungen zwischen den beiden Interpolationsverfahren. Der Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den vorhergesagten und den tatsächlichen Stickstoffmonoxid–Messwerten waren 0,49 bezüglich der LUR–Analyse und 0,55 bezüglich der Inversen–Distanz–Methode [76].

Die Anwendung von geostatistischen Methoden zur Interpolation der personenbezogenen Exposition bietet die Möglichkeit, auch in anderen umweltepidemiologischen Studien neben dem statistischen Fehler die Kosten der Umweltmessungen zu minimieren und sollte daher weiterentwickelt werden.

6.2.5 Qualität der statistischen Interpolationsverfahren

Zur Bewertung der geostatistischen Methoden wurden Kreuzvalidierungen durchgeführt. Die Kreuzvalidierung liefert die mittlere quadratische Abweichung (MSE). Ein geringer MSE bedeutet, dass sowohl der statistische Fehler als auch die Varianz des vorhergesagten Wertes klein sind [68].

Diese Untersuchung ergab für unsere Fragestellung, dass die Inverse–Distanz–Methode gemessen am MSE das geringfügig bessere Interpolationsverfahren ist als das Kriging–Verfahren. Das Kriging–Verfahren berücksichtigt jedoch die räumliche Variabilität, die bei einem größeren Untersuchungsgebiet eine höhere Bedeutung haben kann [66, 68]. Die Inverse–Distanz–Methode ist jedoch für kleinere Untersuchungsgebiete ein adäquates Instrument zur Expositionsabschätzung [68].

Zukünftige Untersuchungen zu diesem Themenkomplex ermöglichen eine Bewertung der Güte der hier vorgestellten Ergebnisse.

6.2.6 Messfehlermodell

Die Analyse und Auswertung der Expositionsdaten basierte auf den besten verfügbaren Informationen. Sowohl die Messung als auch die Modellierung der Exposition wurden nach Standardverfahren durchgeführt. Fehler bei der Expositionsbestimmung und bei der Expositionsabschätzung sind jedoch unvermeidlich, können jedoch mittels Ringversuchen (Übersicht z.B. [58]) und aus den Ergebnissen der Kreuzvalidierungen abgeschätzt werden [79–82].

6.3 Diskussion der Ergebnisse

6.3.1 Deskriptive Daten

Aufgrund der Ergebnisse der Non-Responderanalyse (Abschnitt 5.1) kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden [83]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die eingeschlossenen Untersuchungsorte so gewählt wurden, dass eine hohe Variabilität der Exposition gegenüber der Landwirtschaft zu erwarten war.

Der protektive Effekt des Kontaktes zur Landwirtschaft gegenüber allergischen Erkrankungen, der in zahlreichen umweltepidemiologischen Studien gezeigt wurde [84,85], wurde auch in der hier berücksichtigten Teilstichprobe des Gesamtkollektivs der NiLS-Studie bestätigt.

Risikofaktoren für allergische und asthmatische Erkrankungen, die aus anderen Studien bekannt sind (Übersicht z.B. [28]), bestätigten sich bereits für das Gesamtkollektiv der NiLS-Studie. Aufgrund der Vergleichbarkeit wurden das Alter, das Geschlecht, aktive und passive Tabakrauchexposition aktuell und in der Kindheit, geringe Anzahl an Geschwistern, atopische Erkrankungen der Eltern sowie ein höherer Bildungstatus als mögliche Confounder in den multiplen Regressionsmodellen berücksichtigt.

6.3.2 Ergebnisse der Umweltmessungen

Die Ergebnisse der Umweltmessungen zur Bestimmung der Ammoniakimmissionen waren vergleichbar mit anderen Untersuchungen. So beobachteten sowohl Buijsman und Kollegen [73] als auch Thöni und Kollegen [74] eine saisonale Variation.

Buijsman und Kollegen untersuchten zwischen 1993–94 die Ammoniakkonzentration an acht verschiedenen Messstationen in den Niederlanden. Sie konnten einen signifikanten Unterschied zwischen dem saisonalen Verlauf der Ammoniakkonzentration gemessen in einem Gebiet mit einer hohen Dichte an Tierställen und den Ergebnissen in den Regionen, die nicht durch die Landwirtschaft geprägt waren, beobachten [73].

Während in unserem Untersuchungsgebiet eine hohe Anzahl an Betrieben der Veredlungswirtschaft vorlag, untersuchten Thöni und Kollegen die Ammoniakkonzentration in Regionen mit einer geringen Dichte an solchen Betrieben [74]. Diese Untersuchung bestimmte die räumliche Verteilung der Ammoniakimmissionen in der Schweiz mittels Passivsammlern in den Jahren 1999–2000. In der Region, die durch landwirtschaftliche Aktivitäten geprägt war, wurden der saisonale Verlauf und die hohen Konzentrationen besonders deutlich. Jedoch bezogen sich diese Aktivitäten auf die traditionelle Landwirtschaft. Diese Tatsache könnte eine Erklärung für die im Vergleich zu unseren Ergebnissen niedrigen Konzentrationen sein (Tabelle 6.1).

Tabelle 6.1: Vergleich der Ammoniakimmissionen mit anderen Studien

Publikation	Beschreibung des Untersuchungsgebietes	Range der Ammoniakkonzentration
eigene Angaben	Ländliche Regionen mit hoher Dichte an Betrieben der Veredelungswirtschaft	16,03 – 37,20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Buijsman und Kollegen [73]	Gebiet mit hoher Ammoniakemission	7,50 – 34,00 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Thöni und Kollegen [74]	Ländliche Region mit Tierhaltung	2,70 – 6,30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

In der hier vorgestellten Untersuchung wurden die Wetterbedingungen während der Umweltmessungen nicht berücksichtigt. Da jedoch der Mittelwert über den gesamten Messzeitraum aufgrund des verwendeten Studiendesigns berücksichtigt wurde, ist der Einfluss des Wetters auf die Ergebnisse als eher gering einzuschätzen [74]. Inwiefern die Wetterbedingungen die räumliche und zeitliche Variabilität der Umweltmessungen beeinflussen, sollte jedoch in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

6.3.3 Bewertung der landwirtschaftlichen Expositionsvariablen

Die größte Herausforderung in umweltepidemiologischen Studien ist neben einer objektiven Erhebung der gesundheitsbezogenen Daten die Bewertung der Exposition [75]. Hauptprobleme bei der Abschätzung der landwirtschaftlichen Exposition durch Betriebe der

Veredelungswirtschaft im Wohnumfeld sind die Mobilität der Probanden sowie die unbeantwortete Frage, welche Substanzen tatsächlich für gesundheitliche Effekte verantwortlich sind.

In der NiLS-Studie wurden als landwirtschaftliche Expositionen die modellierte Endotoxinkonzentration sowie die Stallanzahl im Wohnumfeld der Probanden betrachtet [32]. Unberücksichtigt blieben andere Expositionsquellen.

Die hier vorgestellten Umweltmessungen berücksichtigen jedoch alle Expositionsquellen. So zeigte sich, dass sowohl die Stallanzahl als auch der Untersuchungsort ca. 20% der Variabilität der interpolierten Ammoniakimmissionen erklärten (Tabelle 5.5, Seite 60). Informationen über andere Expositionsquellen (z.B. der genaue Ort von Schlachthöfen) können neben den Tierställen auch andere Emittenten der Ammoniakkonzentrationen identifizieren, so dass gezielt eine Verminderung der Ammoniakemissionen angestrebt werden kann.

6.3.4 Multiple Regressionsanalyse

Kategorisierung der Expositionsvariablen

Neben der Optimierung der Expositionsabschätzung war ein weiteres Ziel der hier vorgestellten Untersuchung die Verifizierung der in der NiLS-Studie beobachteten gesundheitlichen Effekte.

Aufgrund der deutlichen Unterschiede zwischen den Untersuchungsorten sowohl hinsichtlich des Expositionslevels als auch der Prävalenzen der gesundheitsbezogenen Daten wurde entschieden, die Regressionsmodelle nur auf den Untersuchungsort zu beschränken, der den größten Stichprobenumfang aufwies, und die interpolierte Ammoniakkonzentration in zwei Kategorien zu unterteilen.

Die so kategorisierten Probanden bildeten geographisch nah beieinanderliegende Gruppen (Cluster). Diese Clusterbildung bestätigt die Hypothese, dass Probanden, die innerhalb des Ortes wohnen, allgemein geringere Expositionslevel gegenüber landwirtschaftlicher

Belastung aufwiesen als Probanden, die nicht innerhalb des Ortszentrum wohnen.

