

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin,

Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dennis Nowak



**Altersbedingte Veränderungen von
Laborparametern in einer gesunden und ärztlich
überwachten Population**

-

**Längsschnittstudie mit Helikopterpiloten im Ret-
tungsdienst**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Franziska Förderreuther

aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter: *Prof. Dr. phil. Britta Herbig*

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Vogeser
PD Dr. Markus Pfirrmann
Prof. Dr. Frank Christ

Dekan: *Prof. Dr. med. Thomas Gudermann*

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1. Einleitung	1
1.1 Untersuchungsablauf in der Labormedizin mit speziellen Fehlerquellen	1
1.2 Postanalytische Interpretation von Laborergebnissen anhand von Referenzwerten	3
1.3 Das Referenzwertkonzept	4
1.4 Individuelle Einflussfaktoren in der Labormedizin und hieran angepasste Referenzwerte.....	5
1.5 Physiologische Veränderungen im Alter und entsprechende Auswirkung auf Laborparameter	8
2. Zielsetzung	11
3. Material und Methoden.....	12
3.1 Herkunft der Daten: Age60 Studie	12
3.2 Untersuchte Laborparameter	15
3.2.1 Rotes Blutbild: Hämoglobin und Erythrozytenindices	15
3.2.2 Klinische Chemie: AST, ALT, Kreatinin und Cholesterin	16
3.3 Methodik.....	18
3.3.1 Datenvorbereitung.....	18
3.3.2 Deskriptive Statistik	20
3.3.3 Analytische Statistik.....	20
3.4 Verwendete Referenzbereiche aus der Literatur	22
4. Ergebnisse	24
4.1 Beschreibung der Stichprobe	24
4.2 Beschreibung der Laborparameter	27

4.2.1	Parameter im Querschnitt	27
4.2.2	Parameter im Längsschnitt	29
4.3	Einfluss des Alters auf die Parameter: Analysen im Querschnitt	31
4.3.1	Vergleich der Laborparameter mit Referenzbereichen aus der Literatur.....	31
4.3.2	Regionseffekte des Vergleichs der Laborparameter mit Referenzbereichen aus der Literatur.....	39
4.4	Einfluss des Alters auf die Parameter: Analysen im Längsschnitt	44
4.4.1	Altersabhängige Veränderungen der Laborparameter.....	44
4.4.2	Altersabhängige Veränderungen mit Effekt der Regionszugehörigkeit.....	48
5.	Diskussion.....	52
5.1	Abweichung von Referenzbereichen und Altersveränderlichkeit der Parameter.....	52
5.2	Weitere Einflüsse auf die Parameter: Region, Rauchen, BMI, Gesundheit.....	56
5.3	Methoden und Limitationen	58
5.4	Fazit und Ausblick.....	60
	Literaturverzeichnis.....	62
	Anhang	70
	Danksagung.....	74
	Affidavit.....	75

Zusammenfassung

Laboruntersuchungen sind ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik, Therapie und Prävention von Krankheiten in der Medizin. Bei der Interpretation von Laborergebnissen spielen Referenzwerte eine entscheidende Rolle. Falls Laborparameter durch bestimmte systematische Faktoren beeinflusst werden, müssen diese bei der Erstellung von Referenzwerten beachtet werden. Als individueller Einflussfaktor wirkt unter anderem das Alter auf verschiedene Laborparameter ein.

Für die Studie wurden acht Laborwerte von Helikopterpiloten im Rettungsdienst retrospektiv auf Veränderungen im Längsschnitt untersucht. Ziel der Arbeit war, zu überprüfen, ob und wie sich diese Werte mit dem Alter verändern. Außerdem wurde im transversalen Vergleich mit Referenzwerten aus der Literatur überprüft, inwieweit Werte einer als überdurchschnittlich gesund anzusehenden Stichprobe von publizierten Referenzbereichen abweichen. Hierfür wurden retrospektiv flugmedizinische Untersuchungsdaten aus dem Age60 Projekt der Arbeitsgruppe AMPA (Angewandte Medizin und Psychologie in der Arbeit) des LMU Klinikums ausgewertet. Die Teilnehmer waren aktiv im Rettungsdienst tätige männliche Helikopterpiloten aus Ost- und Westeuropa im Alter von 26 bis 63 Jahren. Von 157 für die Studie in Frage kommenden Piloten nahmen 66 an der Studie teil. Insgesamt analysiert wurden acht Laborparameter erhoben zu 977 Untersuchungszeitpunkten über zehn Jahre im Quer- und Längsschnitt.

Im Vergleich der Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen mit bestehenden Referenzwerten gab es zum Teil erhebliche Unterschiede in der Kompatibilität. Je nach Parameter waren einzelne Quellenangaben oder einzelne Altersgruppen besonders von Abweichungen betroffen. Bei den Parametern ALT und Cholesterin lag im Schnitt jeder fünfte Mittelwert außerhalb der verglichenen Referenzbereiche. Bei den Parameter Hämoglobin, MCH und AST waren die Abweichungen von Referenzbereichen bestimmter Quellen ausgeprägter, besonders von zwei Lehrbüchern des englischsprachigen Raums. Weitere Abweichungen fanden sich im anschließend durchgeführten Vergleich der Werte aufgeteilt nach Region. Für den Längsschnitt wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen durchgeführt. Außer für das Kreatinin wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Effekt des Zeitverlaufs festgestellt.

Die Studie verdeutlicht die Relevanz, Referenzbereiche kontinuierlich an veränderte Einflussfaktoren anzupassen, um ihrer Bedeutung bei der Interpretation von laborchemischen Parametern gerecht zu werden. Dass sieben der acht untersuchten Parameter im Längsschnitt einen

stabilen Verlauf über den untersuchten Zeitraum haben, zeigt dass sich physiologisches Altern nicht statistisch signifikant auf den Wert der untersuchten Parameter auswirkt.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Untersuchungsablauf in der Laboratoriumsmedizin</i>	2
<i>Abbildung 2: Ebenen der Interpretation von Messergebnissen</i>	3
<i>Abbildung 3: Einflussfaktoren auf das Messergebnis</i>	6
<i>Abbildung 4: Rücklaufquote der Studienteilnehmer</i>	13
<i>Abbildung 5: Alter zum Untersuchungszeitpunkt</i>	25
<i>Abbildung 6: Balkendiagramm: Verteilung der HEMS Organisationen nach Häufigkeit</i>	26
<i>Abbildung 7: Graphische Darstellung der Kreatininverläufe über die Zeit</i>	46
<i>Abbildung 8: Graphen der Verläufe der Parameter über die Zeit</i>	47
<i>Abbildung 9: Graphen der Verläufe der Parameter über die Zeit, getrennt nach Region</i>	50

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Mögliche Fehler in den verschiedenen Phasen der Labordiagnostik</i>	2
<i>Tabelle 2: Veränderungen von Laborparametern unter Einfluss des Alters</i>	8
<i>Tabelle 3: Einteilung in Altersgruppentypen</i>	19
<i>Tabelle 4: Anzahl N der gültigen Mittelwerte der Parameter pro Follow-up Zeitraum</i>	20
<i>Tabelle 5: Für den Referenzbereichsvergleich verwendete Referenzbereiche aus der Literatur</i>	23
<i>Tabelle 6: Charakteristika des Teilnehmerkollektivs</i>	24
<i>Tabelle 7: BMI nach Altersgruppen und insgesamt</i>	26
<i>Tabelle 8: Medikamentengruppe und Wirkstoffe sowie Anzahl der Nennung der von den Piloten eingenenommenen Medikamente</i>	27
<i>Tabelle 9: Deskriptive Daten der Parameter im Querschnitt insgesamt und nach Altersgruppen</i>	28
<i>Tabelle 10: Kenngrößen der Parameter der Piloten, getrennt nach Region</i>	29
<i>Tabelle 11: Mittelwerte der Parameter des Datensatzes mit Anzahl und Standardabweichung nach Follow-up Zeitraum</i>	30
<i>Tabelle 12: Mittelwerte der Parameter der Zwei-Jahres-Intervalle nach Imputation fehlender Werte aus Tabelle 11, mit Anzahl und Standardabweichung</i>	30
<i>Tabelle 13: Anzahl der Laborwerte innerhalb und außerhalb der verglichenen Referenzbereiche nach Altersgruppen, in Prozent</i>	32
<i>Tabelle 14: Signifikanzen der t-Tests der Vergleiche der Mittelwerte der Parameter nach Altersgruppen mit Referenzbereichen der Literatur</i>	34
<i>Tabelle 15: Anzahl N, Mittelwert M, Standardabweichung SD, der Werte der unter- und über 45-Jährigen, T- Werte mit Freiheitsgraden df und p-Wert der Parameter des Blutbilds: Hämoglobin, MCV, MCH, MCHC.</i>	37
<i>Tabelle 16: Jeweils Anzahl N, Mittelwert M, Standardabweichung SD, der Werte der unter- und über 50- Jährigen, T-Werte mit Freiheitsgraden df und p-Wert sowie mittlere Differenz mit 95 %- Konfidenzintervall der Mittelwertvergleiche</i>	38
<i>Tabelle 17: Anzahl der Laborwerte der Region Ost innerhalb und außerhalb der verglichenen Referenzbereiche nach Altersgruppen, in Prozent</i>	40
<i>Tabelle 18: Anzahl der Laborwerte der Region West innerhalb und außerhalb der verglichenen Referenzbereiche nach Altersgruppen, in Prozent</i>	42
<i>Tabelle 19: Follow-up Zeitraum für die Messzeitpunkte</i>	44
<i>Tabelle 20: Altersabhängige Veränderungen der Laborparameter</i>	45
<i>Tabelle 21: F und p der multivariaten Tests der messwiederholten Anova mit Region als Zwischensubjektfaktor</i>	49
<i>Tabelle 22: Ergebnisse der Bonferroni korrigierten post-hoc Tests für den Parameter Kreatinin</i>	51
<i>Tabelle 23: Signifikanzen der t-Tests der Vergleiche der Mittelwerte der Parameter der Region Ost nach Altersgruppen mit Referenzbereichen der Literatur</i>	70
<i>Tabelle 24: Signifikanzen der t-Tests der Vergleiche der Mittelwerte der Parameter der Region West nach Altersgruppen mit Referenzbereichen der Literatur</i>	72

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CREAT	Kreatinin
EASA	European Union Aviation Safety Agency
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HEMS	Helicopter Emergency Medical Services
HGB	Hämoglobin
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
JAA	Joint Aviation Authorities
MCH	Mittleres Zellhämoglobin
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
TC	Gesamtcholesterin

1. Einleitung

Laboruntersuchungen spielen in der Medizin eine bedeutende Rolle. Bis zu 70 % der klinischen Entscheidungen von Ärzten im Krankenhaus werden auf Basis von Laborergebnissen getroffen (Forsman, 1996). Über 7 Milliarden Euro geben die gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland jährlich für laborärztliche Leistungen zur Prävention, Diagnose und Therapiekontrolle von Erkrankungen aus (*Gesundheitsausgabenrechnung*, 2020). Der diagnostische Prozess biologischer Materialien wie Blutproben bietet vielfältige Fehlerquellen. Diese Fehler haben zum Teil gravierende Auswirkungen auf die Behandlung der Patienten, die Arbeit des medizinischen Personals sowie die Wirtschaftlichkeit des solidarischen Gesundheitssystems. Eine entscheidende Stellung nimmt die Interpretation des Laborbefundes ein, für die Referenzbereiche zur Einordnung unerlässlich sind. Referenzbereiche müssen individuelle Einflussfaktoren, die auf den Analyten wirken, berücksichtigen. Sie müssen sich verändernde Lebensstilfaktoren, den demografischen Wandel und Migrationsbewegungen abbilden und daher kontinuierlich überprüft und angepasst werden. Als wichtigster biologischer Einflussfaktor auf den Laborparameter ist neben Erbfaktoren und Geschlecht das Alter bekannt (Kohse, 2019). Diese Arbeit analysiert acht im klinischen Alltag häufig bestimmte hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter auf Veränderungen im mittleren und höheren Erwachsenenalter sowie deren Übereinstimmung mit bestehenden Referenzwerten. Hierfür wurden aktiv im Rettungsdienst tätige männliche Helikopterpiloten aus Ost- und Westeuropa als überdurchschnittlich gesunde und ärztlich überwachte Kohorte gewählt.

Die Einleitung gibt einen kurzen Überblick über den Untersuchungsablauf in der Labormedizin, um dann die Entstehung des Referenzwertes zu skizzieren. Inwieweit Referenzwerte an verschiedene Einflussfaktoren angepasst sind und wie sich Laborwerte speziell mit dem Alter verändern, wird anschließend detailliert dargestellt.

1.1 Untersuchungsablauf in der Labormedizin mit speziellen Fehlerquellen

In der präanalytischen Phase erfolgt der Transport der Laborprobe in das Labor nach Anordnung der Untersuchung und Gewinnung des Probematerials. Die Probe wird dort analysiert und das so erhaltene Messergebnis in der postanalytischen Phase befundet und bewertet (vgl. Abbildung 1). Auf der Grundlage des interpretierten Befundes können klinische Entscheidungen getroffen werden.

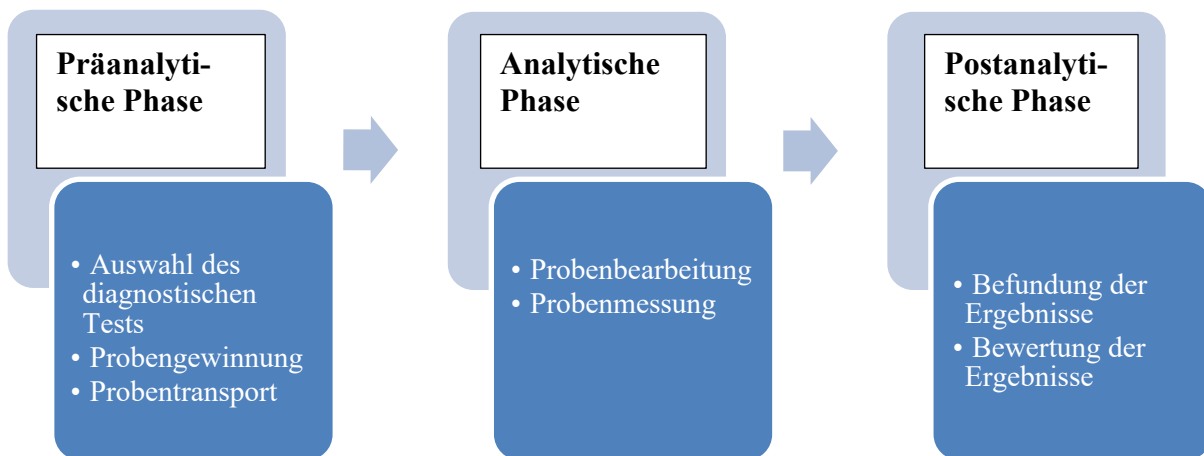


Abbildung 1: Untersuchungsablauf in der Laboratoriumsmedizin (Dörner, 2013a, eigene Darstellung)

Die Häufigkeit von Fehlern innerhalb dieses diagnostischen Prozesses verzeichnet in den letzten Jahrzehnten einen starken Rückgang (Dörner, 2013a). Dazu trägt die technische Modernisierung mit zunehmender Mechanisierung der Messungen bei. Heute ereignen sich bis zu zwei Drittel der Fehler in der präanalytischen Phase, während der Anteil der intraanalytischen Fehler zurückgeht. Am zweithäufigsten beeinträchtigen postanalytische Fehler das Laborergebnis. Hierzu zählen auch fehlende und fehlerhafte Referenzwerte, auf die im Folgenden weiter eingegangen wird (vgl. Tabelle 1). (Abdollahi et al., 2014; Bonini et al., 2002; Hammerling, 2012)

Tabelle 1: Mögliche Fehler in den verschiedenen Phasen der Labordiagnostik (Renz, 2014, eigene Darstellung)

Präanalytik	Analytik	Postanalytik
Fehlerhafte Patientenvorbereitung: z.B. Patient nicht nüchtern	Fehler im Messvorgang	Mangelhafte Plausibilitätskontrolle: medizinische Freigabe der Messergebnisse
Fehler bei der Probenentnahme: z.B. Arm zu lange gestaut	Mangelhafte Qualitätskontrolle	Fehlerhafte Transversalbeurteilung: Vergleich mit unzureichenden Referenzbereichen
Fehlerhafte Probenidentifikation: z.B. vertauschte Röhren verschiedener Patienten	Fehlerhafte Dokumentation der Ergebnisse	Fehlerhafte Longitudinalbeurteilung: kein Vergleich mit Vorergebnissen, unplausible Sprünge in Messergebnissen
Fehlerhafte Probenvorbereitung: z.B. Citrat Blut nicht innerhalb 30 min zentrifugiert	Falsche Messergebnisübertragung von Analysegerät in Labor-EDV	Unzureichende pathophysiologische Beurteilung, keine Beurteilung von Einflussgrößen (Messergebnis im klinischen Kontext)

1.2 Postanalytische Interpretation von Laborergebnissen anhand von Referenzwerten

In der Postanalytik, dem letzten Schritt der Laboranalyse, erfolgt die Interpretation des Messwerts zur Erstellung des Befundes. Das Messergebnis wird auf verschiedenen Ebenen beurteilt, um nutzbare Informationen zu liefern (Abbildung 3).

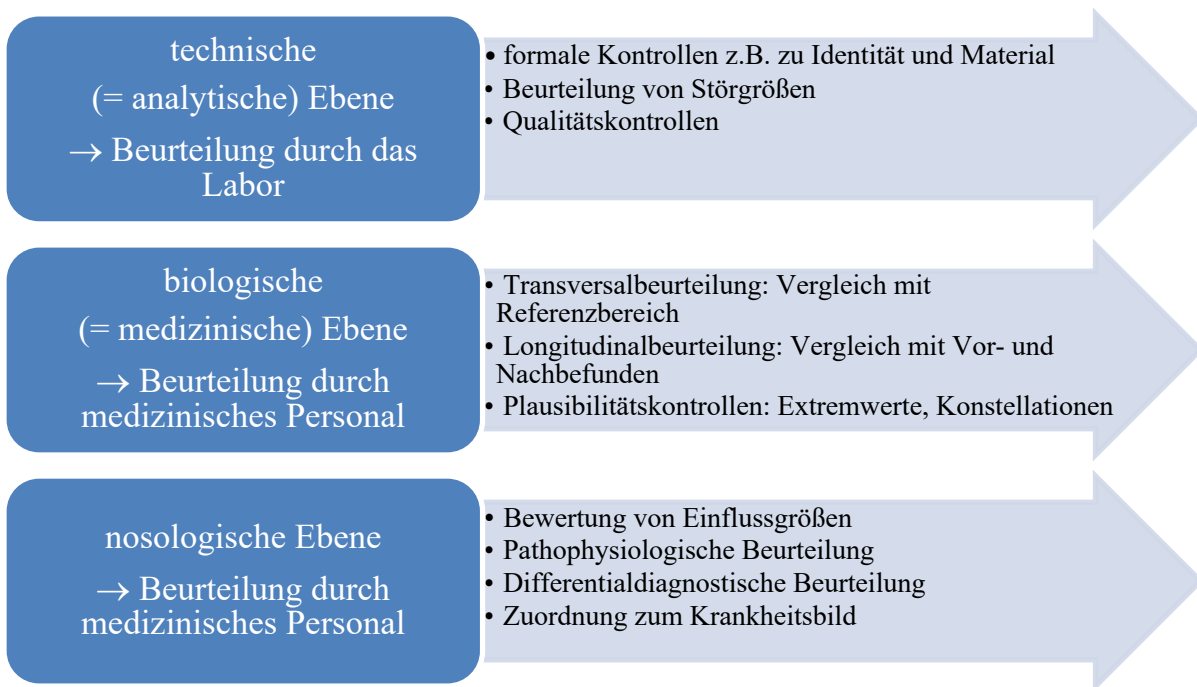


Abbildung 2: Ebenen der Interpretation von Messergebnissen (W. G. Guder, 2019; Renz, 2014, eigene Darstellung)

Das Labor erstellt aus dem Messergebnis auf technischer Ebene einen Befund. Das medizinische Personal interpretiert diesen anschließend auf biologischer und nosologischer Ebene. Auf biologischer Ebene können die Ergebnisse transversal oder longitudinal beurteilt werden. In der Transversalbeurteilung wird das Ergebnis auf drei verschiedene Arten verglichen:

1. mit einem Referenzbereich
2. mit einer Entscheidungsgrenze (auch Cut-off-Wert)
3. mit einer Aktionsgrenze
4. mit einem therapeutischen Bereich

Der Referenzbereich bildet sich aus dem Mittelwert der Testergebnisse einer Referenzpopulation plus zwei Standardabweichungen. Damit umfasst er 95 % der Werte der Referenzpopulation (vgl. 1.3). Entscheidungsgrenzen oder Cut-off-Werte differenzieren zwischen erkrankten und nicht erkrankten Untergruppen. Aktionsgrenzen sind empirisch festgelegt und weisen bei einem bestimmten Wert auf Handlungsbedarf hin, zum Beispiel für weitere Diagnostik oder den Beginn einer medikamentösen Therapie. Bei Medikamenteneinnahme gibt der therapeutische Bereich den optimalen Konzentrationsbereich eines Therapeutikums im Blut an.

Die Longitudinalbeurteilung erfolgt anhand von Vor- und Nachbefunden des Patienten, welcher somit sein eigenes Referenzindividuum darstellt. Für eine gültige Longitudinalbeurteilung sollten die Ergebnisse aus demselben Labor stammen und mit dem gleichen analytischen System gewonnen werden, Einflussgrößen müssen ausgeschlossen oder standardisiert werden. Bei Erfüllung dieser Voraussetzungen ist die Streuung der Ergebnisse in der Longitudinalbeurteilung deutlich geringer als die eines entsprechenden Referenzkollektivs. Die Longitudinalbeurteilung eignet sich so beispielsweise für die schnellere Erkennung sich schleichend entwickelnder Stoffwechselerkrankungen (Gressner & Gressner, 2019; Thomas, 2012).

Auf biologischer Ebene erfolgt zusätzlich zur Beurteilung der Werte eine Plausibilitätskontrolle. Dabei werden Analyseergebnisse anhand patienteneigener Messwerte überprüft. Die Extremwertkontrolle prüft, ob ein Wert zu hoch oder zu niedrig ist, um im Lebenden vorzukommen. Konstellationskontrollen überprüfen die Werte mehrerer Parameter aus der gleichen Probe auf ihre Plausibilität im Organkontext. Ist beispielsweise ein Leberwert extrem hoch, ist es unwahrscheinlich, dass sich die übrigen Leberwerte eines tatsächlich Leberkranken im Normalbereich befinden. Die Trendkontrolle im Sinne der Plausibilitätsprüfung betrachtet ähnlich der Longitudinalbeurteilung Vor- und Nachbefunde des Patienten, um weitere Hinweise auf die Gültigkeit der Messergebnisse abzuleiten. (Vidal & Külpmann, 2019)

1.3 Das Referenzwertkonzept

Wie bereits erwähnt können Referenzwerte als Bezugsgröße dienen, um Laborergebnisse transversal zu interpretieren. Das Referenzwertkonzept wurde erstmals im Jahr 1969 von Gräsbeck und Saris (Gräsbeck, 2004) vorgeschlagen. Die International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) arbeitete daraufhin ein 6-teiliges Referenzwertkonzept aus und publizierte es als „approved Recommendations“ (engl.), übersetzt mit „genehmigte Empfehlungen“ (Arndt, 2016). Zum Vorgehen beim Erstellen von Referenzwerten wird empfohlen, zuerst explizit den Zweck und die beabsichtigte Verwendung des zu produzierenden Referenzwertes zu definieren und anschließend die Referenzindividuen und Methoden unter folgenden Angaben zu beschreiben: Ein- und Ausschlusskriterien zur Definition der Referenzpopulation; Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Ethnie, genetische und sozioökonomische Faktoren; Probenentnahmebedingungen die Physiologie und äußeren Einflüsse der Referenzpopulation betreffend (z.B. Datum und Uhrzeit der Probenentnahme, Medikamenteneinnahme, Körperhaltung bei Probenentnahme, Ruhezustand vor Entnahme, Nikotinkonsum); Probengewinnung mit Vorbereitung des Individuums, Sammelstelle, Handhabung und Lagerung der Probe; Verwendete Analysemethode mit Angaben zu Nachweisgrenzen, Spezifität, Präzision; Statistische Methoden zur Berechnung der Referenzgrenzen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien müssen im Referenzwertkonzept klar definiert und ersichtlich sein. Die Referenzindividuen dürfen an keiner Krankheit leiden, die den untersuchten Parameter beeinflusst. (Schumann, 2019) In geeigneten Studien werden Personen mit definiertem Gesundheitszustand ausgewählt, um von ihnen unter definierten Bedingungen Referenzwerte zu erhalten (Herold, 2019). Der Referenzbereich bildet dann den Bereich zwischen 2,5. und 97,5. Perzentil der Werte dieser „gesunden Referenzpopulation“ ab (Pschyrembel, 2017). Dies entspricht bei Normalverteilung der Werte dem Bereich von zwei Standardabweichungen um den

Mittelwert. Es wird geraten, zuerst mithilfe statistischer t-Tests und Varianzanalysen zu prüfen, ob eine Unterteilung der Referenzwerte in mögliche Unterklassen, zum Beispiel nach Alter oder Geschlecht, nötig ist. Aus den zentralen 95 % der Werte der gesunden Referenzpopulation wird der Referenzbereich gebildet. Aus dieser Methode folgt, dass jeder 20. Wert der erhobenen Referenzwerte von gesunden oder nach definierten Bedingungen nicht kranken Individuen aus dem Referenzbereich fällt.

Die Verantwortung für die Erstellung eigener korrekter Referenzintervalle liegt beim akkreditierten Labor. Dies ist in der ISO 15189 vorgeschrieben, welche als Akkreditierungsnorm der Vereinheitlichung von Laborstandards dient (*DIN EN ISO 15189*, 2014).

1.4 Individuelle Einflussfaktoren in der Labormedizin und hieran angepasste Referenzwerte

Individuelle Einflussfaktoren wirken auf die Physiologie des Patienten und damit auf das Laborergebnis ein (Gressner, Axel, 2018; Guder, 2009). Ihr Einfluss besteht unabhängig von der angewandten Analysemethodik. Dem entgegen sind Störfaktoren wie Hämolyse oder Lipämie in der Labormedizin methodenabhängig.

Es wird zwischen unveränderlichen, langfristig veränderlichen und kurzfristig veränderlichen Einflussfaktoren unterschieden. Unveränderlich sind biologische Einflussfaktoren wie Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und genetische Faktoren. Biologische Einflussfaktoren können sich langfristig ändern, wie es bei Alter, Gewicht, Schwangerschaft, Muskelmasse und Lebensgewohnheiten (z.B. vegetarische Ernährung) der Fall ist. Eine kurzfristige Änderung besteht bei dem Einfluss durch die Ernährung in Form einer Mahlzeit oder den Konsum von Genussmitteln, der körperlichen Aktivität oder durch Medikamente (vgl. Abbildung 3). Beispielsweise bewirkt der chronische Nikotinkonsum über eine Bindung von Kohlenmonoxid eine Erhöhung des Hämoglobinspiegels. Wochen bis Monate nach Rauchstopp ist dieser Effekt rückläufig (Leifert, 2008). Die in vitro-veränderlichen Einflussfaktoren wirken nicht auf den lebenden Organismus, sondern betreffen die klinisch-chemische Analytik. Zum Beispiel führt bei der Blutentnahme eine längere Stauzeit über einen erhöhten Venendruck ebenso wie eine Verzögerung der Analyse zu einem Übertritt von Blutzellen in das Plasma und resultiert in falsch-hohen Kaliumwerten. Die Kenntnis und Berücksichtigung der Einflussfaktoren ist in der post-analytischen Phase entscheidend für die Interpretation des Laborergebnisses.



Abbildung 3: Einflussfaktoren auf das Messergebnis (Gressner, Axel, 2018; Renz, 2014, eigene Darstellung)

Wie dargestellt, werden Referenzbereiche nach dem Referenzwertkonzept für eine definierte Referenzpopulation mit definiertem Gesundheitszustand und unter dokumentierten Einflussfaktoren gebildet. Die genannten unveränderlichen und langfristig veränderlichen Einflussfaktoren müssen bei der Erstellung der Referenzbereiche berücksichtigt werden, wenn ein gesicherter Einfluss auf die Messgröße besteht. Dies gilt bei vielen Parametern für das Geschlecht, genetische Faktoren und das Alter. Weiterhin gelten für einige Parameter gesonderte Referenzwerte bei Schwangerschaft. Der Einsatz spezifischer Referenzbereiche für andere biologische, aber kurzfristig veränderliche Einflussfaktoren wird nicht regelhaft durchgeführt. Durch die Unterteilung der Referenzbereiche nach Einflussfaktoren kann die biologische interindividuelle Variation durch den Einflussfaktor erheblich reduziert werden und somit Fehldiagnosen, -Klassifikationen und -Therapien verhindern. (Czarkowska-Paczek et al., 2018; Ozarda, 2016)

Das Geschlecht nimmt auf die meisten Laborwerte Einfluss. Dafür verantwortlich sind zum Beispiel Unterschiede in Hormonkonzentration und Körperbau bei Männern und Frauen. Eine bei Männern meist ausgeprägter vorhandene Muskelmasse korreliert mit höheren Kreatinin- und Kreatininkinasewerten. Höhere Werte beim Mann als bei der Frau finden sich auch für die Parameter GGT, Triglyceride, Harnsäure, Creatinin, Ammoniak, CK, AST, AP, Eisen, Harnstoff, Cholesterin (Thomas, 2012). Für einige der Parameter werden daher geschlechtsspezifische Referenzbereiche verwendet. Auch zu schwangerschaftsspezifischen Werten und hormonbedingten Umstellungen mit den Wechseljahren liegen viele Studiendaten vor.

Der Einfluss der Ethnie zeigt sich am deutlichsten in der Häufigkeitsverteilung der Blutgruppenmerkmale (Thomas, 2012). Signifikant höhere Werte für Kreatinin und Kreatinkinase sowie niedrigere Leukozytenzahlen finden sich bei Afrikanern im Vergleich zu Europäern. Für die

schwarze Bevölkerung sollten eigene Referenzbereiche der Kreatinkinase verwendet werden (George et al., 2016). Aufgrund der im Vergleich zu Europäern herabgesetzten Aktivität des Enzyms Alkoholdehydrogenase verfügt die asiatische Bevölkerung über einen reduzierten Alkoholstoffwechsel (Lichtinghagen, Ralf, 2015).

Bei einigen Parametern wirkt sich über unterschiedliche Lebensstilfaktoren die Zugehörigkeit zu sozioökonomischen und kulturellen Gruppen stärker aus als ethnische Unterschiede. Dies betrifft beispielsweise die Parameter des Fettstoffwechsels, die stark mit der Ernährungsform korrelieren oder Parameter, die von Nikotin- oder Alkoholkonsum beeinflusst werden. Bei sich sehr fett- und cholesterinarm ernährenden Völkern in Indien, Mexiko und Guatemala blieb die altersabhängige Zunahme des Serumcholesterins in Studien aus (Berns et al., 1988). Da andere Studien für Nachkommen der Personen, die aus Gebieten mit niedrigen Cholesterinspiegeln in Gebiete mit hohen Cholesterinspiegeln emigriert sind, ähnliche Cholesterinspiegel zeigen, werden unterschiedliche Diätgewohnheiten als Ursache als wahrscheinlicher erachtet als genetische Faktoren (Kato et al., 1973).

Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Erhöhung der Leberparameter AST, ALT und GGT. Die Transaminase AST steigt bereits wenige Minuten nach einmaligem Alkoholkonsum an (Danielsson et al., 2014).

Rauchen erhöht die Hämoglobinkonzentrationen beider Geschlechter proportional zur Menge des Nikotinkonsums. Der Effekt wurde ausgeprägter bei Frauen beobachtet. Jedoch scheinen aufgrund der insgesamt relativ kleinen Änderungen der Hämoglobinkonzentrationen keine eigenen Referenzbereiche für die Hämoglobinwerte von Rauchern nötig zu sein. (Milman & Pedersen, 2009) Außerdem mit aktivem und sogar ehemaligem Nikotinkonsum positiv assoziiert sind die hämatologischen Parameter MCV und MCH (Pedersen et al., 2019; Yen Jean et al., 2019). Bei den Leberenzymen scheint Rauchen nur mit GGT positiv zu korrelieren (Danielsson et al., 2014).

Ein gesicherter Zusammenhang mit einem adipösen Body-Mass-Index besteht für die Parameter Cholesterin, LDH, Harnsäure, Insulin und postprandiale Glucose. Bei männlichem Geschlecht besteht zusätzlich eine positive Korrelation zwischen Adipositas und den Parametern Gesamtprotein, AST, Harnsäure und Kreatinin. Phosphat ist bei Übergewichtigen niedriger als bei Normalgewicht. (Billington et al., 2017; Evgina et al., 2020; Thomas, 2012)

Das Alter eines Patienten wird als „wichtige Einflussgröße“ beschrieben, die „für viele labormedizinische Kenngrößen zeitweise oder permanent den Referenzbereich“ prägt (Gressner & Arndt, 2019, S. 80). „Laborergebnisse sollten deshalb stets anhand altersspezifischer Referenzbereiche beurteilt werden, wenn für die betrachtete Kenngröße eine Altersabhängigkeit bekannt ist“ (Gressner & Arndt, 2019, S. 80). Einen besonderen Einfluss auf den Parameter habe das Alter des Patienten in vier Phasen des Lebens: „die Umstellung vom fetalen auf das extrauterine Leben beim Neugeborenen; Wachstum, Entwicklung und Reifung, insbesondere in der Pubertät; das Ende der reproduktiven Phase der Frau; (und) die Involution, das Alter“ (Dörner, 2013a, S. 49). Von der Geburt bis zur Adoleszenz wirken weitreichende Veränderungen auf den heranwachsenden Körper ein, weshalb Referenzbereiche für Kinder geschlechterunabhängig fein abgestuft sein müssen. Für einige pädiatrische Parameter existieren aufgrund der großen physiologischen Veränderungen nach der Geburt wochenweise angepasste Referenzbereiche für

Neugeborene. Tabelle 2 listet Veränderungen von Laborparametern unter dem Einfluss des Alters auf (vgl. „Labor und Diagnose“ (Thomas, 2012)). Wie im Abschnitt 1.5 besprochen, sind dabei generell mögliche Veränderungen mit dem Alter aufgeführt, die jedoch nicht zwangsläufig auf das Altern an sich zurückzuführen sind, sondern auch aufgrund der Anhäufung von Krankheiten oder dem Vorkommen typischer Alterskrankheiten entstehen können.

Tabelle 2: Veränderungen von Laborparametern unter Einfluss des Alters (Thomas, 2012)

Zunahme der Größe mit dem Alter	Abnahme der Größe mit dem Alter
Glucose	Calcium
Kreatinin	Phosphor
Harnstoff	Totalprotein
Cholesterin	Albumin
alkalische Phosphatase	Immunglobuline
α -Amylase	Glukosetoleranz
LDH	GFR
Fibrinogen	Vitamin B12
Blutsenkungsreaktion	Folsäure
C-reaktives Protein	Leukozyten
	Thrombozyten

1.5 Physiologische Veränderungen im Alter und entsprechende Auswirkung auf Laborparameter

Physiologische Alterungsprozesse des Menschen gehen mit einer fortschreitenden Funktionsabnahme und einem strukturellen Umbau der Organe einher. Dieser Rückgang beginnt in der Regel bereits vor dem vierten Lebensjahrzehnt und folgt dann bis ins hohe Alter einem linearen Verlauf (Dziechciaż & Filip, 2014).

Dabei ist es schwierig zwischen dem natürlichen Alterungsprozess und krankhaften Erscheinungen zu unterscheiden, da physiologisches Altern die generelle Wahrscheinlichkeit zu erkranken, erhöht (Czarkowska-Paczek et al., 2018; von Zglinicki & Nikolaus, 2007). Erschwert wird diese Unterscheidung durch vermehrtes Vorkommen von Mangelernährung und chronischen Krankheiten mit dem Alter. Multimorbidität -das gleichzeitige Vorliegen von zwei oder mehr Erkrankungen- ist ein durch die weltweit steigende Lebenserwartung weiterwachsendes Problem. In Deutschland sind bereits mehr als die Hälfte der über 65-Jährigen von Multimorbidität betroffen (Seger & Gaertner, 2020). Erkrankungen, die zusätzlich zu normalen Alterserscheinungen bestehen, können die Funktionsabnahme eines Organs erheblich beschleunigen. Mangelernährung ist an der Genese von Erkrankungen beteiligt oder verstärkt diese weiter. Altersbedingte Veränderungen betreffen den gesamten Körper und praktisch alle Organsysteme. Ausgewählte physiologische Veränderungen oder Probleme mit dem Altern, die sich

in veränderten Laborparametern bemerkbar machen könnten sind im Folgenden kurz aufgeführt.

- Eine reduzierte Leberfunktion im Alter scheint mit einer verringerten Regenerationsfähigkeit der alternden Leber verbunden zu sein (Cieslak et al., 2016). Dies äußert sich in Studien jedoch nicht in veränderten Werten von Stoffwechselprodukten der Leber wie Bilirubin oder den Transaminasen AST und ALT und resultiert daher nicht in der Empfehlung zu altersangepassten Referenzwerten (Czarkowska-Paczek et al., 2018).
- Der altersbedingte strukturelle Umbau der Niere mit zunehmender Nephrosklerose und Reduktion der Nephronzahl sowie reduziertem renalen Blutfluss führt zu einem moderaten Rückgang der Nierenfunktion. Eine jährliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) um 1 % ab dem 40. Lebensjahr wird als normal erachtet. (Hommos et al., 2017; Lindeman, 1992)
- Mit einem Rückgang der Nierenfunktion im Alter geht über verminderte Epoetin Bildung in der Niere eine Abnahme der Erythrozytenzahl einher. Die Thrombozytenzahl sinkt ab einem Alter von 60 Jahren. Als eine mögliche Ursache werden unterschwellige Entzündungen sowie eine verringerte hämatopoetische Stammzellreserve genannt. (Balduini & Noris, 2014; Jones, 2016; Starr & Deary, 2011)
- Eine Abnahme der Funktion des Immunsystems mit dem Alter wird als Immunosensitivität bezeichnet und betrifft das adaptive Immunsystem stärker als das angeborene. Als Grund wird eine verringerte hämatopoetische Stammzellreserve diskutiert, welche zu reduzierten Lymphozytenzahlen führt. Weiterhin nimmt die Menge und Funktion der von den B-Lymphozyten gebildeten Immunglobuline ab, wodurch die humorale Immunantwort sinkt. Die vermehrte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren im alternen Körper erklärt ein leicht erhöhtes CRP. (Boraschi & Italiani, 2014; Fuentes et al., 2017)
- Altersassoziierte Veränderungen des Glukosestoffwechsels können zu einem steigendem Blutglukosespiegel und einem leichten Anstieg des HbA1c-Wertes führen: Über 70-Jährige wiesen in einer Studie mit nichtdiabetischen Probanden einen im Vergleich zu unter 30-Jährigen um 0,47 % erhöhten HbA1c-Spiegel auf, was eine altersdifferenzierte Verwendung von Cut-off Werten verlangt. (Roth et al., 2016, S. 1)
- Ursächlich für ein tendenziell steigendes Serumcholesterin mit dem Alter sind Veränderungen des Cholesterinstoffwechsels und eine Korrelation mit Adipositas (Berns et al., 1988; Wilson et al., 1994). Eine verringerte Cholesterinsynthese im Alter geht aufgrund einer herunterregulierten Cholesterinaufnahme der Leber mit erhöhten Werten von Serumcholesterin einher (Bertolotti et al., 2014). Die Werte der Betagten und Hochbetagten nehmen jedoch wieder ab. Oft werden zur Beurteilung des Serumcholesterins altersdifferenzierte Referenzwerte verwendet.
- Eine möglicherweise verringerte Aufnahme und schlechtere Verwertung von Mikro- und Makronährstoffen im Alter zeigt sich in verringerten Vitamin- und Mineralstoffspiegeln (v.a. Vitamin-B12, Folsäure, Vitamin D, Vitamin E, Kalzium, Zink) (Ahmed & Haboubi, 2010; Corcoran et al., 2019). Auch niedrige Albumin- und Gesamteiweißspiegel sind auf Mangel- oder Fehlernährung zurückzuführen und kommen daher im Alter häufiger vor (Sittiwet et al., 2020).

Die Beispiele zeigen, dass einige altersbedingte Veränderungen auch zu veränderten Laborergebnissen führen. Dabei verursacht jedoch häufig das Vorkommen mehrerer Krankheiten und nicht der Alterungsprozess an sich veränderte Laborwerte der Älteren (Czarkowska-Paczek et al., 2018). Andererseits können altersbedingte physiologische Veränderungen bestimmte Laborwerte bei älteren Menschen signifikant verändern, ohne einen pathologischen Prozess darzustellen (Brigden & Heathcote, 2000). Die Schwierigkeit liegt in der Unterscheidung dieser altersbedingten Effekte auf Laborparameter vom Einfluss anderer, im Alter häufiger auftretenden Faktoren, wie chronische Krankheiten, Entzündungen und Malnutrition.

Für die Diagnose und Therapie von Krankheiten des geriatrischen Alters ist die Differenzierung beider Aspekte besonders wichtig. Gleichzeitig bereitet die Erstellung von gesonderten Referenzwerten mit steigendem Alter Probleme. Ein Grund liegt in der erschwerten Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl Probanden, die die Anforderungen der IFCC erfüllen, da die Prävalenz von Erkrankungen und Medikamenteneinnahme im Alter erhöht ist.

Um Unterschiede zu erkennen, die auf das Altern, und nicht auf die Anhäufung zugrunde liegender Erkrankungen zurückzuführen sind, sind Längsschnittstudien von nachgewiesenen gesunden Probanden besser geeignet als Querschnittstudien der Allgemeinbevölkerung. Neben der nachgewiesenen Gesundheit der Probanden ist ein weiterer Grund hierfür die verringerte Fehlervarianz durch gleichbleibende unveränderbare Einflussfaktoren bei mehrfacher Messung des gleichen Kollektivs.

2. Zielsetzung

Der Verwendung von Referenzbereichen kommt bei der Beurteilung von Laborparametern im klinischen Alltag eine große Bedeutung zu. Das Alter wirkt als individuelle Einflussgröße auf den Laborparameter und muss bei der Erstellung von Referenzwerten beachtet werden. Referenzwerte werden querschnittlich aus Stichproben einer als gesund erachteten Normalbevölkerung ermittelt.

Um mögliche Veränderungen der Parameter mit dem physiologischen Altern und nicht aufgrund der Anhäufung von Krankheiten und Mangelzuständen im Alter zu erkennen, sind Längsschnittstudien mit Messwiederholungen bei gesunden Probanden besonders geeignet, da bestimmte Einflussgrößen bei mehrmaliger Messung derselben Probanden gleichbleiben.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur Untersuchung des Einflusses des physiologischen Alterns auf acht ausgewählte Laborparameter zu leisten. Zudem sollen die Werte getrennt nach Altersgruppen auf ihre Vergleichbarkeit mit Referenzbereichen aus der Literatur überprüft werden. Hierzu werden die Werte von 66 als überdurchschnittlich gesund anzusehender Studienteilnehmer aus einem Zeitraum von zehn Jahren im Quer- und Längsschnitt analysiert. Die Teilnehmer sind aktiv im Rettungsdienst tätige männliche Helikopterpiloten aus Ost- und Westeuropa.