Weiterhin ist anzunehmen, dass Probanden, die im Ortskern wohnen, sich primär im Ortskern aufhalten, da sich zum Beispiel Geschäfte des täglichen Bedarfs in den jeweiligen Untersuchungsorten befinden. Somit ist davon auszugehen, dass die Expositionsabschätzung gut mit der realen Exposition übereinstimmt. Personenbezogene Umweltmessungen könnten dies überprüfen.

Durch die Kategorisierung der Expositionsvariablen wurde der Einfluss eines Messfehlers auf die Regressionsanalysen minimiert. Jedoch wurde dadurch auch die statistische Power der Analysen vermindert. Auf der anderen Seite erlaubt eine Einteilung in zwei Kategorien eine leichtere Interpretation.

Zusammenhang zwischen der Stallanzahl bzw. den interpolierten Ammoniakimmissionen und dem Auftreten von Atemwegssymptomen und allergischen Erkrankungen sowie den Lungenfunktionsbefunden

Im Vergleich zu den Ergebnissen für das Gesamtkollektiv der NiLS-Studie ergaben sich vermutlich aufgrund der geringeren Fallzahlen keine statistisch signifikant höheren Prävalenzen giemender Atemgeräusche für exponierte Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft. Jedoch ergaben sich, wie für das Gesamtkollektiv der NiLS-Studie auch, für diese Gruppe eine verminderte Einsekundenkapazität sowie ein geringerer Tiffeneau-Index verglichen mit den nicht exponierten Teilnehmern.

Verschiedene Untersuchungen (z.B. [28, 86]) zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen der geographischen Nähe zu Tierställen und Atemwegssymptomen und -erkrankungen, die bereits in der NiLS-Studie beobachtet wurden. In diesen Studien wurden jedoch Symptome mittels Fragebogens erfasst, wogegen in der NiLS-Studie diese mittels medizinischer Untersuchungen verifiziert wurden. Auch wurden andere Expositionsquellen durch Umweltmessungen nicht berücksichtigt. Die Objektivierung sowohl der Exposition als auch der Symptome ist die größte Herausforderung einer epidemiologischen Untersu-

chung [46].

Für das Gesamtkollektiv wurde bereits diskutiert, dass die eingeschränkten Lungenfunktionsbefunde Hinweise für die Entwicklung einer chronischen Bronchitis bzw. einer manifesten Obstruktion sind. Diese Ergebnisse für die Gruppe entsprechen Befunden aus der Arbeitsmedizin. Demnach leiden Landwirte häufiger unter Atemwegserkrankungen als Personen, die nicht in diesem Bereich tätig sind [15, 20, 37, 46, 87–92].

Nicht erkältungsbedingte giemende Atemgeräusche können sowohl Symptome des Asthmas als auch ein frühes Anzeichen einer chronischen obstruktiven Bronchitis sein. Jedoch gibt es Untersuchungen (z.B. [93]), die zeigen, dass Symptome erst im Stadium einer schweren chronischen Bronchitis wahrgenommen werden. Dies könnte ein weiterer Grund sein, warum dieser Effekt in der für diese Untersuchung ausgewählten Teilstichprobe nicht beobachtet wurde. Darüber hinaus ist zu vermuten, dass aufgrund des jungen Alters des Studienkollektivs die Lungenfunktionseinschränkung nicht so stark ausgeprägt waren.

Die Nichtwahrnehmung bzw. eigene Unterschätzung der Symptome könnte auch eine mögliche Erklärung für den inversen Zusammenhang zwischen der Tierstallanzahl und der Prävalenz allergischer Rhinitis, beobachtet für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft mit mehr als zwei Tierställen im Wohnumfeld, sein. Dieser Zusammenhang bestätigte sich jedoch nicht für das Gesamtkollektiv der NiLS-Studie bzw. für die interpolierten Ammoniakimmissionen. Auch wurde dieser Effekt nicht durch die Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen bestätigt.

Die Ergebnisse hinsichtlich der geringeren Sensibilisierungsprävalenz der Probanden mit Kontakt zu Landwirtschaft, die jedoch auf Grund ihrer Wohnumgebung gegenüber einer erhöhten landwirtschaftlichen Exposition ausgesetzt waren, bestätigten die Resultate des Gesamtkollektivs der NiLS-Studie als auch die Resultate anderer Untersuchungen [39, 40, 84, 85].

Auch die Ergebnisse hinsichtlich der Atemwegssymptome und der Lungenfunktionsparameter der Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft verifizierten die Beobachtungen

hinsichtlich des Gesamtkollektivs und stehen in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (Übersicht z.B. [94]).

Multiple-Imputation-Analyse

Um die für die zwei Untersuchungsgemeinden gefundenen gesundheitlichen Effekte der interpolierten Ammoniakimmissionen für das Gesamtkollektiv der NiLS-Studie zu überprüfen, wurde eine *Multiple Imputation*-Analyse durchgeführt. Diese erbrachte hinsichtlich der interpolierten Ammoniakimmissionen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (Daten nicht gezeigt). Dies kann sowohl in der hohen Zahl der zu imputierenden Werte als auch in den Unterschieden der landwirtschaftlichen Expositionen in Abhängigkeit vom Untersuchungsort begründet liegen.

6.4 Ausblick

Die Hinweise einer Einschränkung der Lungenfunktionsparameter durch eine hohe Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Substanzen wurden bestätigt. Eine Panelstudie, die über einen längeren Zeitraum hinweg in einer Längsschnittuntersuchung sowohl die landwirtschaftliche Exposition als auch die Atemwegssymptome und -erkrankungen untersucht, sollte die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse in einem anderen Kollektiv, welches jedoch ähnliche Strukturen der Veredelungswirtschaft aufweist, reproduzieren.

Die Notwendigkeit einer solchen Studie ergibt sich daraus, dass die Veredelungswirtschaft in vielen europäischen Ländern (z.B. Dänemark, die Niederlande, Deutschland und Polen) eine wachsende Industrie ist.

Die hier vorgestellten Ergebnisse sollten zusätzlich durch personenbezogene Messungen überprüft werden, um die Mobilität der einzelnen Probanden zu berücksichtigen. Derzeit sind verschiedene passive Messmethoden für den Innenraum und die Außenluft in der Entwicklung, die z.B. unter Verwendung von Moosen verschiedene Substanzen in der Luft

bestimmten können.

Um systematische Fehler sowohl bei der Expositionsabschätzung als auch bei der Bewertung der Atemwegs- und allergischen Erkrankungen sollte auf die Objektivierung besonderen Wert gelegt werden. Die hier auf ihre Machbarkeit überprüften interdisziplinären Methoden zur Bewertung der landwirtschaftlichen Exposition könnten im Rahmen dieser Studie angewendet und weiterentwickelt werden.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Hintergrund Die Niedersächsische Lungenstudie ist eine der ersten umweltepidemiologischen Querschnittsstudien, die die Häufigkeit von Atemwegssymptomen und allergischen Erkrankungen erwachsener Bewohner einer ländlichen Region in Niedersachsen unter Berücksichtigung der Exposition gegenüber Emissionen aus Tierställen der Veredelungswirtschaft untersuchten. Hierbei ergaben sich Hinweise, dass für Anwohner ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft bei einer hohen Anzahl an Tierställen in der Wohnumgebung die Schwelle zu adversen gesundheitlichen Effekten überschritten wird.

Zielsetzung Das Ziel der hier vorgestellten Untersuchung war es, die gefundenen gesundheitlichen Effekte mit objektiven Umweltmessungen, die neben den Tierställen auch andere mögliche Expositionsquellen berücksichtigten, zu verifizieren.

Methoden Ein mittels Clusteranalyse bestimmtes optimales Messnetz bestehend aus 50 Messpunkten wurde entwickelt. An diesen Messpunkten wurden in zwei der vier Untersuchungsorten der NiLS-Studie Passivsammler zur Ermittlung der Ammoniakmission über ein Jahr aufgestellt. Die individuelle Exposition wurde mittels der geostatistischen Inverse-Distanz-Methode und des Kriging-Verfahrens interpo-

liert und mit den im Rahmen der NiLS-Studie erfassten Gesundheitsdaten in Bezug gesetzt, um die Ergebnisse mit denen der NiLS-Studie zu vergleichen.

Ergebnisse Die mittlere Jahresammoniakimmission betrug zwischen 16,0 und 37,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und war vergleichbar mit Ergebnissen anderen Umweltstudien in durch die Landwirtschaft geprägten Regionen.