Die Zielsetzung lautet daher,

- Vorliegende Laborwerte auf ihre Übereinstimmung mit bestehenden Referenzbereichen zu überprüfen
- Die Frage zu beantworten, ob es hilfreich sein kann, für verschiedene Altersgruppen eigene Referenzbereiche zu definieren
- Erkenntnisse über den Einfluss des Alterns auf den Wert der Laborparameter im Längsschnitt zu gewinnen
- Mögliche regionale Einflüsse auf die Laborparameter im europäischen Ost-West Vergleich zu erkennen

3. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten aus dem Age60 Projekt der Arbeitsgruppe AMPA (Angewandte Medizin und Psychologie in der Arbeit) des Instituts und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des LMU Klinikums ausgewertet. Im Folgenden wird daher kurz auf diese Studie und damit verbundene Besonderheiten des Studienkollektivs eingegangen. Anschließend werden die untersuchten Laborparameter und die verwendeten Methoden erläutert.

3.1 Herkunft der Daten: Age60 Studie

Die Age60 Studie wurde im Rahmen von Debatten um die Flugsicherheit vor dem Hintergrund einer den Flugverkehr betreffenden und 2012 neu in Kraft getretenen europäischen Regelung durchgeführt. Sie hatten zum Ziel, Zusammenhänge zwischen Alter, Leistungsfähigkeit und Risiken gesundheitlicher Ausfälle der im Rettungsdienst tätigen Helikopterpiloten festzustellen. (Bauer et al., 2020; Müller et al., 2014)

Die schon seit 1959 existente sogenannte Age 60-Regel verbietet professionellen Piloten, die älter als 59 Jahre sind, alleine zu fliegen. Diese Regel wurde mit der EU Regulation 1178/2011 in 2012 auch für europäische Luftrettungsorganisationen relevant und problematisch, da HEMS (Helicopter Emergency Medical Services) Flüge aus technischen Gründen meist nur einen Piloten haben und die Regelung für ältere Piloten einem Berufsverbot entsprechen würde, ohne dass sie in vielen betroffenen Ländern bereits das Renteneintrittsalter erreicht hätten. Ob Piloten jenseits der 60 tatsächlich ein relevantes Risiko für die Sicherheit darstellen, sollte in den Studien untersucht werden. Hierzu wurden - neben Daten aus Flugsimulatoren und Auswertungen von Schadensfällen - auch die Ergebnisse der in flugmedizinischen Zentren oder von zertifizierten Flugmedizinern regelmäßig erhobenen flugmedizinischen Untersuchungen von aktiven HEMS Piloten aus verschiedenen europäischen Ländern über einen Zeitraum von zehn Jahren eingeholt und entsprechend ausgewertet (Bauer et al., 2018b).

Für diese erweiterte Studie wurden zwischen 2015 und 2016 zusätzlich zu den von 2012 bis 2013 in einer ersten Studie generierten Daten in Österreich und Deutschland flugmedizinische Zentren in Tschechien und Polen zur Datengewinnung in die Kooperation eingebunden (Bauer et al., 2018a; Bauer & Herbig, 2019).

Die Studie wurde von der Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Universität München (Nummer 466-15) genehmigt. Nach Einholung des schriftlichen Einverständnisses der Piloten zur Studienteilnahme wurden deren flugmedizinische Untersucher einzeln oder über die flugmedizinischen Zentren mit der Bitte kontaktiert, die vollständigen flugmedizinischen Untersuchungsergebnisse der Jahre 2006 bis 2015 zu übermitteln. Nach vier Wochen wurde ein Erinnerungsschreiben verschickt und bei Ausbleiben einer Antwort ist ein weiterer schriftlicher oder telefonischer Kontaktversuch erfolgt. Die Dokumente in digitalisierter Form oder Papierformat waren in tschechischer, polnischer oder deutscher Sprache verfasst. Neben standardisierten Untersuchungsbögen gemäß europäischen Richtlinien der Joint Aviation Authorities (JAA) und European Union Aviation Safety Agency (EASA) handelte es sich bei den Dokumenten auch um Daten der Labortests zur Hämatologie und klinischen Chemie. Im Hinblick

auf die Fragestellung zur Wechselwirkung zwischen Alter und Leistungsfähigkeit war es wichtig, ausreichend Daten älterer Piloten- besonders älter als 60 Jahre- in die Analyse mit einzubeziehen. In Abbildung 4 ist die Rücklaufquote der für die Teilnahme an der Studie in Frage kommenden Piloten dargestellt.

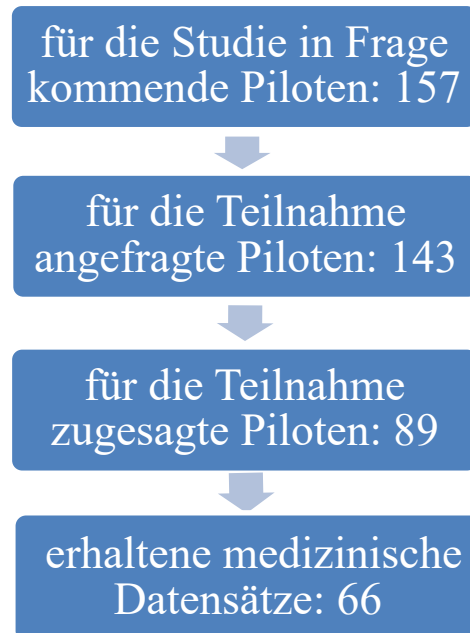


Abbildung 4: Rücklaufquote der Studienteilnehmer (Herbig et al., 2016)

Von 157 grundsätzlich für die Studie in Frage kommende Piloten wurden 143, bei denen im Untersuchungszeitraum auch die ebenfalls benötigten regelmäßigen Testflüge stattfanden, tatsächlich nach ihrer Teilnahmebereitschaft gefragt. Davon willigten 89 in die Teilnahme ein. Mit dem Einverständnis der Piloten wurden alle Untersuchungsergebnisse der vorangegangenen zehn Jahre von den jeweiligen Zentren und Untersuchern angefragt. Von 66 Piloten konnten medizinische Daten aufgenommen werden. Zwölf der fehlenden 23 Piloten lehnten eine Verwendung ihrer medizinischen Daten ab. In zehn Fällen wurden trotz mehrmaliger Aufforderung keine Unterlagen von flugmedizinischen Zentren oder Sachverständigen eingereicht, in einem Fall wurden keine Daten gesammelt. Da das osteuropäische flugmedizinische Untersuchungssystem zentral organisiert ist, war hier die Datenerhebung im Vergleich zu einer dezentralen Organisation in Westeuropa erleichtert. Dies erklärt teilweise auch die höhere Rücklaufquote von Piloten der osteuropäischen Länder.

Folgende Dokumententypen wurden erfasst:

1. Standardisierte Untersuchungsbögen nach JAA/EASA-Richtlinien: diese beinhalten ein vom Piloten auszufüllendes Antragsformular mit Angaben zu Flugunfällen, Nikotinkonsum, und Einnahme von Medikamenten; ein Hauptuntersuchungsformular mit der Zusammenfassung aller Untersuchungsergebnisse: körperliche Untersuchung, Sehtest, Hörtest, EKG, Urintest, Hämoglobin sowie körperliche Basisdaten und Vitalparameter: Größe, Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz sowie ein Bericht der HNO- und Augenuntersuchung

2. Labortestergebnisse der Hämatologie und klinischen Chemie
3. Ausdrucke von Untersuchungen: z.B. EKG, Audiometrie und Spirometrie
4. Andere medizinische Untersuchungsbögen oder Fragebögen, z.B. Berichte von militärischen flugmedizinischen Untersuchungen

Insgesamt stammten die Daten aus 24 Quellen aus fünf verschiedenen Ländern: Polen, Tschechien, Österreich, der Schweiz und Deutschland aus dem Zeitraum April 2004 bis Juli 2016.

Besonderes Merkmal der Stichprobe: Gesundheit

Das besondere an den vorliegenden Daten ist, dass von einer überdurchschnittlichen Gesundheit der Teilnehmer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ausgegangen werden kann. Regelmäßige und engmaschige Gesundheitsprüfungen sind zum Erwerb und Erhalt der Fluglizenz professioneller Piloten gesetzlich vorgeschrieben.

Die EU Verordnung 1178/2011 schreibt den Piloten für den Erhalt der Fluglizenz das Vorliegen eines Tauglichkeitszeugnisses vor (Europäische Kommission, 2011). Für den Erhalt der Lizenz für Berufspiloten, Piloten in mehrköpfigen Flugbesatzungen und Verkehrspiloten ist ein gültiges Tauglichkeitszeugnis der Klasse I gefordert. Dieses ist 12 Monate lang gültig, außer der Pilot ist älter als 60 Jahre beziehungsweise älter als 40 Jahre und zudem alleiniger Pilot in der Cockpitbesetzung. In diesen Fällen muss das flugmedizinische Tauglichkeitszeugnis nach sechs Monaten erneuert werden. Aufgrund dieser gesetzlich vorgeschriebenen hohen Untersuchungsfrequenz standen der Studie zahlreiche medizinische Datensätze der teilnehmenden Piloten zur Verfügung. Voraussetzung für den Erhalt des Tauglichkeitszeugnisses ist die Erfüllung einer Vielzahl medizinischer Anforderungen. (*DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2019/27 DER KOMMISSION- vom 19. Dezember 2018- zur Änderung der Verordnung (EU) Nr.1178/2011 zur Festlegung technischer Vorschriften und von Verwaltungsverfahren in Bezug auf das fliegende Personal in der Zivilluftfahrt gemäß der Verordnung (EU) 2018/1139 des Europäischen Parlaments und des Rates*, 2018) Der Pilot muss im Rahmen der ersten fliegerärztlichen Tauglichkeitsuntersuchung neben ausführlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie Blut- und Urinuntersuchung auch augenärztliche, neurologische und HNO-ärztliche Untersuchungen absolvieren. Auf diese Weise sollen auch unbekannte medizinische Probleme entdeckt werden und falls vorhanden in einem nicht Erlangen der Fluglizenz resultieren. Untersuchungen speziell zur gesundheitlichen Situation von Berufspiloten bescheinigen eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung als überdurchschnittlich anzunehmende Gesundheit (Band et al., 1996; Blettner et al., 2003; Linnarsjö et al., 2011). Trotz höherer arbeitsbedingter Mortalität, zum Beispiel durch Flugzeugabstürze, wurde für Berufspiloten in Studien eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität und Mortalität aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nachgewiesen (Houston et al., 2011; Qiang et al., 2003). De Stavola et al. stellen fest, dass die niedrige Gesamtmortalität der Piloten neben einer geringen Prävalenz des Tabakkonsums und anderer Risikofaktoren auch auf einen starken „Healthy Worker Effect“ zurückzuführen sei (De Stavola et al., 2012). Dieser beschreibt ein Phänomen, welches zuerst in Studien zu Berufskrankheiten beobachtet wurde. Die Mortalität und Morbidität von Arbeitnehmern ist geringer als die der Allgemeinbevölkerung, da Kranke und Behinderte oft aus der Erwerbstätigkeit ausscheiden (Last & International Epidemiological

Association, 2001). Berufspiloten müssen bereits bei Eintritt ins Berufsleben in besserer medizinischer Verfassung sein als die Allgemeinbevölkerung, zudem sorgt eine strenge medizinische Aufsicht während ihrer beruflichen Laufbahn für eine reduzierte Mortalität sowie Morbidität bestimmte Erkrankungen betreffend.

3.2 Untersuchte Laborparameter

Aus der Vielzahl der erhobenen hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter wurde eine Auswahl von acht relevanten Parametern für die weitere Analyse getroffen.

Zwischen den verschiedenen Zentren bzw. Praxen und auch zwischen den wiederholten Untersuchungen der einzelnen Piloten bestanden Unterschiede im Ausmaß der durchgeführten Untersuchungen und in der Weitergabe der Untersuchungsergebnisse. Die Auswahl der im Mittelpunkt dieser Arbeit stehenden Laborparameter erfolgte daher nach den folgenden Gesichtspunkten:

- Häufige Bestimmung im Rahmen von Routineuntersuchungen
- Gemeinsame Abdeckung relevanter Körperfunktionen: blutbildendes System, Leber- und Nierenfunktion, Fettstoffwechsel
- Möglichst lückenloses Vorkommen zu den Untersuchungszeitpunkten

Von den Parametern des Blutbilds wurden diese Voraussetzungen durch das Hämoglobin, das mittlere Erythrozyteneinzelvolumen (Mean Corpuscular Volume, MCV), das mittlere Zellhämoglobin (Mean Corpuscular Haemoglobin, MCH) und der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration, MCHC) erfüllt. Von den verschiedenen gemessenen Serumparametern wurde die Aspartat-Aminotransferase (AST), die Alanin-Aminotransferase (ALT), das Kreatinin und das Gesamtcholesterin (total cholesterol, TC) ausgewählt.

3.2.1 Rotes Blutbild: Hämoglobin und Erythrozytenindices

Die Bestimmung der Parameter der Hämatologie gehört zu den Routineuntersuchungen in der Labordiagnostik. Auch wenn eine Erkrankung nicht primär das hämatologische System betrifft, so weist nahezu jede systemische oder organmanifestierte Krankheit sekundär hämatologische Veränderungen auf (Dörner, 2013b).

Die Erythropoese, die Bildung der roten Blutkörperchen, beginnt früh in der Embryonalperiode in Leber und Milz, beim Erwachsenen findet sie nur noch im Knochenmark der kurzen und platten Knochen statt. Mit dem in ihnen enthaltenen Protein Hämoglobin ist die Hauptaufgabe der kernlosen, bikonkaven Erythrozyten die Sauerstoffversorgung der Gewebe. Als untere Grenze des Normalbereichs gelten je nach Quelle ein Hämoglobinwert von 12-13,5 g/dl bei Männern und 11-12 g/dl bei Frauen. Bei Werten darunter spricht man von einer Anämie, die bei verschiedenen Substratmängeln, Leukämien, Tumor-, Nieren-, und Lebererkrankungen vorkommt. Eine Erhöhung des Hämoglobinwertes auf über 15-16 g/dl findet sich bei Flüssigkeitsmangel, chronischen Lungenerkrankungen oder verstärkter Erythropoese, zum Beispiel im Rahmen der Polycythämia vera.

Zur Differentialdiagnostik von Anämien werden die Erythrocytenindices aus dem Hämoglob-inwert, dem Hämatokrit und der Anzahl der Erythrozyten berechnet.

Berechnung der Erythrozytenindices:

MCV in fl (Femtoliter= $10^{-15} l$)= mittleres Zellvolumen

$$\frac{\text{Hämatokrit } \left(\frac{l}{l}\right)}{\text{Erythrozytenzahl } \left(\frac{10^6}{\mu l}\right)} \times 1000$$

MCH in pg (Pikogramm= $10^{-12} g$)= mittleres Zellhämoglobin

$$\frac{\text{Hämoglobin } \left(\frac{g}{dl}\right)}{\text{Erythrozytenzahl } \left(\frac{10^6}{\mu l}\right)} \times 10$$

MCHC in g/dl = mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

$$\frac{\text{Hämoglobin } \left(\frac{g}{dl}\right)}{\text{Hämatokrit } \left(\frac{l}{l}\right)}$$

Der Wert MCHC gibt die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration aller Erythrozyten an. Er bildet sich aus dem Verhältnis der Hämoglobinkonzentration im Blut und dem Hämatokritwert und kann berechnet werden, indem man das MCH durch das MCV dividiert. Da sich diese beiden Parameter bei Veränderungen des Blutbildes meist in die gleiche Richtung bewegen, ändert sich der MCHC Wert selten. Seine Bedeutung in der Praxis liegt dadurch eher in der laborinternen Plausibilitätskontrolle als in der Beurteilung von Anämien.

3.2.2 Klinische Chemie: AST, ALT, Kreatinin und Cholesterin

Die Transaminasen ALT und AST sind Enzyme, die in unterschiedlicher Ausprägung in Leber-, Herz- und Skelettmuskelzellen vorkommen und als Kenn- und Differenzierungsgrößen von Lebererkrankungen dienen. Während die ALT zum größten Teil im Zytosol der Hepatozyten und nur zu einem kleinen Teil in der Muskulatur vorkommt, findet sich die AST ubiquitär in Mitochondrien und Zytosol der Organe. Vor allem ist die AST aber in Leber, Nieren, Herz- und Skelettmuskel zu finden. Die Referenzbereiche nach Messung bei 37° sind geschlechtsabhängig angegeben und liegen bei Männern je nach Quelle bei 10-50 U/l.

Während erniedrigte Werte der Transaminasen als nicht krankheitsrelevant betrachtet werden, können erhöhte Werte vielfältige Ursachen haben. Eine gleichzeitige Erhöhung beider Parameter findet sich bei Lebererkrankungen oder Herzinsuffizienz. Da die ALT durch ihre Lage im Zytosol schon bei kleineren Zellschädigungen freigesetzt wird als die zum größeren Teil in den Mitochondrien lokalisierte AST ist sie schon bei geringeren Leberschäden im Serum nachweisbar. Aus diesem Grund lässt der De-Ritis-Quotient (AST geteilt durch ALT) Schlüsse auf den Schweregrad der Leberzellschädigung zu. Sein Referenzbereich liegt bei 0,6-0,8. Er ist größer, je ausgeprägter der Leberzellschaden ist, da in diesem Fall mehr mitochondriales AST freigesetzt wurde. Die AST wird außerdem 4 bis 8 Stunden nach einem Myokardinfarkt freigesetzt

und ist bei Alkoholabhängigkeit und Adipositas erhöht. Verschiedene Medikamente wirken sich auf die Messgrößen von AST und ALT im Serum aus, darunter Amiodaron, Carbamazepin, Heparin, Penicillin, Paracetamol, Phenytoin und Valproat. (Thomas, 2005)

Kreatinin ist eine harnpflichtige Substanz und entsteht physiologisch durch den Abbau von Kreatin im menschlichen Skelettmuskel. Die Bestimmung im Serum erlaubt Aussagen über die Nierenfunktion, da Kreatinin als harnpflichtige Substanz glomerulär filtriert und zu einem geringeren Teil tubulär sezerniert wird. Serumreferenzwerte werden je nach Quelle mit 60 bis 130 $\mu\text{mol/l}$ für Männer angegeben. Das Kreatinin unterliegt multiplen physiologischen Einflüssen, wovon der unveränderliche Einfluss der Genetik und des Geschlechts als gesichert gilt. Die veränderlichen Einflussgrößen umfassen neben dem vorrangig untersuchten Alter unter anderem die Muskelmasse, das Körpergewicht, Ernährung, Medikamente, bestimmte Erkrankungen und die Nierenfunktion. Mit steigendem Alter führt ein struktureller Umbau der Niere sowie ein reduzierter renaler Blutfluss zu einem Rückgang der Nierenfunktion, die mit einer jährlichen Abnahme der GFR um ein Prozent ab dem 40. Lebensjahr beziffert werden kann. Als harnpflichtige Substanz steigt das Kreatinin im Serum mit abnehmender Nierenleistung aufgrund der sinkenden Filtration aus dem Blut und Ausscheidung über den Urin an. (Hommos et al., 2017; Hurwitz, 1993; Lindeman, 1992) Zwischen Serumkreatinin und Nierenfunktion besteht ein reziproker nicht linearer Zusammenhang. Da der Serumkreatininwert erst bei einer Abnahme der Nierenfunktion um 40 % ansteigt, spricht man vorher von einem „Kreatinin blinden Bereich“ in dem das Serumkreatinin trotz verminderter Nierenfunktion normwertig ist. Zur Früherkennung einer Niereninsuffizienz ist die isolierte Kreatininbestimmung deshalb nicht geeignet. (Launay-Vacher et al., 2007)

Cholesterin spielt als körpereigen produziertes oder mit tierischer Nahrung aufgenommenes Fettmolekül eine wichtige Rolle. In physiologischem Umfang nutzt der Körper es als Bestandteil von Zellwänden sowie zur Produktion von Gallensäuren und Hormonen. Das Gesamtcholesterin ist die Summe der verschiedenen Lipoproteinfraktionen des Blutes: Chylomikronen, Very-Low-Density Lipoproteine (VLDL), Low-Density Lipoproteine (LDL) und High Density Lipoproteine (HDL). Eine Erhöhung des Gesamtcholesterins begünstigt die Entstehung einer Atherosklerose. Zu den prognostisch ungünstigen Veränderungen der Blutfette zählt neben dem erhöhten Gesamtcholesterin besonders das erhöhte LDL-Cholesterin sowie das erniedrigte HDL-Cholesterin. Die Bestimmung des Gesamtcholesterins ist essenziell für die Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen, welche im Hinblick auf das erhöhte Risiko für Schlaganfälle und Koronare Herzkrankheit eine große gesundheitliche und volkswirtschaftliche Bedeutung erfährt. (Scheidt-Nave et al., 2013) Anders als der Wert des LDL-Cholesterins sind die Richtwerte für das Gesamtcholesterin nicht individuell risikoadaptiert, sondern alters- und geschlechtsabhängig angegeben. Der obere Grenzwert beträgt je nach Quelle 4,9 bis 6,4 mmol/l und steigt mit dem Alter. Präanalytisch beeinflussen die Nichteinhaltung der 12- bis 16-stündigen Nahrungskarenz vor Blutentnahme sowie bestimmte Medikamente und zu lange Venenstauung die Gesamtcholesterinwerte. Erniedrigt sind die Werte des Gesamtcholesterins bei konsumierenden Erkrankungen wie Tumorleiden, Schilddrüsenüberfunktion, Mangelernährung und -absorption und Lebererkrankungen. Eine Erhöhung findet sich bei primärer und sekundärer Hypercholesterinämie sowie in der Schwangerschaft. Die sekundäre Hypercholesterinämie

kann kausal bedingt sein durch endogene Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypercortisolismus und Schilddrüsenunterfunktion, chronische Nieren- und Lebererkrankungen sowie Medikamenteneinnahme.

3.3 Methodik

In vorliegender Arbeit wurden die klinischen und laborchemischen Daten von 66 Helikopterpiloten, die zwischen 2004 und 2016 im Rahmen flugmedizinischer Untersuchungen erhoben wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Untersuchungen fanden nach festgelegtem zeitlichem Schema in Ost- und Westeuropa statt. Aufgrund der beruflichen Stichprobe sind die Teilnehmer sämtlich über 18 Jahre alt und männlich.

In der transversalen Analyse wurden acht Laborparameter auf ihre Korrelation mit Literaturreferenzwerten untersucht. Um auf einen Einfluss des Alters auf die Kompatibilität mit den getesteten Referenzbereichen eingehen zu können wurden die Daten in verschiedene Altersgruppen eingeteilt. Longitudinal wurden die Parameter auf ihre Altersveränderlichkeit analysiert. In beiden Fällen wurde zusätzlich der Einfluss der regionalen Herkunft untersucht.

Für alle statistischen Auswertungen wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 26, IBM Cooperation) verwendet. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festgelegt. Ein p-Wert kleiner 0.05 berichtet demzufolge eine statistische Signifikanz. Mit 10 % Irrtumswahrscheinlichkeit werden p-Werte kleiner 0.1 berichtet.

3.3.1 Datenvorbereitung

Die Daten der flugmedizinischen Untersuchungen lagen in uneinheitlicher Form in tschechischer, polnischer und deutscher Sprache vor. Es erfolgte zuerst die Sichtung der Dokumentenformen, welche mit Microsoft Excel® (2010 Microsoft Corporation) in einer Dokumentenindex-Datei angelegt wurden. Die Namen der Piloten wurden mit einem Code pseudonymisiert und anschließend alle Untersuchungsdaten mit Microsoft Excel® erfasst. Die Daten wurden ein zweites Mal auf Eingabefehler überprüft und anschließend in das zur statistischen Analyse genutzte Statistikprogramm SPSS überführt.

Vorbereitungen für den Querschnitt

Für den Vergleich mit publizierten Referenzbereichen im Querschnitt wurden die Laborwerte in verschiedene Altersgruppen eingeteilt. Die an 977 möglichen Untersuchungszeitpunkten erhobenen Daten stammen von insgesamt 66 Piloten. Daraus folgt, dass ein Pilot mehrere Werte zu den Altersgruppen beiträgt und die Daten somit nicht frei von Bias sind. Die Einteilung folgt der Gruppenbildung, die in einzelnen der verwendeten Quellen vorkommt oder in weiteren Studien zur Altersveränderlichkeit von Laborparametern gefunden wurde. Tabelle 3 zeigt die drei verschiedenen Möglichkeiten der Einteilung in Altersgruppentypen. Die dichotome Einteilung in jünger als 45 Jahre oder älter als 45 Jahre folgt der Referenzwertstudie von Subhashree et al. (2012), die Einteilung in jünger als 50 Jahre oder älter als 50 Jahre folgt der Verwendung von Dörner (2013a) und Dormann et al. (2018).

Tabelle 3: Einteilung in Altersgruppentypen

Altersgruppentyp	Alter [Jahre]
1	18-29; 30-39; 40-49; 50-59; >60
2	<45/>45
3	<50/>50

Vorbereitungen für den Längsschnitt

Die Piloten wurden individuell in 6- oder 12-monatigen Abständen flugmedizinisch und laborchemisch untersucht. Für die Berechnungen im Längsschnitt wurden die von 2005 bis 2016 erhobenen Messwerte zunächst Halbjahren zugeteilt. Dabei fielen zwischen 1. Januar und 30. Juni eines Jahres erhobene Werte ins Halbjahr eins, zwischen 1. Juli und 31. Dezember erhobene Werte ins Halbjahr zwei. Resultierend aus den Untersuchungsabständen von mindestens sechs Monaten existiert pro Pilot maximal ein Wert pro Halbjahr. Der erste Untersuchungswert jedes Parameters eines Piloten wurde als Wert des Parameters zum Zeitpunkt Null erfasst, die folgenden Untersuchungsergebnisse wurden dem jeweiligen Halbjahr in Monaten zugeordnet. Anschließend wurde der Mittelwert aus den bis zu vier vorhandenen Werten eines Piloten innerhalb zweier Jahre neu gebildet.

Für die Anwendung der Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Längsschnitt ist eine gleiche Anzahl Parameter pro Messzeitpunkt nötig. Die Anzahl der gültigen Werte unterschied sich jedoch für die einzelnen 2-Jahres Intervall Variablen der Parameter. Aus diesem Grund musste die Auswahl des Follow-up Zeitraums für jeden Parameter individuell erfolgen. Der Zeitraum wurde so gewählt, dass die Anzahl der Variablen des letzten 2-Jahres-Intervalls mehr als zwei Drittel der Anzahl der Variablen des vorletzten 2-Jahres-Intervalls betrug. Für das Hämoglobin gab es 64 gültige Mittelwerte im ersten 2-Jahres Intervall und nur 14 gültige im letzten 2-Jahres-Intervall, im Zeitraum von 120 bis 138 Monaten. Für einen Follow-up Zeitraum von 96 bis 114 Monaten waren 45 gültige Mittelwerte vorhanden (vgl. Tabelle 4). Die Mittelwerte des letzten 2-Jahres-Intervall wurden aufgrund einer zu hohen Anzahl fehlender Werte nicht in die Auswertung miteinbezogen. Für die Parameter der Erythrozytenindices und das Gesamtcholesterin konnte durch eine ausreichende Anzahl von Mittelwerten ebenfalls ein Zeitraum von zehn Jahren analysiert werden

Tabelle 4: Anzahl N der gültigen Mittelwerte der Parameter pro Follow-up Zeitraum

Follow-up Zeitraum [Monate]	0-23	24-47	48-71	72-95	96-119	120-143
HGB	64	53	56	47	45	14
MCV	61	51	53	47	45	14
MCH	61	51	54	47	45	14
MCHC	61	51	54	47	45	14
ALT	52	38	35	27	17	1
AST	51	36	33	26	16	2
CREAT	57	41	35	26	14	2
TC	62	47	50	42	41	10

Bei den Parametern AST, ALT und Kreatinin zeigte sich schon nach einem Follow-up Zeitraum von 72 bis 90 Monaten ein deutlicher Rückgang der Anzahl der gültigen Werte. Der betrachtete Zeitraum ist aus diesem Grund mit acht Jahren um zwei Jahre kürzer als der der übrigen Parameter. Durch die anschließende Imputation des entsprechenden Mittelwertes des jeweiligen 2-Jahres Intervalls für fehlende Werte des Parameters wurde eine gleiche Anzahl Werte pro Parameter erreicht (Tabelle 12).

Zusätzlich wurden zwei weitere Variablen erstellt und im Datensatz abgespeichert: das Baseline-Alter wurde pro Parameter aus den Mittelwerten des Alters der ersten zwei Jahre berechnet. Hierfür wird das Halbjahr des ersten Messzeitpunktes ermittelt und der Mittelwert aus den ersten vier erhobenen Altersangaben gebildet. Eine zusätzliche Regionsvariable unterteilt die fünf HEMS-Organisationen in die Regionen West und Ost.

3.3.2 Deskriptive Statistik

Eine deskriptive Zusammenfassung der Daten erfolgte in tabellarischer und graphischer Darstellung. Die Deskriptivstatistik beschreibt die Kollektivdaten mit Mittelwerten, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Die Beschreibung der Stichprobe nennt Alter, Region, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus und eingenommene Medikation. Die Laborparameter sind deskriptiv getrennt für den Quer- und für den Längsschnitt beschrieben. Für den Querschnitt wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie 95 % Bereiche der Gesamtwerte jedes Parameters sowie unterteilt nach Altersgruppen gebildet. Boxplots zeigen grafisch die Verteilung der Werte pro Parameter getrennt nach Region.

3.3.3 Analytische Statistik

Einstichproben t-Tests

Mit dem t-Test können die Mittelwerte von maximal zwei Gruppen auf Unterschiede untersucht werden. Für den Vergleich der Laborwerte der Stichprobe mit Referenzwerten aus der Literatur wird der Einstichproben t-Test verwendet. Dieser überprüft den Mittelwert einer Stichprobe mit einem externen Referenzwert auf einen statistisch nachweisbaren Unterschied.

Die Voraussetzungen zur Durchführung sind: die überprüften Daten stammen aus einer normalverteilten Grundgesamtheit oder ausreichend großen Stichprobe; die annähernd gleiche Varianz der Grundgesamtheit ist gegeben. Die Fallzahlen der verschiedenen Altersgruppen sind in der Mehrzahl ungleich. Da die Standardabweichungen aber vergleichbar sind, sind die Mittelwertschätzungen trotz der ungleichen Fallzahlen zuverlässig.

Zweistichproben t-Tests

In den Analysen des Querschnittes werden Zweistichproben t-Tests durchgeführt, um jeweils zwei Mittelwerte verschiedener Altersgruppen der Stichprobe auf signifikante Unterschiede zu testen. Der Zweistichproben t-Test geht von einer Gleichheit der Mittelwerte in der Nullhypothese aus, die statistisch signifikant abgelehnt werden muss, um einen relevanten Effekt aufzuzeigen (Clauß et al., 1999). Als Voraussetzung zur Durchführung muss neben der Unverbundenheit der Stichproben die Normalverteilung des Merkmals in beiden Gruppen erfüllt sein. Alternativ zur Normalverteilung ist ein ausreichend großer Stichprobenumfang vorausgesetzt.

Varianzanalyse

Die Varianzanalyse analysiert das Vorliegen statistisch relevanter Mittelwertsunterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen. Die Gesamtvarianz der abhängigen Variablen wird zuerst unterteilt in systematische Varianz und Fehlervarianz. Anschließend werden diese Varianzschätzungen verglichen. Damit die Varianzanalyse mit Messwiederholung als statistischer Test angewendet werden darf, müssen die Daten folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Mindestens Intervallskalierung der abhängigen Variablen
- Normalverteilung der abhängigen Variablen
- Varianzhomogenität
- Homogenität der Stichprobenumfänge zu den verschiedenen Messzeitpunkten
- Sphärizität gegeben bei mehr als zwei Stufen des Messwiederholungsfaktors

Während sich der t-Test für zum Vergleich zweier Mittelwerte eignet, können mit der einfaktoriellen Varianzanalyse zwei oder mehr Gruppen simultan untersucht werden. Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse werden zwei Faktoren und ihre Wechselwirkung im Sinne von Haupt- und Interaktionseffekten untersucht. Mit der Varianzanalyse mit Messwiederholungen ist der Vergleich von mindestens zwei an derselben Stichprobe erhobenen Mittelwerten möglich. Die Kovarianzanalyse nimmt Kovariablen -meist als Kontrollvariablen- als zusätzliche quantitative Faktorvariablen in das statistische Modell auf. Dabei ist bekannt, dass die Kovariate einen Effekt auf die abhängige Variable hat, welche für die entsprechende Untersuchung von untergeordneter Relevanz ist. Indem der Einfluss der Kovariate auf die abhängige Variable in der Kovarianzanalyse neutralisiert wird, wird die Untersuchung der eigentlichen Fragestellung erleichtert. Zur Auswertung im Längsschnitt wird die Varianzanalyse mit Messwiederholungen berechnet:

- Abhängige Variable: jeweiliger Laborparameter
- Unabhängige Variable/Innersubjektfaktor: Messzeitpunkte (vier bzw. fünf Ausprägungen)
- Kovariable: Baseline-Alter (und Rauchstatus)
- Optional: Unabhängige Variable/Zwischensubjektfaktor: Region (zwei Ausprägungen: Ost/West)

Effektstärken

Das Signifikanzniveau α gibt einen Hinweis auf die Größe des Effekts, in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und dem jeweiligen statistischen Test. Somit eignet es sich nicht zum Vergleich der Ergebnisse verschiedener Tests. Um die Bedeutung eines gefundenen signifikanten Mittelwertunterschieds zu interpretieren, werden für statistische Analysen Effektstärken berechnet. Als Maß der Effektstärke für die Varianzanalysen wird das partielle Eta-Quadrat (η_p^2) verwendet und zur Interpretation nach Cohen (1988) folgende Grenzen genutzt (Bühner & Ziegler, 2009; Cohen, 1988).

- ◇ $< .06$ → kleiner Effekt
- ◇ $.06-.14$ → mittlerer Effekt
- ◇ $> .14$ → starker Effekt

Post-Hoc Test

Anhand des p-Werts erlaubt die Varianzanalyse die Aussage, ob es statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gruppen gibt. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen mehr als zwei Gruppen ist zusätzlich der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppenunterschieden relevant. Der Post-hoc Test zeigt als paarweiser Vergleich zwischen welchen Faktorstufen statistisch signifikante Unterschiede bestehen. Bei Paarvergleichstest handelt es sich um multiples Testen, da mehrere Tests dieselbe Nullhypothese untersuchen. Beim multiplen Testen kommt es zu einer Alpha-Fehlerkumulierung, weil die fälschliche Ablehnung der Nullhypothese mit der Anzahl der Tests steigt. Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden muss die mit 5 % angenommene Irrtumswahrscheinlichkeit angepasst werden. Die Fehlerkorrektur wird mit der einfachen und konservativen Bonferroni-Korrektur durchgeführt, bei der die angelegte Irrtumswahrscheinlichkeit durch die Anzahl der durchgeführten Tests geteilt wird, um ein neues Signifikanzniveau α zu bestimmen (Rasch, 2014).

Grafische Darstellung

Zur Darstellung der Ergebnisse werden Streudiagramme, Balkendiagramme und Profilplots (modifiziert aus SPSS) verwendet. Profilplots sind Liniendiagramme, die die geschätzten Randmittel im Modell visuell darstellen. Geschätzte Randmittel sind die aus den Regressionsfunktionen zu erwartende Mittelwerte für die Faktorstufen. Sie korrigieren auch für die unterschiedliche Anzahl an Fällen pro Gruppe.

3.4 Verwendete Referenzbereiche aus der Literatur

Für den Vergleich der Werte mit Referenzbereichen aus der Literatur wurden die Referenzbereiche der deutschsprachigen Quellen Dörner (2013a), Guder & Nolte (2009), Dormann et al. (2018) sowie zweier Quellen aus dem angloamerikanischen Raum (Provan et al., 2002; Stedman, 2006) verwendet. Für die hämatologischen Parameter wurden außerdem zwei Studien von Nordin et al. (2004) und Subhashree et al. (2012) in die Analysen einbezogen sowie für die Parameter der klinischen Chemie eine Studie von Rustad, Felding, Franzson et al. (2004) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Für den Referenzbereichsvergleich verwendete Referenzbereiche aus der Literatur, Werte mit * speziell für Männer angegeben

	HGB (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	ALT (U/l)	AST (U/l)	Creat (μ mol/l)	TC (mmol/l)
Dörner, Klaus: Klinische Chemie und Hämatologie (Dörner, 2013a)	13.3-17.7	*81-100	*27-34	*31.5-36.3	<50	<59	<50y: 74-110 >50y: 72-127	30y:3.9-5.7 40y: 4.2-6.2 50y: 4.4-6.2 60y:4.5-6.2
Guder, Nolte: Das Laborbuch für Klinik und Praxis (Guder & Nolte, 2009)	13.5-17.5	80-96	28-33	33-36	10-50		0-106	<5.2
Provan, Krentz: Oxford Handbook of Clinical and Laboratory Investigation (Provan et al., 2002)	13-18	77-95	27-32	32-36	5-42	5-42	60-125	
Stedman: Stedman's Medical dictionary (Stedman, 2006)	14-18	80-94	27-31	33-37	13-40	10-59	62-114	<5.2
Dormann, A. et al.: Laborwerte (Dormann et al., 2018)	14-18	83-95	27-34	32-36	10-50	10-50	<50y: 71-111 >50y: 71-127	<5.17
G. Nordin et al.: A multicentre study of reference intervals for haemoglobin, basic blood cell counts and erythrocyte indices in the adult population of the Nordic countries; Scand J Clin Lab Invest 2004 (Nordin et al., 2004)	13.4-17	82-98	27.1-33.3	31.7-35.7				
P. Rustad et al.: The Nordic Reference Interval Project 2000: (Rustad, Felding, Franzson, et al., 2004; Rustad, Felding, Lahti, et al., 2004)					10-68	14-45	*18-29: 64-97 30-39: 63-93 40-49: 64-99 50-59: 62-100 60-69: 64-103	*18-29: 2.8-6.3 30-39: 3.3-7.6 40-49: 3.5-7.3 50-59: 4.1-7.9 60-69: 3.9-7.8
A.R. Subhashree et al.: the Reference Intervals for the Haematological Parameters in Healthy Adult Population of Chennai, Southern India; Journal of Clinical and Diagnostic Research (Subhashree et al., 2012)	<45y: 14.1 >45y: 14.8	<45y: 79.23 >45y: 85.59	<45y: 27.41 >45y: 30.87	<45y: 34.53 >45y: 35.25				

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Tabelle 6 fasst die allgemeinen Kennzeichen des Teilnehmerkollektivs zusammen. Alle Angaben sind den unter 3.1 aufgeführten medizinischen Unterlagen entnommen.

Die 66 Studienteilnehmer waren zum ersten Untersuchungszeitpunkt zwischen 26 und 61 Jahre alt, mit einem Mittelwert von 43.3 Jahren (± 8.1). An den insgesamt 977 Untersuchungszeitpunkten waren die Piloten 26 bis 63 Jahre alt, der Mittelwert betrug 48.4 Jahren (± 7.4) und der Median 49 Jahre (vgl. Abbildung 5).

Tabelle 6: Charakteristika des Teilnehmerkollektivs

Merkmal	Ausprägung unter den Studienteilnehmern
Alter zum ersten Untersuchungszeitpunkt (MW \pm SD)	25.9-60.6 (43.3 \pm 8.1)
Region (66 gültig, 0 fehlend)	24 (36.4 %) West, 42 (63.6 %) Ost
BMI zum ersten Untersuchungszeitpunkt (65 gültig, 1 fehlend) (MW \pm SD)	21.1-33.7 (26.5 \pm 3.2) [kg/m ²]
BMI insgesamt (65 gültig, 1 fehlend) (MW \pm SD)	20.7-35.8 (26.9 \pm 3.173) [kg/m ²]
Raucher (66 gültig, 0 fehlend)	46 (69.7 %) nein, 20 (30.3 %) ja
Medikation (65 gültig, 1 fehlend)	45 (69.2 %) nein, 20 (30.8 %) ja

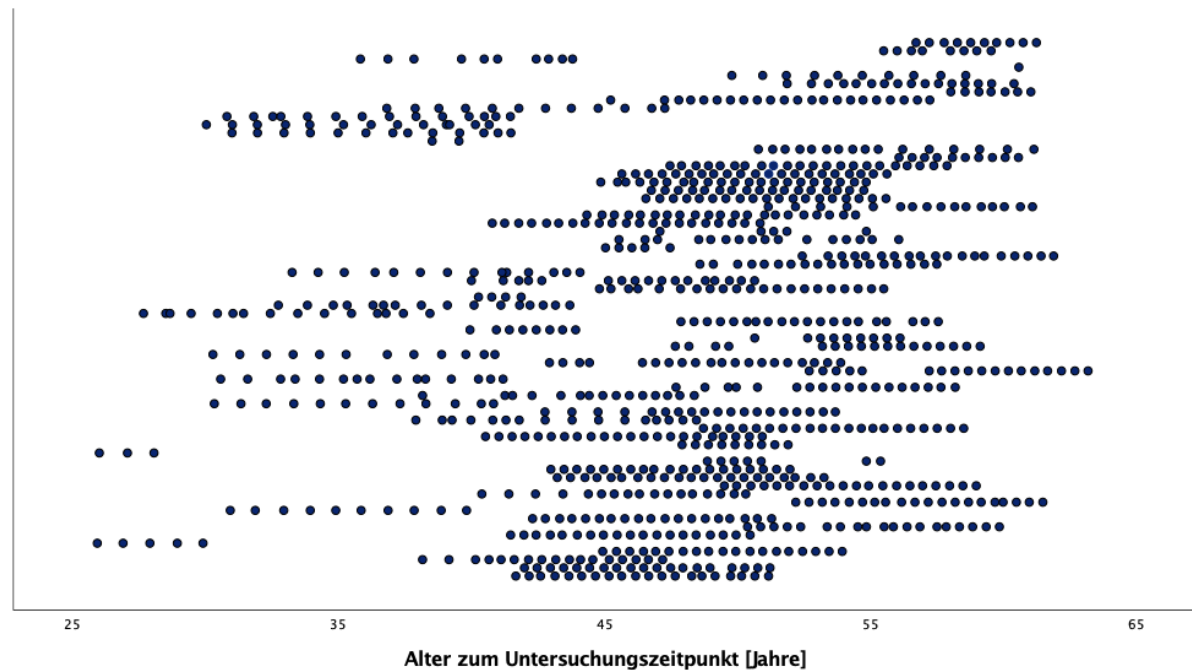


Abbildung 5: Alter zum Untersuchungszeitpunkt (*x*-Achse: Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung / *y*-Achse: Pilot) jeder Punkt stellt einen Untersuchungszeitpunkt dar, jede Punktreihe bezieht sich auf einen Piloten

Die Bemühungen, aufgrund der Fragestellung der Age-60 Studien besonders ältere Piloten für die Studienteilnahme zu gewinnen, führte zu einem Oversampling der Teilnehmer der Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen im Vergleich zu Teilnehmern der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen (vgl. Abbildung 5). Aus der realen Unterrepräsentation aktiver HEMS-Piloten älter als 60 Jahre folgte für diese trotz Oversampling eine kleinere Fallzahl. Die Anzahl der Parameter getrennt nach Altersgruppe 1 (Tabelle 3) waren daher teilweise sehr unterschiedlich. In der Altersgruppe der über 60-Jährigen ist zu beachten, dass diese eine kürzere Zeitspanne als die 10-Jahres Gruppen beinhaltet, da der älteste Pilot zum letzten Untersuchungszeitpunkt 63 Jahre alt war.