Es zeigten sich sowohl Zusammenhänge zwischen den beiden nach den geostatistischen Modellen interpolierten personenbezogenen Expositionen ($\rho = 0.9$) als auch mit der Stallanzahl.

Darüber hinaus wurde beobachtet, dass Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft, deren nach der Inversen-Distanz-Methode interpolierte Ammoniakimmission größer als 19,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ war, häufiger gegenüber ubiquitären Allergenen sensibilisiert waren als gering exponierte Teilnehmer.

Die erstmaligen Befunde von Lungenfunktionseinschränkung der NiLS-Studie bei erhöhter Exposition gegenüber Tierställen wurden für Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft bestätigt. So wies diese Teilnehmergruppe eine statistisch signifikant verminderte Einsekundenkapazität als Prozent vom Sollwert (-6,1%, 95% Konfidenzintervall (-11,3%) – (-0,8%)) und Hinweise für einen verminderten Tiffeneau-Index (-1,7%, (-5,5%) – (2,1%)) auf, wenn die nach der Inversen-Distanz-Methode interpolierte Ammoniakimmission zugrunde gelegt wurde.

Schlussfolgerung Die Bestätigung der Befunde von Lungenfunktionseinschränkungen bei exponierten Probanden bedarf weiterer Untersuchungen. Um langfristige gesundheitliche Folgen der Bevölkerung auszuschließen, sollte eine Einschränkung der Ammoniakemission diskutiert werden.

Anhang A

Programmcode zur Bestimmung des optimalen Messnetzes

Programmiercode in der Sprache Python zur Bestimmung des optimalen Messnetzes beispielhaft für die Gemeinde 2:

```
import random
import math
import Gnuplot
```

```
#####
#####Gemeinde 2#####
#####
```

```
#anzahl cluster
k=10
#anzahl punkte
p=553
```

90ANHANG A. PROGRAMMCODE ZUR BESTIMMUNG DES OPTIMALEN MESSNETZES

```
#anzahl durchlaeufer
iterations=100

data=[]
datax=[]
datay=[]
cluster=[]

durchschnittliche_distanzen=[]

g=Gnuplot.Gnuplot()

print "Erzeuge Rechtshochkoordinaten der Probanden"
input = open ( 'Probanden_choose.txt' )
print input.readline() # erste Zeile interessiert nicht"

for i in range (0,p):
    line=input.readline()
    pr,x,y = line.split("\t")
    x=int(x)
    y=int(y)
    datax.append(x)
    datay.append(y)
    data.append([x,y])

# begrenzungen unserer Karte
xmin=min(datax)
```

```
xmax=max(datax)
ymin=min(datay)
ymax=max(datay)

print "Erzeuge Clusterzentren"
for i in range(0,k):
    x=random.uniform(xmin,xmax)
    y=random.uniform(ymin,ymax)
    cluster.append([x,y])

mue=1

for iter in range(0,iterations):
    print "Durchgang: " + str(iter)

    mue=mue*0.9 #Lehrnrate

    summe_der_distanzen=0

    print "Ordne Punkte den Zentren zu"
    map={}
    for i in range(0,k):
        map[i]=[]

    for i in range(0,p):
        x=data[i][0]
        y=data[i][1]
```

92ANHANG A. PROGRAMMCODE ZUR BESTIMMUNG DES OPTIMALEN MESSNETZES

```
# setze Distanz auf groesst moegliche
mindistance=math.sqrt(math.pow(xmax-xmin,2)+math.pow(ymax-ymin,2))
for j in range(0,k):
    xc=cluster[j][0]
    yc=cluster[j][1]
    distance=math.sqrt(math.pow(x-xc,2)+math.pow(y-yc,2))
    if distance<mindistance:
        # bessere Zuordnung gefunden, ordne den Punkt diesem Cluster zu
        mindistance=distance
        cl=j

# passe Cluster an:
xc=cluster[cl][0]
yc=cluster[cl][1]

cluster[cl][0]=xc + mue * (x-xc)
cluster[cl][1]=yc + mue * (y-yc)

map[cl].append([x,y])
    summe_der_distanzen=summe_der_distanzen+mindistance

durchschnitt=summe_der_distanzen/p
durchschnittliche_distanzen.append(durchschnitt)

print "Cluster:"

for i in range(0,k):
```

```
print i
print "Cluster-Mittelpunkt: " + str(cluster[i])
for tuple in map[i]:
    print "    " + str(tuple)

g.reset()
g("set xrange [" +str(xmin) + ":"+ str(xmax) + "]")
g("set yrange [" +str(ymin) + ":" +str(ymax) + "]")
g("set pointsize 2")

for key in map.keys():
    if len(map[key]):
        g.replot(map[key])

    else:
        cluster[key][0]=random.uniform(xmin,xmax)
        cluster[key][1]=random.uniform(ymin,ymax)

for c in cluster:
    #print c
    g.xlabel("Rechtswerte")
    g.ylabel("Hochwerte")
    g.replot([c])

g.hardcopy (filename="datei_hardcopy_"+str(iter)+".png", terminal="png")

print "Neue Clusterzentren"
```

94 ANHANG A. PROGRAMMCODE ZUR BESTIMMUNG DES OPTIMALEN MESSNETZES

```
for i in range(0,k):
    print i
    print "Cluster-Mittelpunkt: " + str(cluster[i])

#die gefundenen optimalen (in dem Sinne, dass die Summe der Distanzen minimal ist)
#werden in eine Datei geschrieben -> Darstellung in Arc View
output = open('gehlneuv_messpunktetest.txt','w')
output.write("nr\ttrw\thw\r\n")
for i in range (0,k):
    output.write("%d\t%d\t%d\r\n" % (i,round(cluster[i][0]),round(cluster[i][1])))

#Berechnung der durchschnittlichen Distanz aller Iterationsschritte
summe=0
for i in range(0,iterations):
    summe=summe+durchschnittliche_distanzen[i]
Durchschnitt=summe/iterations
print Durchschnitt

output.write(repr(Durchschnitt))
output.close()
```

Anhang B

Programmierung der Inversen-Distanz-Methode

Programmiercode in der Sprache Python unter Berücksichtigung der fünf nächsten Nachbarmesspunkte.

```
import random
import math
import Gnuplot
import copy

probandpr=[]
probandx=[]
probandy=[]
proband=[]
messpunkt_x=[]
messpunkt_y=[]
messpunkt=[]
messwert=[]
```

```

D=[] #Abstandsmatrix zwischen Messpunkt und Proband

#In diese Matrix wird jedem Probanden (gekennzeichnet ueber Pb_nr, RW und HW)
#das errechnete Ergebnis eingetragen
Ges_ergebnis=[]

g=Gnuplot.Gnuplot()

print "Matrix mit den Orten der Probanden"
input = open ( 'Probanden_choose.txt' )
print input.readline() # erste Zeile interessiert nicht"
line=input.readline().strip()
while len(line):
    data = line.split("\t")
    x=data[0]
    y=data[1]
    p=data[2]
    x=int(x)
    y=int(y)
    p=int(p)
    probandpr.append(p)
    probandx.append(x)
    probandy.append(y)
    proband.append([x,y])
    line=input.readline()

print "Matrix mit den Orten der Messpunkte und Messergebnissen"

```

```

input = open ( 'Jahresmittelwert.txt' )
print input.readline() # erste Zeile interessiert nicht"
line=input.readline().strip()
while len(line):
    x,y,nr,z,lnz = line.split("\t")
    x=int(x)
    y=int(y)
    z=float(z)
    messpunkt_x.append(x)
    messpunkt_y.append(y)
    messwert.append(z)
    messpunkt.append([x,y])
    line=input.readline()

m=len(proband) #Anzahl der Probanden
n=len(messpunkt) #Anzahl der Messpunkte

#Abstandsmatrix zwischen den Probanden und den Messpunkten wird erzeugt.
#In der Zeile j stehen die Abstände
#des Probanden j zu den Messpunkten 1 bis n
for j in range (0,m):
    Dzeile=[]
    for i in range (0,n):
        d=math.sqrt(math.pow(messpunkt_x[i]-proband_x[j],2)+
            math.pow(messpunkt_y[i]-proband_y[j],2))
        Dzeile.append(d)