Alle Studienteilnehmer der Age-60 Studie sind Europäer. Von den insgesamt fünf teilnehmenden HEMS (Helicopter Emergency Medical Service) Organisation lassen sich drei der Region West (Deutschland und Österreich) und zwei der Region Ost (Tschechien, Polen) zuteilen. Von den 66 teilnehmenden Piloten stammen 24 (36,4 %) aus der Region West und 42 (63,6 %) aus der Region Ost (Abbildung 6).

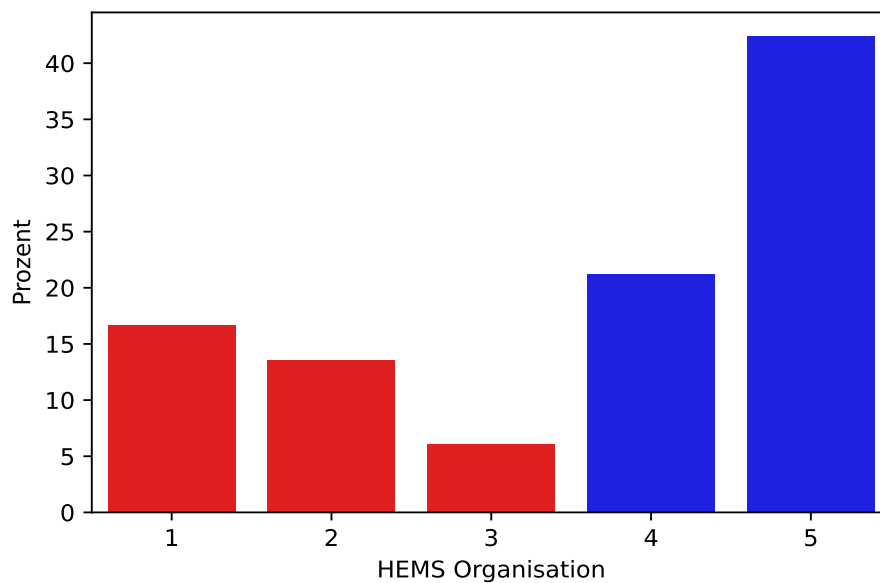


Abbildung 6: Balkendiagramm: Verteilung der HEMS Organisationen nach Häufigkeit: 1, 2 (Deutschland) und 3 (Österreich): Region West (rot), 4 (Tschechische Republik) und 5 (Polen): Region Ost (blau)

Die Angaben zu Größe, Gewicht, Vorerkrankungen, Rauchgewohnheit sowie Medikamenteneinnahme stammten aus den selbst ausgefüllten Fragebögen. Während die Größenangaben pro Pilot über die Zeit gleich blieb, schwankten die Gewichtsangaben über die Jahre. Der Body-Mass-Index wurde für jeden Piloten und jeden Untersuchungszeitpunkt berechnet. Für einen Piloten fehlte die Größen- und Gewichtsangabe, so dass kein BMI errechnet werden konnte. Getrennt nach Altersgruppen fällt ein Anstieg des BMIs mit dem Alter auf. Die BMI Werte der Piloten der Region Ost ($27,19 \pm 3,26 \text{ kg/m}^2$) sind im Mittel höher als die der Piloten der Region West ($26,48 \pm 3,03 \text{ kg/m}^2$), der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 7: BMI nach Altersgruppen und insgesamt mit Mittelwert \pm SD und Anzahl N

Alter bei Messung [Jahre]	Mittelwert \pm SD [kg/m^2]	N
18-29	$24,87 \pm 2,15$	9
30-39	$26,06 \pm 3,13$	98
40-49	$27,24 \pm 3,01$	318
50-59	$27,85 \pm 3,43$	398
>60	$28,19 \pm 2,81$	48
Insgesamt	$27,41 \pm 3,26$	871

Im Fragebogenabschnitt gaben 20 der 66 Piloten (=30,3 %) an mehr als einem Untersuchungszeitpunkt an, aktuell zu rauchen. 46 (=69,7 %) verneinten dies zu jedem Zeitpunkt. Ein Pilot wurde insgesamt zu den Rauchern gezählt, wenn er zu mehreren Untersuchungszeitpunkten angegeben hatte zu rauchen. Bei uneinheitlichen Angaben wurde so verfahren, dass alle Piloten,

die die Frage ob aktuell geraucht werde zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt bejaht hatten, zu den Rauchern gezählt wurden. Dabei wurde es als wahrscheinlicher erachtet, dass ein Teilnehmer bei fehlenden Angaben vergessen hatte ein Kreuz zu setzen, als dass er für ein halbes Jahr das Rauchen aufgegeben hatte.

Zur Frage nach derzeitiger Medikamenteneinnahme machten 65 von 66 Piloten Angaben. 45 Piloten (=68,2 %) verneinten die Frage, 20 (=30,3 %) bejahten sie. Hierbei ist die über längere Zeit oder den gesamten Zeitraum erfolgte Medikamenteneinnahme genauso berücksichtigt wie die kurzfristige Einnahme von beispielsweise Antibiotika zu einem Untersuchungszeitpunkt. Nachträglich wurde der Wirkstoff der eingenommenen Medikation recherchiert. Tabelle 8 zeigt die Wirkstoffe der genannten Medikamente zusammengefasst nach Medikamentengruppen. Am häufigsten werden Substanzen der Gruppe der Antihypertensiva eingenommen, an zweiter Stelle folgt die Einnahme von Substanzen der Gruppe der Lipidsenker.

Tabelle 8: Medikamentengruppe und Wirkstoffe sowie Anzahl der Nennung der von den Piloten eingenommenen Medikamente (relative Häufigkeit in Prozent)

Medikamentengruppe	Wirkstoff	Anzahl (% von 20)
<i>Herz-Kreislauf-System:</i> ACE-Hemmer, Sartane, Calcium-Antagonisten, Diuretika	Perindopril, Lisinopril, Candesartan, Amlodipin, Verapamil, Indapamid, Hydrochlorthiazid	13 (65 %)
<i>Fettstoffwechsel:</i> Statine, Fibrate	Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Fenofibrate	9 (45 %)
<i>Antiallergika</i>	Loratadin, Levocetirizin	2 (10 %)
<i>Harnsäurestoffwechsel</i>	Allopurinol	1 (5 %)
<i>Andere:</i> Antibiotika, Alphablocker, Protonenpumpenhemmer, Schilddrüsenhormone, Antitussiva, Kortikosteroide	Azithromycin, Doxazosin, Pantoprazol, Levothyroxin, Ambroxol, Butamirat, Fluocinolonacetonid	7 (35 %)

4.2 Beschreibung der Laborparameter

4.2.1 Parameter im Querschnitt

Tabelle 9 gibt die 95 %-Bereiche der Parameter gesamt und nach Altersgruppen in der Übersicht wieder. Weiterhin angegeben sind Anzahl der Werte und Mittelwerte mit Standardabweichung.

Tabelle 9: Deskriptive Daten der Parameter im Querschnitt insgesamt und nach Altersgruppen: Anzahl der Messpunkte (N), Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), 2.5-, 97.5- und 50 % Perzentil

	Altersgruppe	Anzahl N	MW ± SD	2,5 %- Perzentil	97,5 %- Perzentil	50 %- Perzentil
HGB [g/dl]	Gesamt	842	15.4 ± 0.9	13,5	17,2	15,5
	18-29 Jahre	6	14.9 ± 0.8	13,9	15,7	14,4
	30-39 Jahre	91	15.8 ± 0.8	14,0	17,4	15,9
	40-49 Jahre	323	15.5 ± 0.8	13,5	17,3	15,6
	50-59 Jahre	377	15.3 ± 1.0	13,2	17,0	15,3
	>60 Jahre	45	14.9 ± 1.1	12,6	17,2	14,7
MCV [fl]	Gesamt	807	89.7 ± 4.0	82,9	98	89,4
	18-29 Jahre	6	87.7 ± 2.1	85	90,1	86,6
	30-39 Jahre	90	88.5 ± 4.1	79,3	94,6	88,1
	40-49 Jahre	322	89.2 ± 3.6	82,9	96,4	89
	50-59 Jahre	353	90.4 ± 4.2	83,6	99,8	90
	>60 Jahre	36	90.5 ± 3.0	84	94,9	91
MCH [pg]	Gesamt	812	30.6 ± 1.35	28	33,3	30,5
	18-29 Jahre	6	30.1 ± 0.8	29,1	31,1	30
	30-39 Jahre	90	29.9 ± 1.4	27,2	32,6	30
	40-49 Jahre	322	30.4 ± 1.3	28	33	30,3
	50-59 Jahre	358	30.9 ± 1.3	28,3	33,7	30,9
	>60 Jahre	36	30.8 ± 1.1	29	32,7	30,5
MCHC [g/dl]	Gesamt	811	34.1 ± 1.02	32	36	34
	18-29 Jahre	6	34.3 ± 0.5	33,4	34,9	34,2
	30-39 Jahre	90	33.8 ± 1.0	32,3	35,9	33,7
	40-49 Jahre	321	34.1 ± 1.0	32,1	36	34
	50-59 Jahre	358	34.2 ± 1.1	31,5	36	34,1
	>60 Jahre	36	34.1 ± 1.0	31	35,9	34
ALT [U/l]	Gesamt	333	38.1 ± 21.5	14	93,7	31,1
	18-29 Jahre	3	32.4 ± 14.6	23,4	47,4	24
	30-39 Jahre	60	37.8 ± 21.3	9,3	85	29
	40-49 Jahre	130	38.2 ± 22.7	12,9	97,2	31,2
	50-59 Jahre	125	39.0 ± 21.7	15	96,3	31,6
	>60 Jahre	15	31.4 ± 9.1	19,5	48,8	29,7
AST [U/l]	Gesamt	317	29.4 ± 17.3	13,9	55,4	27
	18-29 Jahre	3	49.0 ± 42.3	22,2	92,5	24,6
	30-39 Jahre	60	28.1 ± 11.9	12,5	57	25,2
	40-49 Jahre	122	30.4 ± 24.0	16,2	57,8	27,6
	50-59 Jahre	117	28.4 ± 10.1	13	49,5	27,3
	>60 Jahre	15	30.1 ± 3.9	25,2	37	29,2
CREAT [µmol/l]	Gesamt	366	89.8 ± 13.1	67,2	114,9	90
	18-29 Jahre	3	102.0 ± 9.7	91	108,8	98,5
	30-39 Jahre	59	98.4 ± 11.3	78,4	120,8	97,2
	40-49 Jahre	136	91.5 ± 12.4	67,8	114,9	90,2
	50-59 Jahre	146	85.5 ± 12.3	63,4	110,5	84,9
	>60 Jahre	22	83.6 ± 12.7	64	108,5	81
TC [mmol/l]	Gesamt	665	5.3 ± 0.86	3,58	6,91	5,26
	18-29 Jahre	4	4.9 ± 0.6	4,38	5,62	4,79
	30-39 Jahre	86	4.9 ± 0.8	3,53	6,34	4,8

Altersgruppe	Anzahl N	MW \pm SD	2,5 %- Perzentil	97,5 %- Perzentil	50 %- Perzentil
40-49 Jahre	246	5.4 \pm 1.0	3,45	7,09	5,33
50-59 Jahre	296	5.4 \pm 0.8	3,83	6,78	5,4
>60 Jahre	33	4.6 \pm 0.5	3,76	5,47	4,52

Tabelle 10 zeigt die Parameter mit Anzahl, Mittelwerten und Standardabweichung sowie Median zu allen Untersuchungszeitpunkten getrennt nach Region auf. Mittels t-Test wurden die Mittelwerte auf Unterschiede verglichen. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$).

Tabelle 10: Kenngrößen der Parameter der Piloten, getrennt nach Region: Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung und Median sowie p der t-Tests des Mittelwertvergleichs der Regionen

	Piloten Ost N=42		Piloten West N=24		t-Test, p
	MW \pm SD	Median	MW \pm SD	Median	
Hgb [g/dl]	15.5 \pm 0.7	15.6	15.3 \pm 1.0	15.2	.337
MCV [fl]	90.0 \pm 3.7	89.7	88.9 \pm 3.2	88.4	.272
MCH [pg]	30.6 \pm 1.3	30.6	30.3 \pm 1.0	30.2	.247
MCHC [g/dl]	34.1 \pm 0.46	34.1	34.1 \pm 1.0	34.2	.966
Alt [U/l]	36.6 \pm 17.5	31.9	35.7 \pm 15.9	31.8	.861
Ast [U/l]	29.9 \pm 8.9	27.7	27.0 \pm 7.0	27.0	.227
Creat [μ mol/l]	94.3 \pm 11.5	93.8	87.8 \pm 12.0	91.2	.052
Tc [mmol/l]	5.1 \pm 0.69	5.1	5.3 \pm 0.60	5.3	.349

4.2.2 Parameter im Längsschnitt

Für die longitudinale Auswertung wurden alle Werte eines Zwei-Jahres Zeitraums eines Parameters zu einem Mittelwert zusammengefasst. Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte der Zwei-Jahres-Intervalle des Datensatzes mit Anzahl und Standardabweichung. Die Mittelwerte aus Tabelle 11 wurden zur Imputation der fehlenden Zwei-Jahres-Intervall Werte genutzt (siehe 3.3.1). In Tabelle 12 ist der Follow-up Zeitraum je nach Parameter auf 72 bis 90 oder 96 bis 114 Monate gekürzt und die fehlenden Zwei-Jahres-Intervall Werte durch die Mittelwerte aus Tabelle 11 ersetzt. Die Werte aus Tabelle 12 wurden für die weitere längsschnittliche Analyse genutzt.

Tabelle 11: Mittelwerte der Parameter des Datensatzes mit Anzahl und Standardabweichung nach Follow-up Zeitraum (entspricht Zwei-Jahres-Intervallen)

Follow-Up Zeitraum (Monate)		0-23	24-47	48-71	72-95	96-119	120-143
HGB	N	64	53	56	47	45	14
	MW	15.36	15.40	15.43	15.51	15.46	15.28
	(SD)	(0.89)	(0.82)	(0.80)	(0.83)	(0.86)	(1.17)
MCV	N	61	51	53	47	45	14
	MW	89.66	90.07	89.62	89.34	89.08	89.50
	(SD)	(3.81)	(3.68)	(3.57)	(4.12)	(3.48)	(3.74)
MCH	N	61	51	54	47	45	14
	MW	30.47	30.53	30.34	30.60	30.63	30.51
	(SD)	(1.28)	(1.28)	(1.26)	(1.30)	(1.23)	(1.02)
MCHC	N	61	51	54	47	45	14
	MW	34.04	33.90	33.88	34.26	34.40	34.14
	(SD)	(0.78)	(0.92)	(0.82)	(0.74)	(0.64)	(0.69)
ALT	N	52	38	35	27	17	1
	MW	35.03	36.52	37.18	37.30	37.59	61.00
	(SD)	(18.97)	(16.74)	(16.48)	(19.88)	(16.99)	
AST	N	51	36	33	26	16	2
	MW	28.22	27.92	31.18	27.90	29.02	27.50
	(SD)	(13.08)	(7.74)	(16.19)	(9.48)	(7.25)	(3.54)
CREAT	N	57	41	35	26	14	2
	MW	93.54	91.78	88.36	84.90	87.55	80.00
	(SD)	(12.71)	(13.23)	(11.30)	(10.26)	(10.08)	(1.88)
TC	N	62	47	50	42	41	10
	MW	5.28	5.23	5.11	5.13	5.18	5.62
	(SD)	(0.83)	(0.84)	(0.80)	(0.65)	(0.68)	(1.24)

Tabelle 12: Mittelwerte der Parameter der Zwei-Jahres-Intervalle nach Imputation fehlender Werte aus Tabelle 11, mit Anzahl und Standardabweichung. Die Follow-up Zeiträume sind je nach Parameter auf 72 bis 95 oder 96 bis 119 Monate gekürzt

Follow-Up Zeitraum (Monate)		0-23	24-47	48-71	72-95	96-119
HGB	N	64	64	64	64	64
	MW	15.36	15.40	15.43	15.51	15.46
	(SD)	(0.88)	(0.75)	(0.74)	(0.71)	(0.72)
MCV	N	61	61	61	61	61

	MW	89.66	90.07	89.62	89.34	89.08
	(SD)	(3.81)	(3.36)	(3.32)	(3.61)	(2.98)
MCH	N	61	61	61	61	61
	MW	30.47	30.53	30.34	30.60	30.63
	(SD)	(1.28)	(1.26)	(1.19)	(1.14)	(1.06)
MCHC	N	61	61	61	61	61
	MW	34.04	33.90	33.88	34.26	34.40
	(SD)	(0.78)	(0.84)	(0.77)	(0.65)	(0.55)
ALT	N	52	52	52	52	
	MW	35.03	36.52	37.18	37.30	
	(SD)	(18.97)	(14.26)	(13.46)	(14.20)	
AST	N	51	51	51	51	
	MW	26.83	27.92	28.85	27.90	
	(SD)	(8.50)	(6.48)	(7.31)	(6.70)	
CREAT	N	57	57	57	57	
	MW	93.54	91.78	88.36	84.90	
	(SD)	(12.71)	(11.18)	(8.80)	(6.85)	
TC	N	62	62	62	62	62
	MW	5.28	5.23	5.11	5.07	5.18
	(SD)	(0.83)	(0.73)	(0.71)	(0.57)	(0.55)

4.3 Einfluss des Alters auf die Parameter: Analysen im Querschnitt

4.3.1 Vergleich der Laborparameter mit Referenzbereichen aus der Literatur

Die Laborwerte wurden anhand des Alters des Studienkollektiv zum Untersuchungszeitpunkt in verschiedene Typen von Altersgruppen eingeteilt: 18-29 Jahre, 30-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, >60 Jahre; <45/>45 Jahre; <50/>50 Jahre (vgl. Tabelle 3). Mit Ausnahme der Einteilung <45/>45 Jahre aus der südindischen Referenzwertstudie von Subhashree et al. (2012) (vgl. Tabelle 15), in der ausschließlich Cut-off-Werte, aber keine Bereiche angegeben werden, wurden die Mittelwerte dieser Gruppen mit Referenzbereichen aus der Literatur verglichen (vgl. Tabelle 5). Tabelle 13 führt jede Variable mit gültiger und fehlender Anzahl N, Mittelwert und Standardabweichung auf. Für jeden Parameter ist der Prozentwert der Anzahl innerhalb und außerhalb des Literaturreferenzbereichs liegender Werte in der jeweiligen Altersunterteilung dargestellt, wobei ein Prozentwert größer als 10 % außerhalb der Grenzwerte farbig hinterlegt ist. Die gültigen Prozent, die in den Häufigkeitstabellen als „Prozent innerhalb der Grenzwerte“ ausgewiesen sind, beziehen sich nur auf die gültige Anzahl der Werte. Die jeweils fehlenden Werte pro Altersgruppe pro Parameter sind nicht berücksichtigt. Die Anzahl der Werte gibt die Anzahl der an höchstens 977 Zeitpunkten stattgefundenen Messungen und nicht die Anzahl der insgesamt 66 Probanden an. Im Anschluss ist die Tabelle mit den Signifikanzen der t-Tests aufgeführt. Hier markieren die farbig hinterlegten Zellen statistisch signifikante Ergebnisse mit $p < 0,001$ (Tabelle 14).