```

```

        D.append(Dzeile)

neighbours=5
neighbours_list=[]

for j in range (0,m):
    neighbours_list_zeile=[]
    Abstaende=copy.copy(D[j])

    for i in range (0,neighbours):
        abstand=min(Abstaende)
        index=Abstaende.index(abstand)
        Abstaende.pop(index)
        neighbours_list_zeile.append([abstand,D[j].index(abstand)])
    neighbours_list.append(neighbours_list_zeile)

#die berechneten Werte werden in eine Datei geschrieben.
output = open('ergebnis_id5.txt','w')
output.write("pr\trw\thw\tergebnis\r\n")
for j in range (0,m):
    ergebnis_zeile=[]
    zaehler=0
    nenner=0
    for k in range (0,neighbours):
        zaehler=1/float(neighbours_list[j][k][0])*
            messwert[neighbours_list[j][k][1]]+zaehler

```

```
        nenner=1/float(neighbours_list[j][k][0])+nenner
    ergebnis=zaehler/float(nenner)
    ergebnis_zeile.append(probandpr[j])
    ergebnis_zeile.append(probandx[j])
    ergebnis_zeile.append(probandy[j])
    ergebnis_zeile.append(ergebnis)

    Ges_ergebnis.append(ergebnis_zeile)

    output.write("%d\t%d\t%d\t%f\r\n" %
        (probandpr[j],probandx[j],probandy[j],ergebnis))

output.close()
```


Anhang C

Non-Responder-Analyse

Tabelle C.1: Vergleich der in dieser Untersuchung eingeschlossenen mit den ausgeschlossenen Probanden

N=5556	In dieser Untersuchung eingeschlossene Probanden ¹ n=1572	In dieser Untersuchung ausgeschlossene Probanden ¹ n=3984
Kontakt zur Landwirtschaft***	810 (51,5%)	2321 (58,3%)
Mögliche Confounder		n (%)
Alter:		
18 – 25 Jahre	299 (19,0%)	762 (19,1%)
26 – 30 Jahre	211 (13,4%)	568 (14,3%)
31 – 35 Jahre	345 (22,0%)	840 (21,1%)
36 – 40 Jahre	436 (27,7%)	1003 (25,2%)
41 – 45 Jahre	281 (17,9%)	811 (20,4%)
Geschlecht: weiblich	778 (49,5%)	1975 (49,6%)
Rauchverhalten:***		

N=5556	In dieser Untersuchung eingeschlossene Probanden ¹	In dieser Untersuchung ausgeschlossene Probanden ¹
	n=1572	n=3984
Nie	584 (37,5%)	1751 (44,4%)
Ex-Raucher	320 (20,6%)	817 (20,7%)
derzeitiger Raucher	653 (41,9%)	1374 (34,9%)
Passivrauchexposition:		
aktuell***	757 (49,1%)	1701 (43,4%)
in der Kindheit	951 (62,8%)	2330 (60,4%)
Mehr als 12 Jahre Schulbildung**	331 (21,3%)	972 (24,7%)
Drei und mehr Geschwister	819 (53,2%)	2026 (51,7%)
Allergien bei den Eltern	479 (33,8%)	1117 (31,1%)
Zielgrößen		
nicht erkältungsbedingte giemende Atemgeräusche**	228 (14,6%)	451 (11,4%)
Allergische Rhinitis	208 (13,4%)	528 (13,4%)
Allergische Sensibilisierung gegenüber ubiquitären All- ergenen	111 (20,6%)	379 (19,2%)
	Mittelwert (95% Konfidenzintervall)[% vom Sollwert]	
Tiffeneau-Index###	98,1 (97,3 – 98,8)	99,3 (99,0 – 99,7)
Einsekundenkapazität###	99,1 (97,9 – 100,2)	103,3 (102,7 – 103,9)
Expositionsparameter	Median (Range)	
Modellierte Endotoxinkonzentration [EU/m ³]\$\$\$	1,27 (0,00 – 52,40)	0,36 (0,00 – 92,10)

N=5556	In dieser Untersuchung eingeschlossene Probanden ¹	In dieser Untersuchung ausgeschlossene Probanden ¹
	n=1572	n=3984
Stallanzahl	4 (0 – 18)	4 (0 – 20)
Wahrgenommene Geruchsbelästigung***	n (%)	
gar nicht	572 (37,0%)	1539 (39,2%)
ein wenig Geruch	641 (41,4%)	1832 (46,7%)
deutlicher Geruch	199 (12,9%)	354 (9,0%)
starker Geruch	136 (8,8%)	200 (5,1%)

¹ Probanden, die in Westdeutschland geboren sind und Angaben zu privatem oder beruflichem Kontakt zur Landwirtschaft gemacht haben

*** $p_{Chi^2} < 0,001$, ** $p_{Chi^2} < 0,01$, ### $p_{t-Test} < 0,001$, \$\$\$ $p_{Wilcoxon} < 0,001$

Anhang D

Bivariate Analyse

Tabelle D.1: Bivariate Analyse der Zusammenhänge zwischen der Stallanzahl im Umkreis von 500 m um die Wohnung der Probanden sowie die nach der Inversen-Distanz-Methode und nach dem Kriging-Verfahren interpolierten Ammoniakmissionen und den zu untersuchenden Zielgrößen für den Ortsteil A der Gemeinde 1. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft

	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft ($n = 457$)	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ($n = 421$)
Nicht erkältungsbedingte gemiddete Atemgeräusche [n(%)]		
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
1. Quartil: 0–2	45 (15,0%)	27 (13,5%)
2. Quartil: 3–4	15 (16,7%)	13 (12,6%)
3. Quartil: 5–6	4 (10,3%)	7 (10,8%)
4. Quartil: > 6	3 (12,0%)	7 (13,7%)
nach der Inversen-Distanz-Methode berechnete Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		

	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft ($n = 457$)	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ($n = 421$)
1. Quartil: 0–19,80	17 (12,1%)	18 (17,1%)
2. Quartil: 19,80–20,40	26 (15,2%)	18 (13,5%)
3. Quartil: 20,40–21,73	19 (17,0%)	14 (11,1%)
4. Quartil: > 21,73	5 (16,1%)	4 (7,3%)
nach dem Kriging–Verfahren interpolierte Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–18,56	16 (12,6%)	15 (16,3%)
2. Quartil: 18,56–19,54	21 (12,6%)	22 (15,7%)
3. Quartil: 19,54–20,87	26 (20,0%)	13 (9,7%)
4. Quartil: > 20,87	4 (13,3%)	4 (7,6%)
Allergische Rhinitis [n(%)]		
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
1. Quartil: 0–2	51 (16,9%)	29 (14,9%)
2. Quartil: 3–4	9 (9,8%)	14 (13,9%)
3. Quartil: 5–6	1 (2,6%)	8 (12,1%)
4. Quartil: > 6	2 (8,0%)	3 (6,3%)
nach der Inversen–Distanz–Methode berechnete Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–19,80	17 (12,1%)	17 (16,7%)
2. Quartil: 19,80–20,40	34 (19,9%)	21 (15,9%)
3. Quartil: 20,40–21,73	12 (10,6%)	15 (12,2%)
4. Quartil: > 21,73	0 (0,0%)	1 (1,9%)
nach dem Kriging–Verfahren interpolierte Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–18,56	14 (11,0%)	15 (16,9%)
2. Quartil: 18,56–19,54	33 (19,6%)	22 (15,9%)
3. Quartil: 19,54–20,87	16 (12,2%)	15 (11,4%)
4. Quartil: > 20,87	0 (0,0%)	2 (3,9%)

	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft ($n = 457$)	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ($n = 421$)
Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen ¹ [n(%)]		
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
1. Quartil: 0–2	25 (28,1%)	21 (28,8%)
2. Quartil: 3–4	7 (25,0%)	4 (14,3%)
3. Quartil: 5–6	7 (50,0%)	1 (3,9%)
4. Quartil: > 6	3 (25,0%)	1 (7,1%)
nach der Inversen–Distanz–Methode berechnete Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–19,80	12 (25,0%)	10 (28,6%)
2. Quartil: 19,80–20,40	16 (36,4%)	13 (27,1%)
3. Quartil: 20,40–21,73	11 (30,6%)	2 (5,0%)
4. Quartil: > 21,73	3 (20,0%)	2 (11,1%)
nach dem Kriging–Verfahren interpolierte Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–18,56	11 (28,2%)	10 (28,6%)
2. Quartil: 18,56–19,54	18 (34,6%)	11 (24,4%)
3. Quartil: 19,54–20,87	12 (30,0%)	4 (9,5%)
4. Quartil: > 20,87	1 (8,3%)	2 (10,5%)
Tiffeneau–Index als Prozent vom Sollwert ¹ [Mittelwert (Standardabweichung)]		
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
1. Quartil: 0–2	98,3 (8,1%)	96,5 (8,8%)
2. Quartil: 3–4	96,0 (8,3%)	98,3 (7,9%)
3. Quartil: 5–6	99,0 (11,4%)	95,7 (8,0%)
4. Quartil: > 6	98,3 (11,9%)	99,4 (4,9%)
nach der Inversen–Distanz–Methode berechnete Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–19,80	99,9 (7,6%)	96,7 (9,4%)
2. Quartil: 19,80–20,40	98,5 (8,1%)	97,6 (8,1%)