Tabelle 13: Anzahl der Laborwerte innerhalb und außerhalb der verglichenen Referenzbereiche nach Altersgruppen, in Prozent; N= Anzahl der Werte; (entspricht Anzahl der Messungen und nicht der Anzahl der Probanden) M=Mittelwert; SD=Standardabweichung, Prozentwert >10 farbig hinterlegt

Variable	Altersgruppe	N		M	SD	Dörner (2013a)		Guder & Nolte (2009)		Provan (2002)		Stedman (2006)		Dormann et al. (2018)		Nordin et al. (2004)		Rustad et al. (2004)	
		gültig	fehlend			% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte
HGB	18-29 Jahre	6	4	14.85	.81	100	-	100	-	100	-	83.3	16.7	83.3	16.7	100	-		
	30-39 Jahre	91	16	15.80	.85	100	-	98.9	1.1	100	-	98.9	1.1	98.9	1.1	93.4	6.6		
	40-49 Jahre	323	40	15.49	.85	99.4	0.6	97.2	2.8	99.7	0.3	94.4	5.6	94.4	5.6	96.0	4.0		
	50-59 Jahre	377	72	15.26	.97	97.1	2.9	96.6	3.4	98.9	1.1	89.7	10.3	89.7	10.3	95.2	4.8		
	>60 Jahre	45	3	14.87	1.08	95.6	4.4	95.6	4.4	97.8	2.2	75.6	24.4	75.6	24.4	91.1	8.9		
MCV	18-29 Jahre	6	4	87.70	2.12	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
	30-39 Jahre	90	17	88.47	4.09	96.7	3.3	95.6	4.4	97.8	2.2	91.1	8.9	87.8	12.2	93.3	6.7		
	40-49 Jahre	322	41	89.20	3.57	99.4	0.6	94.7	5.3	92.5	7.5	89.8	10.2	90.1	9.9	98.8	1.2		
	50-59 Jahre	353	96	90.39	4.23	97.7	2.3	89.5	10.5	87.3	12.7	82.7	17.3	86.7	13.3	95.2	4.8		
	>60 Jahre	36	12	90.48	3.02	100	-	100	-	97.2	2.8	91.7	8.3	97.2	2.8	100	-		
MCH	18-29 Jahre	6	4	30.10	.82	100	-	100	-	100	-	83.3	16.7	100	-	100	-		
	30-39 Jahre	90	17	29.90	1.40	100	-	90.0	10.0	93.3	6.7	82.2	17.8	98.9	1.1	97.8	2.2		
	40-49 Jahre	322	41	30.40	1.29	99.1	0.9	96.0	4.0	88.5	11.5	71.4	28.6	98.8	1.2	98.1	1.9		
	50-59 Jahre	358	91	30.86	1.34	100	-	94.7	5.3	81.3	18.7	57.0	43.0	100	-	95.8	4.2		
	>60 Jahre	36	12	30.80	1.05	100	-	100	-	83.3	16.7	66.7	33.3	100	-	100	-		
MCHC	18-29 Jahre	6	4	34.32	.54	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
	30-39 Jahre	90	17	33.82	1.02	97.8	2.2	75.6	24.4	97.8	2.2	76.7	23.3	97.8	2.2	96.7	3.3		
	40-49 Jahre	321	42	34.11	.98	97.5	2.5	87.9	12.1	96.0	4.0	89,7	10.3	96.0	4.0	93.5	6.5		
	50-59 Jahre	358	91	34.17	1.05	97.2	2.8	88.3	11.7	94.4	5.6	90.2	9.8	94.4	5.6	91.3	8.7		

Variable	Alters- gruppe	N		M	SD	Dörner (2013a)		Guder & Nolte (2009)		Provan (2002)		Stedman (2006)		Dormann et al. (2018)		Nordin et al. (2004)		Rustad et al. (2004)	
		gül- tig	feh- lend			% inner- halb der Grenz- werte	% aus- serhalb der Grenz- werte	% inner- halb der Grenz- werte	% aus- serhalb der Grenz- werte	% inner- halb der Grenz- werte	% aus- serhalb der Grenz- werte	% inner- halb der Grenz- werte	% aus- serhalb der Grenz- werte	% inner- halb der Grenz- werte	% aus- serhalb der Grenz- werte	% inner- halb der Grenz- werte	% aus- serhalb der Grenz- werte	% inner- halb der Grenz- werte	% aus- serhalb der Grenz- werte
	>60 Jahre	36	0	34.09	1.04	100	-	91.7	8.3	97.2	2.8	91.7	8.3	97.2	2.8	91.7	8.3		
ALT	18-29 Jahre	3	7	32.40	14.56	100	-	100	-	66.7	33.3	66.7	33.3	100	-			100	-
	30-39 Jahre	60	47	37.77	21.35	80.0	20.0	78.3	21.7	68.3	31.7	58.3	41.7	78.3	21.7			85.0	15.0
	40-49 Jahre	130	233	38.18	22.66	78.5	21.5	77.7	22.3	70.0	30.0	65.4	34.6	77.7	22.3			90.8	9.2
	50-59 Jahre	125	324	39.01	21.66	77.6	22.4	76.8	23.2	67.2	32.8	64.8	35.2	76.8	23.2			88.8	11.2
	>60 Jahre	15	33	31.45	9.14	93.3	6.7	93.3	6.7	93.3	6.7	93.3	6.7	93.3	6.7			100	-
AST	18-29 Jahre	3	7	49.00	42.33	66.7	33.3			66.7	33.3	66.7	33.3	66.7	33.3			66.7	33.3
	30-39 Jahre	60	47	28.05	11.93	96.7	3.3			90.0	10.0	96.7	3.3	95.0	5.0			85.0	15.0
	40-49 Jahre	122	241	30.44	24.03	98.4	1.6			89.3	10.7	98.4	1.6	95.9	4.1			93.4	6.6
	50-59 Jahre	117	332	28.38	10.10	99.1	.9			88.9	11.1	99.1	0.9	97.4	2.6			88.9	11.1
	>60 Jahre	15	33	30.15	3.92	100	-			100	-	100	-	100	-			100	-
CREAT	18-29 Jahre	3	7	102.03	9.66			33.3	66.7	100	-	100	-					33.3	66.7
	30-39 Jahre	59	48	98.38	11.29			69.5	30.5	100	-	88.1	11.9					33.9	66.1
	40-49 Jahre	136	227	91.48	12.41			86.0	14.0	99.3	0.7	94.1	5.9					72.8	27.2
	50-59 Jahre	146	303	85.54	12.26			93.2	6.8	100	-	96.6	3.4					88.4	11.6
	>60 Jahre	22	26	83.58	12.69			90.9	9.1	100	-	100	-					90.9	9.1
	<50 Jahre	217	319	93.10	12.70	82.9	17.1							85.7	14.3				
	>50 Jahre	149	292	85.07	12.11	82.6	17.4							83.9	16.1				
TC	18-29 Jahre	4	6	4.94	.55	100	-	75.0	25.0			75.0	25.0	75.0	25.0			100	-
	30-39 Jahre	86	21	4.91	.84	72.1	27.9	65.1	34.9			65.1	34.9	64.0	36.0			98.8	1.2
	40-49 Jahre	246	117	5.36	.98	67.1	32.9	43.1	56.9			43.1	56.9	42.7	57.3			95.1	4.9
	50-59 Jahre	296	153	5.37	.77	73.6	26.4	38.9	61.1			38.9	61.1	37.5	62.5			94.3	5.7
	>60 Jahre	33	15	4.56	.51			84.8	15.2			84.8	15.2	84.8	15.2			84.8	15.2

Tabelle 14: Signifikanzen der t-Tests der Vergleiche der Mittelwerte der Parameter nach Altersgruppen mit Referenzbereichen der Literatur (oberer, unterer und mittlerer Referenzbereichswert kursiv); jeweils Signifikanz des Vergleichs mit U= unterem Referenzbereichswert, O= oberem Referenzbereichswert, M= mittlerem Referenzbereichswert. N= Anzahl der Werte; (entspricht Anzahl der Messungen ungleich Anzahl der Probanden, siehe Methodenteil Limitationen) M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; statistisch signifikante Ergebnisse mit $p < 0.001$ farbig hinterlegt.

Variable	Alter in Jahren	N	M	SD	Dörner (2013a)			Guder & Nolte (2009)			Provan (2002)			Stedman (2006)			Dormann et al. (2018)			Nordin et al. (2004)			Rustad et al. (2004)		
					U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M
					13,3	17,7	15,5	13.5	17.5	15.5	13	18	15.5	14	18	16	14	18	16	13.4	17.0	15.2			
HGB	18-29	6	14.85	.81	.005	.000	.105	.009	.000	.105	.002	.000	.105	.049	.000	.017	.049	.000	.017	.007	.001	.337			
	30-39	91	15.80	.85	.000	.000	.001	.000	.000	.001	.000	.000	.001	.000	.000	.030	.000	.000	.030	.000	.000	.000			
	40-49	323	15.49	.85	.000	.000	.804	.000	.000	.804	.000	.000	.804	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
	50-59	377	15.26	.97	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
	>60	45	14.87	1.08	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
					81	100	90.5	80	96	88	77	95	86	80	94	87	83	95	89	82	98	90			
MCV	18-29	6	87.70	2.12	.001	.000	.023	.000	.000	.743	.000	.000	.107	.000	.001	.455	.003	.000	.193	.001	.000	.045			
	30-39	90	88.47	4.09	.000	.000	.000	.000	.000	.277	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.000	.000	.223	.000	.000	.001			
	40-49	322	89.20	3.57	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.306	.000	.000	.000			
	50-59	353	90.39	4.23	.000	.000	.629	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.084			
	>60	36	90.48	3.02	.000	.000	.974	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.006	.000	.000	.344				
					26	34	30	28	33	30.5	27	32	29.5	27	31	29	27	34	30.5	27.1	33.3	30.2			
MCH	18-29	6	30.10	.82	.000	.000	.777	.002	.000	.286	.000	.002	.133	.000	.043	.022	.000	.000	.286	.000	.000	.777			
	30-39	90	29.90	1.40	.000	.000	.519	.000	.000	.000	.000	.000	.007	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.048			
	40-49	322	30.40	1.29	.000	.000	.000	.000	.000	.176	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.176	.000	.000	.005			
	50-59	358	30.86	1.34	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.054	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
	>60	36	30.80	1.05	.000	.000	.096	.000	.000	.096	.000	.000	.000	.000	.263	.000	.000	.000	.096	.000	.000	.002			
					31	36	33.5	33	36	34.5	32	36	34	33	37	35	32	36	34	31.7	35,7	33.7			
MCHC	18-29	6	34.32	.54	.000	.001	.014	.002	.001	.445	.000	.001	.212	.002	.000	.027	.000	.001	.212	.000	.002	.039			
	30-39	90	33.82	1.02	.000	.000	.004	.000	.000	.000	.000	.000	.103	.000	.000	.000	.000	.000	.103	.000	.000	.260			
	40-49	321	34.11	.98	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.048	.000	.000	.000	.000	.048	.000	.000	.000				
	50-59	358	34.17	1.05	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.002	.000	.000	.000	.000	.002	.000	.000	.000				
	>60	36	34.09	1.04	.000	.000	.002	.000	.000	.023	.000	.000	.623	.000	.000	.000	.000	.623	.000	.000	.033				
						50		10	50	30	5	42	23.5	13	40	26.5	10	50	30				10	68	39
ALT	18-29	3	32.40	14.56		.171		.117	.171	.802	.083	.372	.401	.147	.461	.555	.117	.171	.802				.117	.051	.515
	30-39	60	37.77	21.35		.000		.000	.000	.007	.000	.130	.000	.000	.421	.000	.000	.007				.000	.000	.656	
	40-49	130	38.18	22.66		.000		.000	.000	.000	.000	.057	.000	.000	.361	.000	.000	.000				.000	.000	.679	
	50-59	125	39.01	21.66		.000		.000	.000	.000	.000	.126	.000	.000	.611	.000	.000	.000				.000	.000	.995	

	>60	15	31.45	9.14		.000		.000	.000	.550	.000	.001	.005	.000	.003	.055	.000	.000	.550				.000	.000	.006
						59					5	42	23.5	10	59	34.5	10	50	30				14	45	29.5
AST	18-29	3	49.00	42.33		.722					.214	.801	.406	.252	.722	.613	.252	.971	.518				.288	.885	.509
	30-39	60	28.05	11.93		.000					.000	.000	.004	.000	.000	.000	.000	.000	.211				.000	.000	.352
	40-49	122	30.44	24.03		.000					.000	.000	.002	.000	.000	.065	.000	.000	.840				.000	.000	.666
	50-59	117	28.38	10.10		.000					.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.086				.000	.000	.234
	>60	15	30.15	3.92		.000					.000	.000	.000	.000	.000	.001	.000	.000	.887				.000	.000	.533
									106		60	125	92,5	62	114	88							64	97	80.5
creat	18-29	3	102.03	9.66					.550		.017	.054	.230	.019	.165	.128							.021	.463	.061
																							63	93	78
	30-39	59	98.38	11.29					.000		.000	.000	.000	.000	.000	.000							.000	.000	.000
																							64	99	81.5
	40-49	136	91.48	12.41					.000		.000	.000	.339	.000	.000	.000							.000	.000	.000
																							62	100	81
	50-59	146	85.54	12.26					.000		.000	.000	.000	.000	.000	.016							.000	.000	.000
																							64	103	83.5
	>60	22	83.58	12.69					.000		.000	.000	.003	.000	.000	.117							.000	.000	.977
						74	110	92									71	111	91						
	<50	217	93.10	12.70	.000	.000	.000										.000	.000	.015						
						72	127	99.5									71	127	99						
	>50	149	85.07	12.11	.000	.000	.000										.000	.000	.000						
						3.9	5.7	4.8		5.2					5.2			5.17					2.8	6.3	4.55
TC	18-29	4	4.94	.55	.032	.071	.641	.419						.419		.469						.004	.016	.250	
					4.2	6.2	5.2																3.3	7.6	5.45
	30-39	86	4.91	.84	.000	.000	.002	.002						.002		.005						.000	.000	.000	
					4.4	6.2	5.3																3.5	7.3	5.4
	40-49	246	5.36	.98	.000	.000	.381	.014						.014		.003						.000	.000	.465	
					4.5	6.2	5.35																4.1	7.9	6.0
	50-59	296	5.37	.77	.000	.000	.709	.000						.000		.000						.000	.000	.000	
																							3.9	7.8	5.85
	>60	33	4.56	.51				.000						.000		.000						.000	.000	.000	

Hämoglobin

Für das Hämoglobin gibt es mit vier von sechs Referenzbereichen aus der Literatur Übereinstimmungen von mehr als 90 %. Anders verhält es sich im Vergleich mit dem von Stedman (2006) und Dormann et al. (2018) angegebenen Bereich von 14 bis 18 mg/d: mehr als 10 % der Werte 18-bis 29-Jähriger (entspricht ausschließlich der Region Ost) sowie 50- bis 59-Jähriger und knapp jeder fünfte Wert der über 60-Jährigen liegen außerhalb dieses Bereichs. Die Referenzwertstudie von Subhashree et al. (2012) gibt jeweils verschiedene Mittelwerte für die unter und über 45-Jahre alte Stichprobe an (vgl. Tabelle 5). Die Hämoglobinwerte der Jüngeren sind mit 14.1 g/dl niedriger als die der Älteren (14.8 g/dl). Im vorliegenden Kollektiv sind die Werte der unter 45-Jährigen jedoch signifikant höher als die der über 45-Jährigen (vgl. Tabelle 15).

MCV

Bei den Werten des MCV ist auffällig, dass ein höherer Prozentsatz der Werte aus der Gruppe der 50- bis 59-Jährigen außerhalb der Referenzwerte liegt als bei den anderen Altersgruppen. Bei vier von sechs der verglichenen Quellenangaben liegen mehr als 10 % der Werte dieser Altersgruppe außerhalb der Referenzbereiche. Die übrigen Altersgruppen weisen höhere Übereinstimmungen mit den Referenzbereichen aus der Literatur auf. Die Werte der unter und über 45-Jährigen unterscheiden sich signifikant voneinander (vgl. Tabelle 15). Die Werte der Jüngeren sind niedriger als die der Älteren. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen der Studie von Subhashree et al. (2012), die für die unter 45-jährigen Männern mit 79.23 fl einen niedrigeren Mittelwert als für die über 45-Jährigen (85.55 fl) angibt.

MCH

Die MCH Werte aller Altersgruppen weichen am deutlichsten von dem von Stedman (2006) angegebenen Referenzbereich ab. 16 bis 43 % der Werte liegen je nach Altersgruppe außerhalb dieses Referenzbereichs. Die Studie von Subhashree et al. (2012) gibt für die unter 45-Jährigen männlichen Inder mit $M=27.41$ einen geringeren Mittelwert als für die über 45-Jährigen an ($M=30.87$). Auch die MCH Werte der unter 45-jährigen Piloten sind niedriger als die der über 45-Jährigen, der Unterschied ist statistisch signifikant (vgl. Tabelle 15).

MCHC

Für das MCHC passen die Literaturreferenzwertangaben von Guder & Nolte (2009) bei über 10 % der Werte der 30- bis 59-Jährigen nicht. Fast jeder vierte Wert der 30- bis 39-Jährigen fällt außerdem aus dem Referenzbereich von Stedman (2006). Die von Dörner (2013a), Provan et al. (2002) und Nordin et al. (2004) publizierten Werte treffen jeweils zu über 90 % auf die Werte der Stichprobe zu. In der Studie von Subhashree et al. (2012) sind die Mittelwerte der unter 45-Jährigen mit 34.53 g/dl niedriger als die der über 45-Jährigen mit 35.25 g/dl. Die MCHC Werte des vorliegenden Kollektivs unterscheiden sich in der Altersgruppe der unter 45-Jährigen nicht statistisch signifikant von denen der über 45-Jährigen (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Anzahl N, Mittelwert M, Standardabweichung SD, der Werte der unter- und über 45-Jährigen, T-Werte mit Freiheitsgraden df und p-Wert der Parameter des Blutbilds: Hämoglobin, MCV, MCH, MCHC.

Parameter	<45 Jahre: M, SD (N)	>45 Jahre: M, SD (N)	t(df), p
HGB	15.64; 0.88 (260)	15.27; 0.95 (579)	t (837) 5.316, p<0.001
MCV	88.90; 3.91 (258)	90.07; 3.94 (546)	t (802) -3.927, p<0.001
MCH	30.23; 1.43 (258)	30.73; 1.28 (551)	t (807) -4.978, p<0.001
MCHC	34.03; 0.99 (258)	34.14; 1.04 (550)	t -(806) -1.425; p=.155

ALT

Für die Mittelwerte der Transaminase ALT sind deutliche Abweichungen zu den publizierten Referenzbereichen auffällig. Mindestens jeder fünfte Wert der 30- bis 60-Jährigen liegt außerhalb der publizierten Referenzbereiche der fünf Lehrbücher (Dörner (2013a), Guder & Nolte (2009), Provan (2002), Stedman (2006), Dormann et al. (2018)). Besonders zu den englischsprachigen Quellenangaben von Provan et al. (2002) und Stedman (2006) gibt es große Abweichungen von 30 bis 40 % vom publizierten Referenzbereich.

AST

Die Mittelwerte der Transaminase AST der vorliegenden Stichprobe fallen besser als die der Transaminase ALT in die publizierten Referenzbereiche. Außer bei den Angaben von Provan et al. (2002) und Rustad et al. (2004) liegen die Werte der über 30-Jährigen zu mehr als 95 % innerhalb der angegebenen Referenzbereiche.

CREAT

Der von Provan (2002) publizierte Referenzbereich von 60-125 $\mu\text{mol/l}$ schließt über 99 % aller Kreatininmittelwerte aller Altersgruppen des vorliegenden Kollektivs ein. Die größten Abweichungen der Kreatininwerte gibt es mit den Referenzbereichen von Rustad et al. (2004), obwohl diese altersabhängig publiziert sind. Über zwei Drittel der Kreatininwerte der unter 40-Jährigen liegt außerhalb des publizierten Referenzbereichs. Die Werte der 50-bis 59-Jährigen liegen hingegen zu knapp 90 % innerhalb des publizierten Referenzbereichs.

Dörner (2013a) und Dormann et al. (2018) geben unterschiedliche Referenzbereiche für unter- und über 50-Jährige an. Die der Älteren sind mit 71 bzw 72 bis 127 $\mu\text{mol/l}$ weiter gefasst als die der Jüngeren mit 71/72-110/111 $\mu\text{mol/l}$. In der Stichprobe dieser Studie sind die Werte für das Kreatinin der Jüngeren hingegen statistisch signifikant höher als die der Älteren (vgl. Tabelle 16). Im Vergleich mit den Grenzwerten von Dörner (2013a) unterscheidet sich der Prozentsatz der außerhalb des Referenzbereichs liegenden Werte der unter 50-Jährigen kaum von dem der über 50-Jährigen. Verglichen mit den Grenzwerten von Dormann et al. (2018) liegen die Werte der unter 50-Jährigen zu einem kleineren Prozentsatz außerhalb des Referenzbereichs als die der über 50-Jährigen. Über zwei Drittel der Kreatininwerte der 18- bis 49-Jährigen ist höher als der von Guder & Nolte (2009) publizierte obere Referenzwert von 106 $\mu\text{mol/l}$. Verglichen mit den Angaben von Stedman (2006) liegen mindestens 88 % der Kreatininmittelwerte aller Altersgruppen innerhalb des publizierten Bereichs.

TC

Referenzbereiche für das Gesamtcholesterin finden sich häufig in Form von oberen Grenzwerten. Guder & Nolte (2009) und Stedman (2006) geben mit 5.2 mmol/l einen oberen Grenzwert an, den 15 bis 61 % der Werte des Studienkollektivs je nach Altersgruppe überschreiten. Noch größer ist die Abweichung vom gültigen Bereich im Vergleich mit dem von Dormann et al. (2018) veranschlagten oberen Grenzwert von 5,17 mmol/l. Mehr Übereinstimmungen finden sich mit altersdifferenzierten Referenzbereichen. Über 94 % der Werte der bis 60 Jahre alten Studienteilnehmer stimmen mit den altersabhängigen Angaben von Rustad et al. (2004) überein. Die von Dörner (2013a) empfohlenen altersabhängigen Referenzwerte treffen auf die Werte der 30- bis 60-Jährigen mit 67 bis 73 % zu.