	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft ($n = 457$)	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ($n = 421$)
3. Quartil: 20,40–21,73	94,8 (8,8%)	96,3 (7,9%)
4. Quartil: > 21,73	98,0 (13,0%)	97,0 (7,0%)
nach dem Kriging–Verfahren interpolierte Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–18,56	99,9 (7,9%)	97,4 (9,6%)
2. Quartil: 18,56–19,54	96,5 (8,5%)	96,7 (8,1%)
3. Quartil: 19,54–20,87	99,2 (7,6%)	96,8 (7,8%)
4. Quartil: > 20,87	95,5 (14,4%)	97,0 (6,7%)
Einsekundenkapazität als Prozent vom Sollwert ¹ [Mittelwert (Standardabweichung)]		
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m		
1. Quartil: 0–2	98,6 (12,4%)	99,6 (15,1%)
2. Quartil: 3–4	96,7 (12,0%)	101,0 (13,6%)
3. Quartil: 5–6	95,2 (14,5%)	98,7 (11,3%)
4. Quartil: > 6	96,7 (14,1%)	96,9 (14,7%)
nach der Inversen–Distanz–Methode berechnete Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–19,80	100,6 (12,1%)	100,7 (15,2%)
2. Quartil: 19,80–20,40	95,7 (12,0%)	97,9 (15,6%)
3. Quartil: 20,40–21,73	96,0 (12,5%)	99,0 (12,3%)
4. Quartil: > 21,73	99,0 (15,2%)	103,8 (11,0%)
nach dem Kriging–Verfahren interpolierte Ammoniakkonzentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		
1. Quartil: 0–18,56	99,7 (10,0%)	99,9 (16,0%)
2. Quartil: 18,56–19,54	96,0 (14,2%)	98,5 (14,9%)
3. Quartil: 19,54–20,87	98,5 (11,6%)	98,5 (12,1%)
4. Quartil: > 20,87	97,2 (15,4%)	103,4 (12,5%)

¹ $n = 149$ Probanden mit Kontakt vs. $n = 149$ Probanden ohne Kontakt

Tabellenverzeichnis

2.1	Beschreibung der vier Studiengemeinden: Fläche, Einwohnerzahl, Studienteilnehmer der postalischen Fragebogenerhebung als Prozent der Einwohner sowie die Anzahl der Nutztiere	13
4.1	Übersicht über die durchschnittlichen Abstände zwischen den 30 Messorten und den Probanden stratifiziert nach Studienort	35
4.2	Anzahl der Messorte in den jeweiligen Studienorten	36
5.1	Übersicht der eingeschlossenen Probanden des Gesamtkollektivs der NiLS-Studie	48
5.2	Deskriptive Beschreibung der Studienpopulation, stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.	49
5.3	Anzahl der Messungen in den verschiedenen Messserien	52
5.4	Deskriptive Beschreibung der nach der Inversen-Distanz-Methode und nach dem Kriging-Verfahren interpolierten Ammoniakimmissionen, stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.	58
5.5	Zusammenhang definiert durch eine Varianzanalyse zwischen den verschiedenen Einflussfaktoren und der Ammoniakimmission	60
5.6	Deskriptive Beschreibung der Studienpopulation stratifiziert nach dem Untersuchungsorten	61

5.7	Schwellenwerte, definiert durch die ersten Quartile der Stallanzahl und der interpolierten Ammoniakimmissionen für Probanden des Ortsteiles A der Gemeinde 1	63
5.8	Anzahl der Probanden des Ortsteiles A der Gemeinde 1 in den einzelnen Expositionskategorien für die interpolierten Ammoniakimmissionen, stratifiziert für Kontakt zur Landwirtschaft.	65
5.9	Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für nicht erkäl- tungsbedingte giemende Atemgeräusche unter Berücksichtigung der Stallan- zahl sowie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammoniakim- missionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.	68
5.10	Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für allergische Rhi- nitis unter Berücksichtigung der Stallanzahl sowie den nach den Interpolat- ionsverfahren berechneten Ammoniakimmissionen. Stratifiziert nach Kon- takt zur Landwirtschaft.	69
5.11	Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für Sensibilisie- rung gegenüber ubiquitären Allergenen unter Berücksichtigung der Stallan- zahl sowie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammoniakim- missionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.	70
5.12	Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für den Tiffeneau- Index als Prozent vom Sollwert unter Berücksichtigung der Stallanzahl so- wie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammoniakimmis- sionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.	71
5.13	Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für die Einsekun- denkapazität als Prozent vom Sollwert unter Berücksichtigung der Stallan- zahl sowie den nach den Interpolationsverfahren berechneten Ammonia- kimmissionen. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft.	72
6.1	Vergleich der Ammoniakimmissionen mit anderen Studien	80

C.1 Vergleich der in dieser Untersuchung eingeschlossenen mit den ausgeschlossenen Probanden	101
D.1 Bivariate Analyse der Zusammenhänge zwischen der Stallanzahl im Umkreis von 500 m um die Wohnung der Probanden sowie die nach der Inversen-Distanz-Methode und nach dem Kriging-Verfahren interpolierten Ammoniakimmissionen und den zu untersuchenden Zielgrößen für den Ortsteil A der Gemeinde 1. Stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft	105

Abbildungsverzeichnis

2.1	Untersuchungsgebiet der Niedersächsischen Lungenstudie	12
2.2	Ammoniakemissionsdichten für die gesamte Tierhaltung in Deutschland [53]	20
2.3	Eigenschaft der Stationarität [67], wobei $Z(u_1)$ die Ammoniakimmission, die am Messpunkt u_1 ermittelt wurde, und $Z(u_2)$ die Ammoniakimmission, die am Messpunkt u_2 ermittelt wurde, usw. beschreiben [eigene Darstellung]	25
2.4	Typischer Verlauf eines Variogramms [67]	26
2.5	Herleitung des theoretischen Variogramms [66, 67], wobei $\gamma(h)$ das Vario- gramm und h den Abstandsvektor beschreiben.	27
4.1	Bestimmung des optimalen Messnetzes in einem der drei Untersuchungsorte	35
4.2	Passivsammler an einem der Messorte	37
4.3	Geographische Lage sowie die entsprechenden Werte der 50 Messorte . . .	40
4.4	Empirisches Variogramm der 50 Messorte	41
4.5	Flussdiagramm zur Herleitung der theoretischen Variogrammfunktion . . .	42
4.6	Interpolierte Ammoniakimmissionen (a) und die Kriging-Varianzen (b) für die Probanden des Ortsteiles A der Gemeinde 1	43

5.1	Zeitlicher Verlauf der Ammoniakimmission stratifiziert nach dem Untersuchungsort beschrieben durch die geometrischen Mittelwerte und das entsprechende 95%–Konfidenzintervall	53
5.2	Deskriptive Beschreibung der mittleren Ammoniakimmission	54
5.3	Graphische Darstellung der Kreuzvalidierung hinsichtlich der Inversen–Distanz–Methode angewendet auf die Ergebnisse der 20 Kontrollmessungen	55
5.4	Graphische Darstellung der Kreuzvalidierung hinsichtlich des Kriging–Verfahrens angewendet auf die Ergebnisse der 20 Kontrollmessungen	55
5.5	Graphische Darstellung der Leave–One–Out Kreuzvalidierung hinsichtlich der Inversen–Distanz–Methode angewendet auf die Ergebnisse der Umweltmessungen	56
5.6	Graphische Darstellung der Leave–One–Out Kreuzvalidierung hinsichtlich des Kriging–Verfahrens angewendet auf die Ergebnisse der Umweltmessungen	57
5.7	Scatter–Matrix und Übersicht über die Spearman–Korrelationskoeffizienten der verwendeten Expositionsvariablen	59
5.8	Räumliche Verteilungen der betrachteten Expositionsparametern für Probanden des Ortsteiles A in der Gemeinde 1	64

Literaturverzeichnis

- [1] J. F. Bach. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 347(12):911–20, 2002.
- [2] L. Braback, A. Hjern, and F. Rasmussen. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among swedish conscripts from farming and non-farming environments. a nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy*, 34(1):38–43, 2004.
- [3] M. N. Upton, A. McConnachie, C. McSharry, C. L. Hart, G. D. Smith, C. R. Gillis, and G. C. Watt. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the midspan family study surveys of parents and offspring. *Bmj*, 321(7253):88–92, 2000.
- [4] H. C. Williams. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol*, 17(6):385–91, 1992.
- [5] A. J. Woolcock and J. K. Peat. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp*, 206:122–34; discussion 134–9, 157–9, 1997.
- [6] E. von Mutius, S. K. Weiland, C. Fritzsche, H. Duhme, and U. Keil. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in leipzig, east germany. *Lancet*, 351(9106):862–6, 1998.
- [7] C. Braun-Fahrländer, M. Gassner, L. Grize, U. Neu, F. H. Sennhauser, H. S. Varonier, J. C. Vuille, and B. Wuthrich. Prevalence of hay fever and allergic sensitization

- in farmer's children and their peers living in the same rural community. scarpol team. swiss study on childhood allergy and respiratory symptoms with respect to air pollution. *Clin Exp Allergy*, 29(1):28–34, 1999.
- [8] P. Ernst and Y. Cormier. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(5):1563–6, 2000.
- [9] M. Gassner-Bachmann and B. Wuthrich. Bauernkinder leiden selten an Heuschnupfen und Asthma. *Dtsch Med Wochenschr*, 125(31-32):924–31, 2000.
- [10] B. Klintberg, N. Berglund, G. Lilja, M. Wickman, and M. van Hage-Hamsten. Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from sweden. *Eur Respir J*, 17(6):1151–7, 2001.
- [11] J. Riedler, W. Eder, G. Oberfeld, and M. Schreuer. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy*, 30(2):194–200, 2000.
- [12] O. S. Von Ehrenstein, E. Von Mutius, S. Illi, L. Baumann, O. Bohm, and R. von Kries. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy*, 30(2):187–93, 2000.
- [13] J. Hartung. Art und Umfang der von Nutztierställen ausgehenden Luftverunreinigungen. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 105(6):213–6, 1998.
- [14] J. Seedorf, J. Hartung, M. Schröder, K.H. Linkert, V.H. Phillips, M.R. Holden, R.W. Sneath, J.L. Short, R.P. White, S. Pedersen, H. Takai, J.O. Johnsen, J.H.M. Metz, P.W.G. Groot Koerkamp, G.H. Uenk, and C.M. Wathes. Concentrations and emissions of airborne endotoxins and microorganisms in livestock buildings in northern europe. *J. agric. Engng Res.*, 70, 97–109, 1998.

- [15] S. R. Kirkhorn and V. F. Garry. Agricultural lung diseases. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 4:705–12, 2000.
- [16] E. Melbostad, W. Eduard, and P. Magnus. Chronic bronchitis in farmers. *Scand J Work Environ Health*, 23(4):271–80, 1997.
- [17] E. Monso, R. Magarolas, I. Badorrey, K. Radon, D. Nowak, and J. Morera. Occupational asthma in greenhouse flower and ornamental plant growers. *Am J Respir Crit Care Med*, 165(7):954–60, 2002.
- [18] K. Radon, A. Schottky, S. Garz, F. Koops, D. Szadkowski, D. Nowak, and C. Luczynska. Distribution of dust-mite allergens (lep d 2, der p 1, der f 1, der 2) in pig-farming environments and sensitization of the respective farmers. *Allergy*, 55(3):219–25, 2000.
- [19] M. Schenker. Exposures and health effects from inorganic agricultural dusts. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 4:661–4, 2000.
- [20] P. F. Vogelzang, J. W. van der Gulden, L. Preller, M. J. Tielen, C. P. van Schayck, and H. Folgering. Bronchial hyperresponsiveness and exposure in pig farmers. *Int Arch Occup Environ Health*, 70(5):327–33, 1997.
- [21] K. Radon, A. Schulze, V. Ehrenstein, R. T. van Strien, G Praml, and D. Nowak. Environmental exposure to confined animal feeding operations and respiratory health of neighbouring residents. *Epidemiology*, 18(3):300–308, 2007.
- [22] A. Schulze, R. van Strien, V. Ehrenstein, R. Schierl, H. Küchenhoff, and K. Radon. Ambient endotoxin level in an area with intensive livestock production. *Ann Agric Environ Med*, 13(1):87–91, 2006.
- [23] P. Dalton. Upper airway irritation, odor perception and health risk due to airborne chemicals. *Toxicol Lett*, 140-141:239–48, 2003.

- [24] S. Nimmermark. Odour influence on well-being and health with specific focus on animal production emissions. *Ann Agric Environ Med*, 11(2):163–73, 2004.
- [25] K. Radon, A. Peters, G. Praml, V. Ehrenstein, A. Schulze, O. Hehl, and D. Nowak. Livestock odours and quality of life of neighbouring residents. *Ann Agric Environ Med*, 11(1):59–62, 2004.
- [26] R. C. Avery, S. Wing, S. W. Marshall, and S. S. Schiffman. Odor from industrial hog farming operations and mucosal immune function in neighbors. *Arch Environ Health*, 59(2):101–8, 2004.
- [27] J. A. Merchant, A. M. Stromquist, K. M. Kelly, C. Zwerling, S. J. Reynolds, and L. F. Burmeister. Chronic disease and injury in an agricultural county: The keokuk county rural health cohort study. *J Rural Health*, 18(4):521–35, 2002.
- [28] M. C. Mirabelli, S. Wing, S. W. Marshall, and T. C. Wilcosky. Asthma symptoms among adolescents who attend public schools that are located near confined swine feeding operations. *Pediatrics*, 118(1):e66–75, 2006.
- [29] S. T. Sigurdarson and J. N. Kline. School proximity to concentrated animal feeding operations and prevalence of asthma in students. *Chest*, 129(6):1486–91, 2006.
- [30] K. M. Thu. Public health concerns for neighbors of large-scale swine production operations. *J Agric Saf Health*, 8(2):175–84, 2002.
- [31] S. Wing and S. Wolf. Intensive livestock operations, health, and quality of life among eastern north carolina residents. *Environ Health Perspect*, 108(3):233–8, 2000.
- [32] K. Radon, A. Schulze, R. Strien, V. Ehrenstein, G. Praml, and D. Nowak. Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens. *Pneumologie*, 59(12):897–900, 2005.

- [33] D. Nowak, J. Heinrich, R. Jörres, G. Wassmer, J. Berger, E. Beck, S. Boczor, M. Claussen, H. E. Wichmann, and H. Magnussen. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east germany. *Eur Respir J*, 9(12):2541–52, 1996.
- [34] J. Riedler, C. Braun-Fahrländer, W. Eder, M. Schreuer, M. Waser, S. Maisch, D. Carr, R. Schierl, D. Nowak, and E. von Mutius. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*, 358(9288):1129–33, 2001.
- [35] G. Praml, E. Scharrer, D. de la Motte, D. Nowak, G. Scheuch, K. Sommerer, and K. Radon. The physical and biological doses of methacholine are different for mefar mb3 and jaeger aps sidestream nebulizers. *Chest*, 128(5):3585–9, 2005.
- [36] American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(3):1107–36, 1995.
- [37] K. Radon, B. Danuser, M. Iversen, R. Jörres, E. Monso, U. Opravil, C. Weber, K. J. Donham, and D. Nowak. Respiratory symptoms in european animal farmers. *Eur Respir J*, 17(4):747–54, 2001.
- [38] R. T. van Strien, R. Engel, O. Holst, A. Bufe, W. Eder, M. Waser, C. Braun-Fahrländer, J. Riedler, D. Nowak, and E. von Mutius. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of n-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol*, 113(5):860–7, 2004.
- [39] C. Braun-Fahrländer. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: Evaluating developments since april 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 3(5):325–9, 2003.

- [40] K. Radon, V. Ehrenstein, G. Praml, and D. Nowak. Childhood visits to animal buildings and atopic diseases in adulthood: an age-dependent relationship. *Am J Ind Med*, 46(4):349–56, 2004.
- [41] J. Heinrich, B. Hoelscher, C. Frye, I. Meyer, M. Wjst, and H. E. Wichmann. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in eastern germany. *Eur Respir J*, 19(6):1040–6, 2002.
- [42] W. Eder, W. Klimecki, L. Yu, E. von Mutius, J. Riedler, C. Braun-Fahrländer, D. Nowak, and F. D. Martinez. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of european farmers. *J Allergy Clin Immunol*, 113(3):482–8, 2004.
- [43] S. M. Kennedy, N. Le Moual, D. Choudat, and F. Kauffmann. Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (egea). *Occup Environ Med*, 57(9):635–41, 2000.
- [44] M. Kogevinas, J. M. Anto, J. Sunyer, A. Tobias, H. Kromhout, and P. Burney. Occupational asthma in europe and other industrialised areas: a population-based study. european community respiratory health survey study group. *Lancet*, 353(9166):1750–4, 1999.
- [45] K. Radon, C. Weber, M. Iversen, B. Danuser, S. Pedersen, and D. Nowak. Exposure assessment and lung function in pig and poultry farmers. *Occup Environ Med*, 58(6):405–10, 2001.
- [46] D. Cole, L. Todd, and S. Wing. Concentrated swine feeding operations and public health: a review of occupational and community health effects. *Environ Health Perspect*, 108(8):685–99, 2000.