Mittelwertvergleich unter- und über- 50-Jähriger

Eine weitere Einteilung in die Altersgruppe der unter und über 50-Jährigen wurde in Anlehnung an Dörner (2013a) und Dormann et al. (2018) vorgenommen, die jeweils unterschiedliche Kreatininwerte für diese Gruppen vorschlagen. Auch für die übrigen Parameter wurden die Mittelwerte beider Gruppen auf Unterschiede überprüft und gemeinsam in Tabelle 16 aufgeführt. Der Mittelwertvergleich erbringt für die unter 50-Jährigen statistisch signifikant höhere Hämoglobinwerte als für die über 50-Jährigen. Ebenfalls statistisch signifikant höher sind die Kreatininwerte der unter 50-Jährigen. Bei den MCV und MCH-Werten sind jedoch die Werte der über 50-Jährigen statistisch signifikant höher. Die Werte für MCHC, ALT, AST und Gesamtcholesterin der unter und über 50-Jährigen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Tabelle 16: Jeweils Anzahl N, Mittelwert M, Standardabweichung SD, der Werte der unter- und über 50-Jährigen, T-Werte mit Freiheitsgraden df und p-Wert sowie mittlere Differenz mit 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertvergleiche

Parameter	<50 Jahre: M, SD (N)	>50 Jahre: M, SD (N)	t(df) x, p	Mittlere Differenz [95 %-CI]
HGB	15.53; 0.88 (471)	15.20; 0.984 (371)	t (747.629) 4.964; p<.001	0.323 [0.20; 0.45]
MCV	89.09; 3.69 (469)	90.52; 4.17 (338)	t (805) -5.123; p<.001	-1.426 [-1.97; -0.88]
MCH	30.32; 1.32 (469)	30.90; 1.32 (343)	t (810) -6.100; p<.001	-0.572 [-0.76; -0.39]
MCHC	34.07; 0.99 (468)	34.16; 1.05 (343)	t (809) -1.316; p .188	-0.095 [-0.23; 0.05]
ALT	37.46; 21.69 (210)	39.09; 21.26 (123)	t (331) -0.665, p .506	-1.627 [-6.44; 3.18]
AST	29.60; 20.56 (201)	29.02; 9.71 (116)	t (315) 0.286, p .775	0.580 [-3.41; 4.57]
CREAT	93.10; 12.70 (217)	85.07; 12.11 (149)	t (364) 6.059, p<.001	8.034 [5.43; 10.64]
TC	5.25; 0.938 (379)	5.28; 0.785 (286)	t (655,86) -0.502, p .616	-0.034 [-0.16; 0.10]

4.3.2 Regionseffekte des Vergleichs der Laborparameter mit Referenzbereichen aus der Literatur

Nach Regionen unterteilt betrachtet bestätigen sich für den Parameter Hämoglobin die geringfügigen Abweichungen von den publizierten Referenzbereichen von Stedman (2006) und Dormann et al. (2018). Für die Region Ost (Tabelle 17) betreffen diese die Altersgruppe der 18- bis 29-Jährigen und über 60-Jährigen, für die Region West (Tabelle 18) die der 40- bis 59-Jährigen. Zu beachten ist, dass die Werte der 18- bis 29-Jährigen ausschließlich von den Piloten der Region Ost stammen und diese Altersgruppe so nicht am Regionsvergleich teilnehmen kann. Größere Abweichungen im Regionsvergleich finden sich für das Hämoglobin in der Altersgruppe der über 60-Jährigen mit dem Referenzbereich von Nordin et al. (2004): während mehr als jeder 7. Wert der Region West außerhalb des Referenzbereiches liegt, liegen alle Werte derselben Altersgruppe der Region Ost im Referenzbereich. Für die Parameter MCV und MCH hingegen befinden sich die Werte der Region West häufiger als die der Region Ost innerhalb der verglichenen Referenzbereiche. Besonders große Abweichungen der MCV und MCH Werte der Region Ost zeigen sich im Vergleich mit den von Stedman (2006) publizierten Referenzbereichen. Die Werte der Transaminase ALT der 40- bis 59-Jährigen der Region Ost liegen mit 10 bis 31 % außerhalb der verglichenen Referenzbereiche der fünf analysierten Lehrbücher, in der gleichen Altersgruppe der Region West sind es 28 bis 43 % (Dörner (2013a), Guder & Nolte (2009), Provan (2002), Stedman (2006), Dormann et al. (2018)). Auch für den Parameter AST zeigen die Werte der Region Ost mehr Übereinstimmungen mit publizierten Referenzbereichen: Die von Provan (2002) und Rustad et al. (2004) angegebenen Bereiche stimmen mit über 85 % der Werte der über 30-Jährigen der Region Ost überein, in der Region West sind es 10 % weniger. In den von Guder & Nolte (2009) publizierten Bereich für Kreatinin fallen 92 bis 100 % der Werte der 30- bis 59-Jährigen der Region West aber nur 67 bis 90 % der Werte der gleichen Altersgruppe der Region Ost.

Beide Regionen liegen mit vielen Werten außerhalb der publizierten Referenzbereiche des Gesamtcholesterins. Ungeachtet des Alters passen die Cholesterinwerte der Region Ost am besten in die altersangepassten Referenzbereiche der Studie von Rustad et al. (2004). Mehr als die Hälfte der Werte aus der Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen der Region Ost liegen hingegen außerhalb des von Guder & Nolte (2009) und Stedman (2006) publizierten Referenzbereichs. Bei der Region West fallen in derselben Altersgruppe sogar mehr als zwei Drittel der Werte aus dem Bereich. 83 % der Werte der 40- bis 49-Jährigen der Region West sind größer als der von Guder & Nolte (2009), Stedman (2006) und Dormann et al. (2018) veranschlagte obere Grenzwert von 5,2 beziehungsweise 5,17 mmol/l.

Viele der überprüften Referenzbereiche unterscheiden sich in der Passung mit den Werten getrennt nach Region. Insgesamt stimmen mehr Werte der Region Ost mit den überprüften Quellen überein. Die Tabellen der Signifikanzen der t-Tests der Mittelwerte mit den publizierten Grenzwerten findet sich im Anhang (Tabelle 23 und 24).

Tabelle 17: Anzahl der Laborwerte der Region Ost innerhalb und außerhalb der verglichenen Referenzbereiche nach Altersgruppen, in Prozent; N= Anzahl der Werte; (entspricht Anzahl der Messungen und nicht der Anzahl der Probanden) M=Mittelwert; SD; Prozentwert >10 farbig hinterlegt

Variable	Altersgruppe In Jahren	N		M	SD	Dörner (2013a)		Guder & Nolte (2009)		Provan (2002)		Stedman (2006)		Dormann et al. (2018)		Nordin et al. (2004)		Rustad et al. (2004)	
		gültig	fehlend			% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte
HGB	18-29	6	4	14.85	.81	100	-	100	-	100	-	83.3	16.7	83.3	16.7	100	-		
	30-39	87	16	15.82	.86	100	-	98.9	1.1	100	-	98.9	1.1	98.9	1.1	93.1	6.9		
	40-49	254	25	15.51	.82	99.2	0.8	97.2	2.8	99.6	.4	96.5	3.5	96.5	3.5	95.3	4.7		
	50-59	217	17	15.25	.96	97.7	2.3	97.2	2.8	98.6	1.4	90.3	9.7	90.3	9.7	95.9	4.1		
	>60	18	0	14.62	.69	100	-	100	-	100	-	72.2	27.8	72.2	27.8	100	-		
MCV	18-29	6	4	87.70	2.12	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
	30-3	87	16	88.52	4.15	96.9	3.4	95.4	4.6	97.7	2.3	90.8	9.2	87.4	12.6	93.1	6.9		
	40-49	254	25	89.26	3.72	99.2	.8	94.5	5.5	91.7	8.3	88.6	11.4	88.6	11.4	98.8	1.2		
	50-59	217	17	91.28	3.99	97.7	2.3	88.9	11.1	85.3	14.7	78.3	21.7	84.3	15.7	95.	4.6		
	>60	18	0	92.39	1.58	100	-	100	-	94.4	5.6	83.3	16.7	94.4	5.6	100	-		
MCH	18-29	6	4	30.10	.82	100	-	100	-	100	-	83.3	16.7	100	-	100	-		
	30-39	87	16	29.88	1.41	100	-	89.7	10.3	93.1	6.9	81.6	18.4	98.9	1.1	97.7	2.3		
	40-49	254	25	30.48	1.37	98.8	1.2	94.9	5.1	85.4	14.6	68.1	31.9	98.4	1.6	97.6	2.4		
	50-59	217	17	31.15	1.33	100	-	91.7	8.3	76.0	24.0	48.4	51.6	100	-	93.1	6.9		
	>60	18	0	31.54	.84	100	-	100	-	66.7	33.3	38.9	61.1	100	-	100	-		
MCHC	18-29	6	4	34.32	.54	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
	30-39	87	16	33.77	1.00	97.7	2.3	74.7	25.3	97.7	2.3	75.9	24.1	97.7	2.3	96.6	3.4		
	40-49	254	25	34.17	.98	96.9	3.1	88.6	11.4	96.1	3.9	90.9	9.1	96.1	3.9	93.3	6.7		
	50-59	217	17	34.16	.89	99.5	0.5	90.8	9.2	98.6	1.4	91.2	8.8	98.6	1.4	95.4	4.6		

Variable	Altersgruppe In Jahren	N		M	SD	Dörner (2013a)		Guder & Nolte (2009)		Provan (2002)		Stedman (2006)		Dormann et al. (2018)		Nordin et al. (2004)		Rustad et al. (2004)	
		gültig	fehlend			% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte
	>60	18	0	34.14	.83	100	-	94.4	5.6	100	-	94.4	5.6	100	-	94.4	5.6		
ALT	18-29	3	7	32.40	14.56	100	-	100	-	66.7	33.3	66.7	33.3	100	-			100	-
	30-39	56	47	37.66	21.94	78.6	21.4	76.8	23.2	71.4	28.6	60.7	39.3	76.8	23.2			83.9	16.1
	40-49	87	192	35.20	19.37	81.6	18.4	80.5	19.5	75.9	24.1	69	31	80.5	19.5			93.1	6.9
	50-59	41	193	32.67	13.86	90.2	9.8	87.8	12.2	82.9	17.1	80.5	19.5	87.8	12.2			92.7	7.3
	>60	6	12	25.70	4.75	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-			100	-
AST	18-29	3	7	49.00	42.33	66.7	33.3			66.7	33.3	66.7	33.3	66.7	33.3			66.7	33.3
	30-39	56	47	27.81	12.06	96.4	3.6			91.1	8.9	96.4	3.6	94.6	5.4			85.7	14.3
	40-49	87	192	31.37	27.69	97.7	2.3			90.8	9.2	97.7	2.3	96.6	3.4			95.4	4.6
	50-59	41	193	28.41	7.95	100	-			92.7	7.3	100	-	97.6	2.4			97.6	2.4
	>60	6	12	30.00	3.96	100	-			100	-	100	-	100	-			100	-
CREAT	18-29	3	7	102.03	9.66			33.3	66.7	100	-	100	-					33.3	66.7
	30-39	56	47	99.01	11.10			67.9	32.1	100	-	87.5	12.5					32.1	67.9
	40-49	97	182	92.62	11.76			83.5	16.5	99.0	1.0	93.8	6.2					74.2	25.8
	50-59	47	187	88.73	11.53			89.4	10.6	100	-	97.9	2.1					87.2	12.8
	>60	6	12	71.17	5.81			100	-	100	-	100	-					100	-
	<50	166	265	95.12	11.67	85.5	14.5							86.7	13.3				
	>50	43	170	84.70	12.30	79.1	20.9							83.7	16.3				
TC	18-29	4	6	4.94	.55	100	-	75	25			75	25	75	25			100	-
	30-39	82	21	4.90	.85	72	28	67.1	32.9			67.1	32.9	65.9	34.1			98.8	1.2
	40-49	205	74	5.30	1.02	65.4	34.6	48.3	51.7			48.3	51.7	47.8	52.2			94.1	5.9
	50-59	196	38	5.29	.75	75.5	24.5	42.9	57.1			42.9	57.1	41.3	58.7			92.9	7.1
	>60	18	0	4.61	.45			88.9	11.1			88.9	11.1	88.9	11.1			94.4	5.6

Tabelle 18: Anzahl der Laborwerte der Region West innerhalb und außerhalb der verglichenen Referenzbereiche nach Altersgruppen, in Prozent; N= Anzahl der Werte; (entspricht Anzahl der Messungen und nicht der Anzahl der Probanden) M=Mittelwert; SD; Prozentwert >10 farbig hinterlegt

Variable	Altersgruppe In Jahren	N		M	SD	Dörner (2013a)		Guder & Nolte (2009)		Provan (2002)		Stedman (2006)		Dormann et al. (2018)		Nordin et al. (2004)		Rustad et al. (2004)	
		gültig	fehlend			% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% außerhalb der Grenzwerte
HGB	18-29	-	-				-									-			
	30-39	4	0	15.50	.76	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
	40-49	69	15	15.41	.93	100	-	97.1	2.9	100	-	87	13	87	13	98.6	1.4		
	50-59	160	55	15.28	.98	96.3	3.8	95.6	4.4	99.4	.6	88.8	11.3	88.8	11.3	94.4	5.6		
	>60	27	3	15.04	1.27	92.6	7.4	92.6	7.4	96.3	3.7	77.8	22.2	77.8	22.2	85.2	14.8		
MCV	18-29	-	-																
	30-39	3	1	87.03	1.05	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
	40-49	68	16	88.86	2.93	100	-	95.6	4.4	95.6	4.4	94.1	5.9	95.6	4.4	98.5	1.5		
	50-59	136	79	88.97	4.23	97.8	2.2	90.4	9.6	90.4	9.6	89.7	10.3	90.4	9.6	94.9	5.1		
	>60	18	12	88.57	2.93	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
MCH	18-29	-	-																
	30-39	3	1	30.67	.49	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
	40-49	68	16	30.11	.91	100	-	100	-	100	-	83.8	16.2	100	-	100	-		
	50-59	141	74	30.43	1.22	100	-	99.3	0.7	89.4	10.6	70.2	29.8	100	-	100	-		
	>60	18	12	30.06	.64	100	-	60	40	100	-	94.4	5.6	100	-	100	-		
MCHC	18-29	-	-																
	30-39	3	1	35.30	.27	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-		
	40-49	67	17	33.90	.96	100	-	85.1	14.9	95.5	4.5	85.1	14.9	100	-	94.0	6.0		
	50-59	141	74	34.19	1.26	93.6	6.4	84.4	15.6	87.9	12.1	88.7	11.3	93.6	6.4	85.1	14.9		
	>60	18	12	34.03	1.25	100	-	88.9	11.1	94.4	5.6	88.9	11.1	100	-	88.9	11.1		

Variable	Altersgruppe In Jahren	N		M	SD	Dörner (2013a)		Guder & Nolte (2009)		Provan (2002)		Stedman (2006)		Dormann et al. (2018)		Nordin et al. (2004)		Rustad et al. (2004)	
		gültig	fehlend			% innerhalb der Grenzwerte	% ausserhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% ausserhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% ausserhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% ausserhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% ausserhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% ausserhalb der Grenzwerte	% innerhalb der Grenzwerte	% ausserhalb der Grenzwerte
ALT	18-29	-	-																
	30-39	4	0	39.25	11.50	100	-	100	-	25	75	25	75	100	-			100	-
	40-49	43	41	44.21	27.44	72.1	27.9	72.1	27.9	58.1	41.9	58.1	41.9	72.1	27.9			86	14
	50-59	84	131	42.11	24.05	71.4	28.6	71.4	28.6	59.5	40.5	57.1	42.9	71.4	28.6			86.9	13.1
	>60	9	21	35.28	9.52	88.9	11.1	88.9	11.1	88.9	11.1	88.9	11.1	88.9	11.1			100	-
AST	18-29	-	-																
	30-39	4	0	31.50	10.79	100	-			75	25	100	-	100	-			75	25
	40-49	35	49	28.14	10.42	100	-			85.7	14.3	100	-	94.3	5.7			88.6	11.4
	50-59	76	139	28.37	11.13	98.7	1.3			86.8	13.2	98.7	1.3	97.4	2.6			84.2	15.8
	>60	9	21	30.24	4.12	100	-			100	-	100	-	100	-			100	-
CREAT	18-29	-	-																
	30-39	3	1	86.63	9.36			100	-	100	-	100	-					66.7	33.3
	40-49	39	45	88.63	13.66			92.3	7.7	100	-	94.9	-					69.2	30.8
	50-59	99	116	84.03	12.36			94.9	5.1	100	-	96.0	4.0					88.9	11.1
	>60	16	14	88.23	11.38			87.5	12.5	100	-	100	-					87.5	12.5
	<50	51	54	86.53	13.78	74.5	25.5							82.4	17.6				
	>50	106	122	85.22	12.09	84.0	16.0							84.0	16.0				
TC	18-29	-	-																
	30-39	4	0	5.13	.75	75	25	25	75			25	75	25	75			100	-
	40-49	41	43	5.65	.62	75.6	24.4	17.1	82.9			17.1	82.9	17.1	82.9			100	-
	50-59	100	115	5.51	.79	70	30	31	69			31	69	30	70			97	3
	>60	15	15	4.50	.58			80	20			80	20	80	20			73.3	26.7

4.4 Einfluss des Alters auf die Parameter: Analysen im Längsschnitt

Die longitudinale Analyse der Laborparameter wurde mittels messwiederholter Varianzanalyse durchgeführt. Zunächst werden die altersabhängigen Veränderungen in Abhängigkeit vom Baseline-Alter berichtet (Tabelle 20), anschließend zusätzlich der Effekt der regionalen Herkunft betrachtet und neben dem Baseline-Alter für das Rauchverhalten kontrolliert (Tabelle 21). Die Profildiagramme der Parameter basierend auf den geschätzten Randmitteln veranschaulichen die Verläufe. Die y-Achse wurde jeweils an den in Literaturangaben am häufigsten gefundenen Normalbereich des jeweiligen Parameters angepasst. Die Anzahl der Messzeitpunkte beträgt je nach Parameter vier (ALT, AST, Creat) oder fünf (Hämoglobin, MCV, MCH, MCHC, TC) (Tabelle 19). Das heißt beispielsweise, dass für den Parameter ALT Daten in einem Zeitraum von bis zu 95 Monaten ausgewertet werden, sowie für den Parameter TC Daten in einem Zeitraum von bis zu 119 Monaten.

Tabelle 19: Follow-up Zeitraum für die Messzeitpunkte

Messzeitpunkt	Follow-up Zeitraum in Monaten
1	0-23
2	24-47
3	48-71
4	72-95
5	96-119

4.4.1 Altersabhängige Veränderungen der Laborparameter

Eine statistisch auf 10 % Niveau signifikante Interaktion des Verlaufs mit dem Baseline-Alter ist nur für den Parameter Kreatinin festzustellen, $F(3,53)=2.734$, $p=.053$, $\eta_p^2=0.13$. Die Varianzaufklärung dieser Interaktion beträgt 13,4 % und liegt damit im mittleren Bereich der Effektstärke nach Cohen (1988). Für das Kreatinin findet sich auch ein statistisch signifikanter Haupteffekt des Verlaufs, $F(3,53)=5.132$, $p=.003$, $\eta_p^2=0.22$, sowie des Baseline-Alters, $F(1,55)=5.489$, $p=.023$, $\eta_p^2=0.09$ (Tabelle 20).

Tabelle 20: Altersabhängige Veränderungen der Laborparameter mit Anzahl der pro Parameter in der Varianzanalyse untersuchten Piloten N , F mit Freiheitsgraden und p -Wert, < .001***, < .01**, < .05*, < .10+

Laborparameter	N	Effekt der Kovariate: Baseline-Alter		Haupteffekt: Verlauf		Interaktionseffekt Verlauf x Baseline-Alter	
		F	p	F	p	F	p
HGB	64	(1,62) 3.880	.053+	(4,59) 1.183	.328	(4,59) 1.289	.285
MCV	61	(1,59) 2.907	.093+	(4,56) 0.976	.428	(4,56) 0.648	.631
MCH	61	(1,59) 3.301	.074+	(4,56) 0.291	.883	(4,56) 0.204	.935
MCHC	61	(1,59) 0.062	.805	(4,56) 1.903	.123	(4,56) 0.955	.440
ALT	52	(1,50) 0.094	.761	(3,48) 0.683	.567	(3,48) 0.675	.571
AST	51	(1,49) 0.073	.788	(3,47) 1.452	.240	(3,47) 1.234	.308
CREAT	57	(1,55) 5.489	.023*	(3,53) 5.132	.003**	(3,53) 2.734	.053+
TC	62	(1,60) 0.846	.361	(4,57) 0.097	.983	(4,57) 0.256	.905

Der statistisch signifikante Interaktionseffekt für Kreatinin zeigt, dass eine Interaktion zwischen Verlauf und Baseline-Alter besteht, geprägt durch einen starken Verlaufseffekt. Für das Kreatinin wurde ein statistisch signifikanter Abfall zwischen Messzeitpunkt drei und vier festgestellt ($F(1;55) = 7.776$, $p = .007$, $\eta_p^2 = 0.12$), also nach einem Follow-up Zeitraum von vier bis fünf Jahren. Die Kreatininwerte von Piloten mit geringerem Baseline-Alter nehmen über die vier Messzeitpunkte stärker ab als die Werte der älteren Piloten. Die Kreatininwerte der Piloten mit höherem Baseline-Alter weisen einen im Vergleich zu den Jüngeren geringeren Gradienten auf (Abbildung 7).

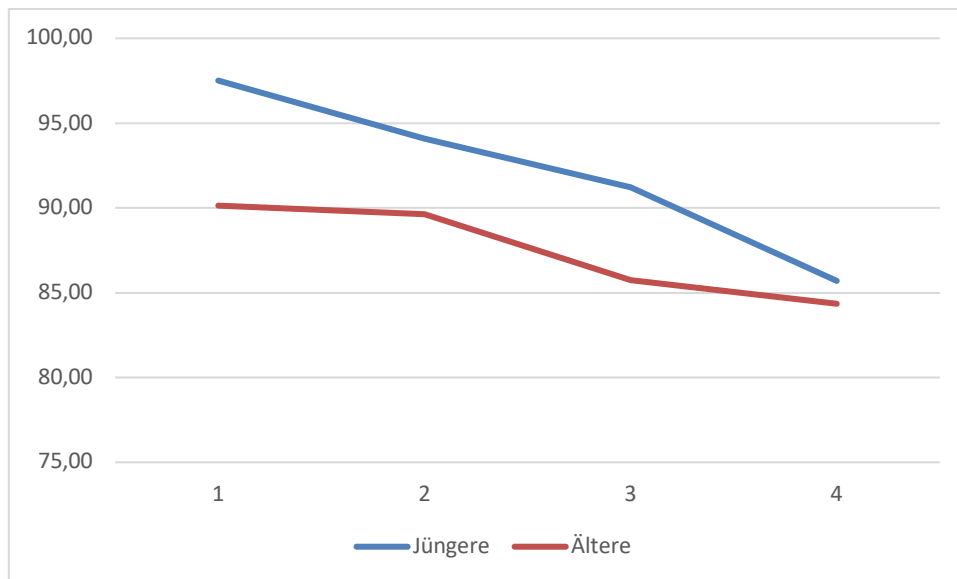


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Kreatininverläufe über die Zeit, getrennt nach Alter (Mediansplit): Jüngere (blau) und Ältere (rot) (x-Achse: Messzeitpunkte / y-Achse: Kreatinin-mittelwerte, basierend auf den geschätzten Randmitteln; y-Achse angepasst an den Referenzbereich des Kreatinins)

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % ist auch ein bedeutsamer Effekt des Baseline-Alters für die Parameter Hämoglobin, MCV und MCH zu verzeichnen. Die im folgenden dargestellten Profildiagramme verdeutlichen die Verläufe der Mittelwerte über die Messzeitpunkte kontrolliert für das Baseline-Alter. Die Werte für das Hämoglobin, MCV, MCH und MCHC bleiben unabhängig vom Alter über einen Zeitraum von bis zu 9,5 Jahren nahezu unverändert (siehe Abbildung 8). Für das MCHC findet sich ein statistisch signifikanter Anstieg zwischen Messzeitpunkt drei und vier ($F(1;59) = 5.880$, $p = .018$, $\eta_p^2 = .09$). Dieser reicht jedoch nicht aus, um einen Verlaufshaupteffekt zu produzieren.