- [47] Jr. Ahlborg, G. A. Validity of exposure data obtained by questionnaire. two examples from occupational reproductive studies. *Scand J Work Environ Health*, 16(4):284–8, 1990.
- [48] W. E. Kaye, H. I. Hall, and J. A. Lybarger. Recall bias in disease status associated with perceived exposure to hazardous substances. *Ann Epidemiol*, 4(5):393–7, 1994.
- [49] M. Vrijheid, I. Deltour, D. Krewski, M. Sanchez, and E. Cardis. The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 16(4):371–84, 2006.
- [50] N. C. Smeeton, R. J. Rona, M. Oyarzun, and P. V. Diaz. Agreement between responses to a standardized asthma questionnaire and a questionnaire following a demonstration of asthma symptoms in adults. *Am J Epidemiol*, 163(4):384–91, 2006.
- [51] J. Hartung. Emission und Kontrolle von Gasen und Geruchsstoffen aus Ställen und Dunglagern. *Zentralbl Hyg Umweltmed*, 192(5):389–418, 1992.
- [52] H. Döhler, U. Dämmgen, B. Eurich Menden, B. Osterburg, M. Lüttich, W. Berg, A. Bergschmiedt, and R. Brunsch. Anpassung der deutschen Methodik zur rechnerischen Emissionsermittlung an internationale Richtlinien sowie Erfassung und Prognose der Ammoniak-Emissionen der deutschen Landwirtschaft und Szenarien zu deren Minderung bis zum Jahre 2010. *UBA-Texte*, 05/02, 2002.
- [53] H. Döhler, B. Eurich Menden, U. Dämmgen, B. Osterburg, M. Lüttich, A. Bergschmied, W. Berg, and R. Brunsch. Räumliche Verteilung der Ammoniakemission aus der Tierhaltung. *Umweltbundesamt Berlin*, 2002.
- [54] E. Monso, E. Riu, K. Radon, R. Magarolas, B. Danuser, M. Iversen, J. Morera, and D. Nowak. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking animal farmers working inside confinement buildings. *Am J Ind Med*, 46(4):357–62, 2004.

- [55] D. Nowak. Die wirkung von stallluftbestandteilen, insbesondere in schweineeställen, aus arbeitsmedizinischer sicht. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*, 105(6):225–34, 1998.
- [56] H.-J. Moriske, M. Schöndube, G. Menk, and B. Seifert. Erfassung von NO₂-Konzentrationen in der Außenluft mittels Passivsammlern nach Palms. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft*, 56:129–32, 1996.
- [57] E. D. Palmes and C. Tomczyk. Personal sampler for NO_x. *Am Ind Hyg Assoc J*, 40(7):588–91, 1979.
- [58] M. Kirchner, S. Braeutigam, M. Ferm, M. Haas, M. Hangartner, P. Hofschreuder, A. Kasper-Giebl, H. Römmelt, J. Striedner, W. Terzer, L. Thöni, H. Werner, and R. Zimmerling. Field intercomparison of diffusive samplers for measuring ammonia. *J Environ Monit*, 1(3):259–65, 1999.
- [59] R van Aalst, L Edwards, T Pulles, E de Saeger, M Tombrou, and D Tonnesen. *Guidance Report on Supplementary Assessment under EC Air Quality Directives*. April 1997.
- [60] J. R. Nuckols, M. H. Ward, and L. Jarup. Using geographic information systems for exposure assessment in environmental epidemiology studies. *Environ Health Perspect*, 112(9):1007–15, 2004.
- [61] M. F. Vine, D. Degnan, and C. Hanchette. Geographic information systems: their use in environmental epidemiologic research. *Environ Health Perspect*, 105(6):598–605, 1997.
- [62] H. Brody, M. R. Rip, P. Vinten-Johansen, N. Paneth, and S. Rachman. Map-making and myth-making in broad street: the london cholera epidemic, 1854. *Lancet*, 356(9223):64–8, 2000.

- [63] K. S. McLeod. Our sense of snow: the myth of john snow in medical geography. *Soc Sci Med*, 50(7-8):923–35, 2000.
- [64] K. C. Clarke, S. L. McLafferty, and B. J. Tempalski. On epidemiology and geographic information systems: a review and discussion of future directions. *Emerg Infect Dis*, 2(2):85–92, 1996.
- [65] P. J. Diggle, J. A. Tawn, and R. A. Moyeed. Model-based geostatistics. *Appl. Stat.*, 47:299–326, 1998.
- [66] S. L. Henshaw, F. C. Curriero, T. M. Shields, G. E. Glass, P. T. Strickland, and P. N. Breyse. Geostatistics and GIS: tools for characterizing environmental contamination. *J Med Syst*, 28(4):335–48, 2004.
- [67] N. A.C. Cressie. *Statistics for Spatial Data*. John Wiley & Sons Inc, New York, 1999.
- [68] S. A. Hwang, E. F. Fitzgerald, M. Cayo, B. Z. Yang, A. Tarbell, and A. Jacobs. Assessing environmental exposure to PCBs among Mohawks at Akwesasne through the use of geostatistical methods. *Environ Res*, 80(2 Pt 2):S189–S199, 1999.
- [69] T Rothe. *Lungenfunktion: Leicht gemacht*. Druck + Verlagsgesellschaft Südwest mbH, Karlsruhe, 2004.
- [70] P.H. Quanjer, G.J. Tammeling, J.E. Cotes, O.F. Pedersen, R. Peslin, and J.C. Yernault. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*, 16:5–40, 1987.
- [71] C. Borgelt, F. Klawonn, R. Kruse, and D Nauck. *Neuro-Fuzzy-Systeme*. Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft/GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden, 2003.
- [72] P. J. Ribeiro, O. F. Christensen, and P. J. Diggle. GeoR: a package from geostatistical analysis. *R-News*, 1(2):15–8, 2001.

- [73] E. Buijsman, J.M.M. Aben, B.G. Van Elzakker, and M.G. Mennen. An Automatic Atmospheric Ammonia Network in the Netherlands Set-up and Results. *Atmospheric Environment*, 32:1913–1922, 1998.
- [74] L. Thöni, P. Brang, S. Braun, E. Seitler, and B. Rihm. Ammonia monitoring in Switzerland with passive samplers: patterns, determinants and comparison with modelled concentrations. *Environ Monit Assess*, 98(1-3):93–107, 2004.
- [75] M.J. Nieuwenhuijsen. *Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1 edition, 2003.
- [76] M Brauer, E Nethery, and J Marshall. Measurement and modeling approaches to assess exposures for studies of reproductive outcomes: Examples from the Border Air Quality Study. *Abstract Book of International Workshop on Air Pollution and Human Reproduction*, 9 March 2007.
- [77] M. Brauer, G. Hoek, P. Van Vliet, K. Meliefste, P. H. Fischer, A. Wijga, L. P. Koopman, H. J. Neijens, J. Gerritsen, M. Kerkhof, J. Heinrich, T. Bellander, and B. Brunekreef. Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(8):1092–8, 2002.
- [78] D. J. Briggs, S. Collins, P. Elliott, P. Fischer, S. Kingham, E. Lebret, K Pryl, H van Reeuwijk, K. Smallbone, and A. van der Veen. Mapping urban air pollution using gis: a regression-based approach. *Int J Geographical Information Science*, 11(7):699–718, 1997.
- [79] R. J. Carroll, D Ruppert, and L. A. Stefanski. *Measurement error in nonlinear models*. Chapman & Hall/CRC, 1995.
- [80] I.M. Heid. *Measurement error in exposure assessment: An error model and its impact on studies of lung cancer and residential radon exposure in*

- Germany.* Phd-thesis, Ludwig-Maximilians-University, Munich, edoc.ub.uni-muenchen.de/archive/00000522/, 2002.
- [81] I. M. Heid, H. Küchenhoff, J. Miles, L. Kreienbrock, and H. E. Wichmann. Two dimensions of measurement error: classical and berkson error in residential radon exposure assessment. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 14(5):365–77, 2004.
- [82] I. M. Heid, H. Küchenhoff, J. Wellmann, M. Gerken, L. Kreienbrock, and H. E. Wichmann. On the potential of measurement error to induce differential bias on odds ratio estimates: an example from radon epidemiology. *Stat Med*, 21(21):3261–78, 2002.
- [83] K.J. Rothman and S. Greenland. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 15 January 1998.
- [84] B. Filipiak, J. Heinrich, T. Schäfer, J. Ring, and H. E. Wichmann. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern germany—results from the monica/kora study augsburg. *Clin Exp Allergy*, 31(12):1829–38, 2001.
- [85] K. Radon, S. Garz, A. Riess, F. Koops, E. Monso, C. Weber, B. Danuser, M. Iversen, U. Opravil, K. Donham, J. Hartung, S. Pedersen, and D. Nowak. Atemwegs- und Lungenerkrankungen in der europäischen Landwirtschaft - Teil 2: Ergebnisse der europäischen Landwirtschaftsstudie. *Pneumologie*, 57(9):510–7, 2003.
- [86] M.C. Mirabelli, S. Wing, S.W. Marshall, and T C. Wilcosky. Race, poverty, and potential exposure of middle-school students to air emissions from confined swine feeding operations. *Environ Health Perspect*, 114(4):591–6, 2006.
- [87] G. A. do Pico. Lung (agricultural/rural). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 114(2):212–6, 1996.

- [88] K. Donham, P. Haglund, Y. Peterson, R. Rylander, and L. Belin. Environmental and health studies of farm workers in swedish swine confinement buildings. *Br J Ind Med*, 46(1):31–7, 1989.
- [89] D. Fishwick, N. Pearce, W. D’Souza, S. Lewis, I. Town, R. Armstrong, M. Kogevinas, and J. Crane. Occupational asthma in new zealanders: a population based study. *Occup Environ Med*, 54(5):301–6, 1997.
- [90] K. Radon, E. Monso, C. Weber, B. Danuser, M. Iversen, U. Opravil, K. Donham, J. Hartung, S. Pedersen, S. Garz, D. Blainey, U. Rabe, and D. Nowak. Prevalence and risk factors for airway diseases in farmers—summary of results of the european farmers’ project. *Ann Agric Environ Med*, 9(2):207–13, 2002.
- [91] P. F. Vogelzang, J. W. van der Gulden, H. Folgering, and C. P. van Schayck. Longitudinal changes in lung function associated with aspects of swine-confinement exposure. *J Occup Environ Med*, 40(12):1048–52, 1998.
- [92] P. F. Vogelzang, J. W. van der Gulden, L. Preller, D. Heederik, M. J. Tielen, and C. P. van Schayck. Respiratory morbidity in relationship to farm characteristics in swine confinement work: possible preventive measures. *Am J Ind Med*, 30(2):212–8, 1996.
- [93] T. L. Petty. Definition, epidemiology, course, and prognosis of copd. *Clin Cornerstone*, 5(1):1–10, 2003.
- [94] K. Radon and D. Nowak. Atemwegs- und Lungenerkrankungen in der europäischen Landwirtschaft. Teil 1: Literaturübersicht. *Pneumologie*, 57(8):444–8, 2003.

Anhang E

Danksagung

Frau Prof. Dr. Katja Radon, MSc danke ich für die Überlassung des Themas und für ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Herrn Prof. Dr. Helmut Küchenhoff danke ich für die engagierte Hilfe und statistische Beratung. Beide haben dazu beigetragen, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Auch möchte ich Herrn Dipl. Chem. Horst Römmelt für seine hilfreichen Kommentare und natürlich für seine engagierten Analysen der Passivsammler danken.

Mein besonderer Dank gilt Heiko Böckmann und Maik Rolf-Wittlake für ihre hilfreiche Unterstützung bei den Umweltmessungen vor Ort in Niedersachsen, sowie allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Hendrik Muhs danke ich für seine Ideen und seine ständige Unterstützung!

Anhang F

Lebenslauf

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

Name:	Anja Schulze
Geburtstag:	26. August 1979
Geburtsort:	Salzwedel, Deutschland

BERUFLICHE ERFAHRUNG

August 2003 – Dezember 2006	Wissenschaftliche Mitarbeiterin / Doktorandin
sowie seit April 2007:	Arbeitsgruppe für Arbeits- und Umweltepidemiologie & NetTeaching; Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität, München

- Januar 2007 – März 2007: Forschungsdoktorand
Arnold School of Public Health
Department of Epidemiology and Biostatistics,
University of South Carolina
Kurzzeitstipendium des Deutschen Akademischen
Austauschdienstes
- Oktober 2001 – Februar 2003 Hilfswissenschaftliche Mitarbeiterin
Institut für Mathematische Stochastik,
Otto von Guericke – Universität, Magdeburg

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

- Seit August 2003 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und
Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität,
München,
Doktorand zum Erwerb des Doktorgrades der
Humanbiologie
- September 1998 – Juli 2003: Otto von Guericke – Universität, Magdeburg
Diplom der Wirtschaftsmathematik

PUBLIKATIONEN – Artikel in Fachzeitschriften

A. Schulze, R.T. van Strien, G. Praml, G. Magnussen, J. Heinrich, D. Nowak und K. Radon: *Underdiagnosis of asthma among bronchial hyperreactive adults growing up on a farm – a cross-sectional study among rural adults*. European Respiratory Journal. 2007.

K. Radon, **A. Schulze**, V. Ehrenstein, R.T. van Strien, G. Praml und D. Nowak: *Environmental exposure to confined animal feeding operations and respiratory health of neighbouring residents*. Epidemiology. 2007.

K. Radon und **A. Schulze**: *Adult obesity, farm childhood, and their effect on allergic sensitization*. J Allergy Clin Immunol. 2006.

A. Schulze, R.T. van Strien, V. Ehrenstein, R. Schierl, H. Küchenhoff und K. Radon: *Ambient endotoxin level in an area with intensive livestock production*. Ann Agric Environ Med. 2006.

K. Radon, **A. Schulze** und D. Nowak: *Inverse association between farm animal contact and respiratory allergies in adulthood: Protection underreporting, or selection?* Allergy. 2006.

K. Radon, H. Spiegel, N. Meyer, J. Klein, J. Brix, A. Wiedenhofer, H. Eder, G. Praml, **A. Schulze**, V. Ehrenstein, R. von Kries und D. Nowak: *Personal dosimetry of exposure to mobile telephone base stations? An epidemiologic feasibility study comparing the Maschek dosimeter prototype and the Antennessa SP-090 system*. Bioelectromagnetics. 2006.

K. Radon, **A. Schulze**, R.T. van Strien, V. Ehrenstein, G. Praml und D. Nowak: *Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens*. Pneumologie. 2005.

K. Radon, A. Peters, G. Praml, V. Ehrenstein, **A. Schulze**, O. Hehl und D. Nowak: *Livestock odours and quality of life of neighbouring residents*. Ann Agric Environ Med. 2004.

Präsentationen auf nationalen und internationalen Kongressen

A. Schulze, K. Radon und D. Nowak: *Inverse association between farm animal contact and respiratory allergies in adulthood: Protection, underreporting or selection?* European Research Society Congress in München, mündlicher Vortrag, 2006.

A. Schulze, C. Janßen, G. Praml, D. Nowak und K. Radon: *Does farm contact during childhood protect against occupational asthma and allergies?* 2nd North American Congress of Epidemiology, Seattle, mündlicher Vortrag, 2006.

A. Schulze, K. Radon, R.T. van Strien, V. Ehrenstein, G. Praml und D. Nowak: *Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens – Niedersächsische Lungenstudie NiLS*. Gemeinsame Jahrestagung der GMDS und DAE, Freiburg, mündlicher Vortrag, 2005.

A. Schulze, R.T. van Strien, R. Schierl, V. Ehrenstein, G. Praml, D. Nowak und K. Radon: *Endotoxinmessungen für das NiLS-Projekt*. Gemeinsame Jahrestagung der GMDS und DAE, Freiburg, mündlicher Vortrag, 2005.

A. Schulze, R.T. van Strien, G. Praml, J. Heinrich, D. Nowak und K. Radon: *Asthma, sensitization and airway responsiveness in German adults; the influence of a farm childhood*. World Allergy Congress, München, Poster Präsentation, 2005.