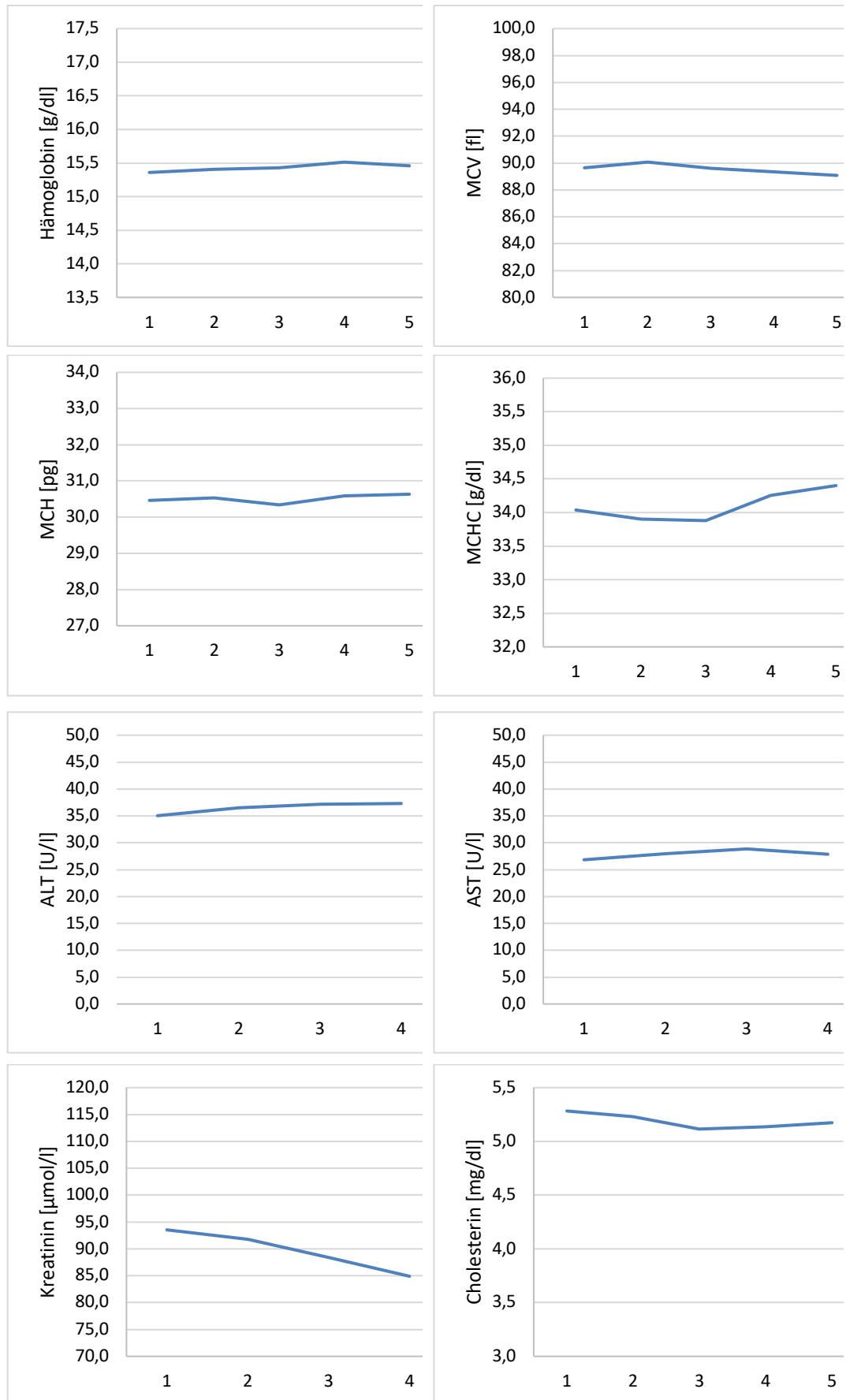


Abbildung 8: Graphen der Verläufe der Parameter über die Zeit (x-Achse: Messzeitpunkte / y-Achse: Mittelwerte der Parameter, basierend auf den geschätzten Randmitteln; y-Achse angepasst an den jeweiligen Referenzbereich des Parameters)

4.4.2 Altersabhängige Veränderungen mit Effekt der Regionszugehörigkeit

Eine statistisch signifikante Interaktion des zeitlichen Verlaufs mit der regionalen Herkunft ist für keinen der acht Parameter festzustellen (alle $p > .240$). Ebenfalls findet sich für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Haupteffekt der Region. Wie im ersten Modell kann auch hier nur für den Parameter Kreatinin ein statistisch signifikanter Verlaufseffekt nachgewiesen werden (Tabelle 21).

Tabelle 21: *F* und *p* der multivariaten Tests der messwiederholten Anova mit Region als Zwischensubjektfaktor, Freiheitsgrade (*df*) und *p*-Wert, < .001***, < .01**, < .05*, < .10+

Laborparameter	N	Kontrolliert für				Haupteffekte					
		Baseline-Alter		Rauchen		Regionseffekt		Verlaufseffekt		Interaktionseffekt Verlauf X Regionseffekt	
		F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
HGB	64	(1,60) 3.358	.072+	(1,60) 0.238	.628	(1,60) 0.190	.665	(4,57) 0.631	.642	(4,57) 0.457	.767
MCV	61	(1,57) 4.540	.037*	(1,57) 2.597	.113	(1,57) 2.259	.138	(4,54) 0.681	.608	(4,54) 0.670	.616
MCH	61	(1,57) 5.292	.025*	(1,57) 1.100	.299	(1,57) 2.504	.119	(4,54) 0.207	.933	(4,54) 0.636	.639
MCHC	61	(1,57) 0.138	.712	(1,57) 1.050	.310	(1,57) 0.029	.865	(4,54) 1.739	.155	(4,54) 1.419	.240
ALT	52	(1,48) 1.031	.315	(1,48) 0.161	.690	(1,48) 1.666	.203	(3,46) 0.382	.767	(3,46) 0.110	.954
AST	51	(1,47) 0.124	.726	(1,47) 0.000	.986	(1,47) 0.056	.814	(3,45) 1.561	.212	(3,45) 0.562	.643
CREAT	57	(1,53) 1.282	.263	(1,53) 2.642	.110	(1,53) 1.703	.198	(3,51) 3.630	.019*	(3,51) 0.374	.772
TC	62	(1,58) 0.133	.717	(1,58) 0.013	.911	(1,58) 0.517	.475	(4,55) 0.351	.843	(4,55) 0.942	.446

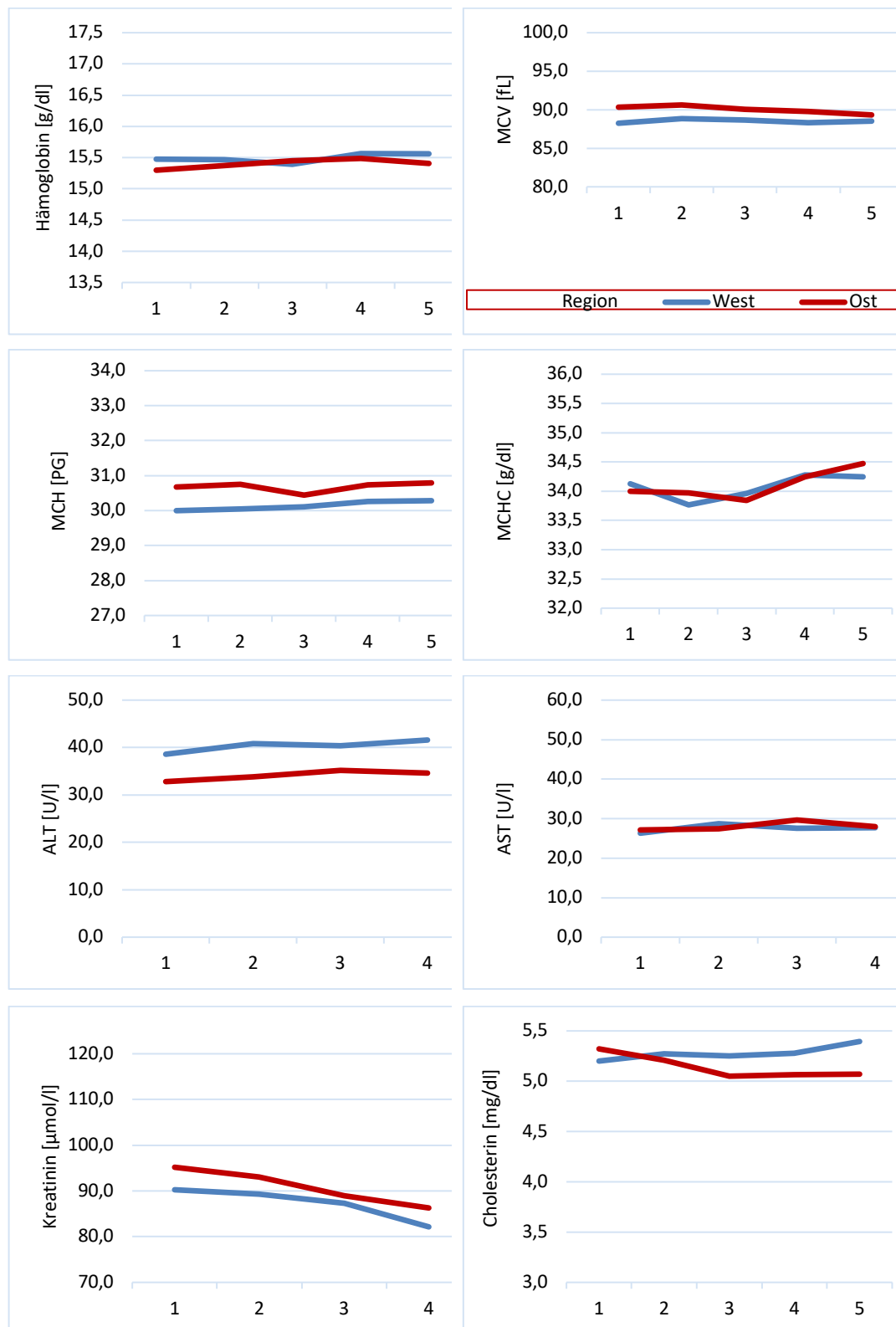


Abbildung 9: Graphen der Verläufe der Parameter über die Zeit, getrennt nach Region: West (blau) und Ost (rot) (x-Achse: Messzeitpunkte / y-Achse: Mittelwerte der Parameter, basierend auf den geschätzten Randmitteln; y-Achse angepasst an den jeweiligen Referenzbereich des Parameters)

Der Verlaufseffekt für den Parameter Kreatinin ist mit einer Varianzaufklärung von 17,6 % ($\eta_p^2=0.176$) und somit im großen Bereich der Effektstärke ($>.14$) nach Cohen (1988) statistisch signifikant ($F_{3,51}=3.630$, $p=.019$) (Abbildung 9). Da die Interaktion des Verlaufs mit der Region statistisch nicht signifikant ist, ($F_{3,51}=0.374$, $p=.772$, $\eta_p^2=.022$) ist dieser Verlaufseffekt bezüglich des Kreatinins unabhängig von der Regionszugehörigkeit. Auffällig ist, dass bei Einschluss der Region der Haupteffekt des Baseline-Alters (Tabelle 20) verschwindet. Bonferroni-adjustierte paarweise Vergleiche zeigen ein nahezu kontinuierliches Absinken der Werte über den betrachteten Zeitraum (Tabelle 22).

Tabelle 22: Ergebnisse der Bonferroni korrigierten post-hoc Tests für den Parameter Kreatinin, mit mittlerer Differenz, 95 % Konfidenzintervall und p-Wert

Paarweise Vergleiche zweier Messzeitpunkte	Mittlere Differenz, 95 %-[CI], p
1 vs 2 (0-23 Monate vs 24- 47 Monate)	1.55, [-3.0,6.1], $p=1.0$
1 vs 3 (0-23 Monate vs 48-71 Monate)	4.63, [0.05,9.2], $p=.046$
1 vs 4 (0-23 Monate vs 72-95 Monate)	8.51, [3.6,13.4], $p<.001$
2 vs 3 (24-47 Monate vs 48-71 Monate)	3.1, [-0.6,6.8], $p=.163$
2 vs 4 (24-47 Monate vs 72-95 Monate)	6.9, [3.1,10.8], $p<.001$
3 vs 4 (48-71 Monate vs 72-95 Monate)	3.9, [0.8,6.9], $p=.006$

Für die Parameter MCV und MCH besteht außerdem ein statistisch signifikanter Effekt des Baseline-Alters (MCV: $F_{1,57}=4.540$, $p=.037$, $\eta_p^2=.074$ MCH: $F_{1,57}=5.292$, $p=.025$, $\eta_p^2=0.85$). Das Baseline-Alter beeinflusst bei beiden Parametern den weiteren Verlauf über die Messzeitpunkte. Ein geringeres Baseline-Alter geht in beiden Fällen mit einem niedrigerem Parameterwert einher. Dieser Effekt ist ausgeprägter als unter 4.4.1. Mit 10 % Irrtumswahrscheinlichkeit findet sich auch ein Einfluss des Baseline-Alters auf den Parameter Hämoglobin, ($F_{1,60}=3.358$, $p=.072$, $\eta_p^2=.053$). Keinen Einfluss übt der Raucherstatus aus.

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden acht Laborparameter auf ihre Altersveränderlichkeit und Übereinstimmung mit bestehenden Referenzwerten untersucht. Dafür wurden die Parameter einer gesunden und unter ärztlicher Aufsicht stehenden Stichprobe aktiver männlicher Helikopterpiloten im Rettungsdienst sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt analysiert. Im Vergleich mit bestehenden Referenzwerten gab es zum Teil erhebliche Unterschiede in der Kompatibilität der Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen mit den Literaturgrenzwerten. Je nach Parameter sind einzelne Quellenangaben oder einzelne Altersgruppen besonders von Abweichungen betroffen. Weitere Abweichungen finden sich im anschließend durchgeführten Vergleich der Werte aufgeteilt nach Region. Zur Erfassung von altersbedingten Veränderungen wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen durchgeführt. Für keinen Parameter außer für das Kreatinin wurde ein statistisch signifikanter Effekt festgestellt.

5.1 Abweichung von Referenzbereichen und Altersveränderlichkeit der Parameter

Mehr als 90 % der Hämoglobinwerte der verschiedenen Altersgruppen stimmen mit den von Dörner (2013a), Guder & Nolte (2009), Provan et al. (2002) und Nordin et al. (2004) publizierten Referenzbereichen überein. Stedman (2006) und Dormann et al. (2018) geben mit 14 g/dl einen höheren unteren Grenzwert an als die anderen Quellen. Aus diesem Grund fallen mehr Werte aus diesem Referenzbereich, bei den über 60-Jährigen betrifft dies fast jeden vierten Wert. Im Querschnitt sind die Werte der über 50-Jährigen statistisch signifikant geringer als die der unter 50-Jährigen. Jene Quellen, die den unteren Grenzwert des Referenzbereichs niedriger angeben und so den Referenzbereich insgesamt breiter fassen, stimmen mit einer größeren Anzahl vorliegender Werte der über 50-Jährigen überein. Diese Ergebnisse stimmen mit der Studienlage überein, die für Hämoglobin in Querschnittstudien sinkende Werte mit dem Alter berichtet (Payne et al., 2018). Zugleich weisen sie auf einen Vorteil durch Unterteilung der Hämoglobinreferenzwerte nach Altersgruppen hin.

Zwar zeigte sich in der Varianzanalyse über fünf Messzeitpunkte für das Hämoglobin mit 10% Irrtumswahrscheinlichkeit ein statistisch signifikanter Effekt des Baseline-Alters, aber keine Veränderung über den Follow-up Zeitraum von zehn Jahren. Dieses Ergebnis steht im bedingten Widerspruch zu Studien, welche für das Hämoglobin eine signifikante negative Korrelation mit dem chronologischen Alter nachweisen. Die Probanden dieser Studien sind mit 65 bis 88 Jahren jedoch älter als vorliegendes Kollektiv (Mitnitski et al., 2017; Nilsson-Ehle et al., 2000). Oft wird betont, dass Anämie kein Normalbefund des älteren Menschen ist, da sich die Hämoglobin- und Hämatokritwerte der gesunden älteren Bevölkerung nicht signifikant von denen der Jüngeren unterscheiden. Hämoglobinwerte unterhalb der Norm können vielfältige Ursachen haben: unzureichende Bildung von Blutbestandteilen im Knochenmark, akuter oder chronischer Blutverlust oder gesteigerte Hämolyse in Knochenmark oder Peripherie verursachen eine Anämie (Hurwitz, 1993; Kamat & Thomas, 2012). Dass es in der älteren Bevölkerung häufiger Hämoglobinwerte

unterhalb der Referenzgrenzen gibt, könnte das Vorliegen einer damit verbundenen Erkrankung widerspiegeln. Diese These kann mit der Untersuchung eines nachgewiesenen gesunden Kollektivs, wie hier geschehen, überprüft werden. Die Längsschnittergebnisse der Studie stehen in Einklang mit der Literatur, in der angenommen wird, dass gesunde Ältere die gleichen Werte haben wie gesunde Jüngere. Die Hämoglobinwerte zeigen in der longitudinalen Betrachtung keine statistisch signifikante Interaktion mit dem Alter, allerdings mit der Einschränkung, dass das Höchstalter in den vorliegenden Daten 63 Jahre war. Für die Allgemeinbevölkerung ist mit einer höheren Prävalenz chronischer Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Tumorleiden und Nierenerkrankungen mit zunehmendem Alter zu rechnen, was eine Abnahme des Hämoglobins bewirkt. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens chronischer Erkrankungen ist im untersuchten Studienkollektiv aufgrund des damit verbundenen Ausscheidens aus dem Beruf deutlich geringer als in der Allgemeinbevölkerung.

In der vorliegenden Studie sind die Mittelwerte der Parameter MCV und MCH der unter 45-Jährigen statistisch signifikant geringer als die der über 45-Jährigen. Dies stimmt mit den Ergebnissen der südindischen Referenzwertstudie zu hämatologischen Parametern überein (Subhashree et al., 2012). Für das MCHC wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte der unter 45-Jährigen und über 45-Jährigen gefunden. Für die nicht altersbezogenen Referenzbereiche finden sich die größten Übereinstimmungen für alle drei Parameter bei Dörner (2013a) sowie der skandinavischen Referenzwertstudie von Nordin et al. (2004). Die größten Abweichungen treten zu den von Stedman (2006) publizierten Bereichen auf. Die meisten Werte außerhalb der publizierten Grenzwerte der verschiedenen Literaturquellen stammen bei den Parametern MCV und MCH aus der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen. Im Längsschnitt war kein Haupteffekt der drei Parameter statistisch signifikant, weder des Verlaufs noch der Region. Für das MCV deckt sich dies mit den Beobachtungen der Studie von Mitnitski et al. (2017), welche bei den über 65-jährigen Studienteilnehmern keine signifikante positive Korrelation zwischen dem Parameter MCV und dem chronologischen Alter zeigen konnte. Da sich ein mit 10% Irrtumswahrscheinlichkeit bedeutsamer Effekt des Baseline-Alters für das MCV und MCH findet, spielt zwar nicht das Altern, aber das Alter der Stichprobe eine Rolle: die jüngeren Piloten haben niedrigere MCV und MCH Werte. Unter Einschluss der Region als Kontrollvariable ist dieser Effekt des Alters mit einem Signifikanzniveau von 0.05 statistisch signifikant.

Die Transaminase ALT betreffend fallen 30 bis 40 % der Mittelwerte aus dem von Provan et al. (2002) und Stedman (2006) veranschlagtem Bereich. Über ALT und AST ist bekannt, dass sie durch Geschlecht und BMI beeinflusst werden (Danielsson et al., 2014; Leclercq et al., 1999). Weiterhin ist der ALT Spiegel in einer Studie neben dem BMI auch positiv assoziiert mit der GFR und dem Gesamt- und LDL-Cholesterin (Vespasiani-Gentilucci et al., 2018). Zwei Querschnittstudien weisen eine positive Korrelation von ALT mit dem Alter nach, mit höchsten Werten bei 20- bis 49-jährigen Männern (Czarkowska-Paczek et al., 2018; Danielsson et al., 2014). Ein Zusammenhang zwischen erhöhten ALT Werten und gesteigerter Prävalenz von Fettleber und metabolischem Syndrom im Erwachsenenalter erscheint in der Allgemeinbevölkerung plausibel (Adeli et al., 2015). Eine weitere Studie zeigte eine umgekehrte U-förmige Beziehung zwischen Alter und ALT-Aktivität: der ALT-Spiegel im Serum stieg bis ins höhere Erwachsenenalter an

um in der Gruppe der über 56-Jährigen wieder zu fallen (Elinav et al., 2005). Die vorliegenden Daten befinden sich zumindest deskriptiv im Einklang mit diesen Studien, da im Querschnitt ein leichter Anstieg der Mittelwerte bis zur Altersgruppe der über 60-Jährigen zu verzeichnen ist, für die die Werte dann wieder abfallen. Allerdings konnte in den Längsschnittanalysen weder ein Effekt des Alters noch des Alterns nachgewiesen werden.

Die Werte der Transaminase AST der vorliegenden Stichprobe liegen zu einem größeren Teil innerhalb der publizierten Referenzwerte als die Werte des ALT. Außer im Vergleich mit den Angaben von Provan et al. (2002) und Rustad et al. (2004) stimmen die Werte der über 30-Jährigen zu über 95 % mit den überprüften Referenzbereichen überein. Ähnlich wie in einer kanadischen Referenzwertstudie gibt es keinen statistisch signifikanten Mittelwertunterschied des Parameters AST der unter und über 50-Jährigen (Adeli et al., 2015). Im Längsschnitt konnten für den Parameter keine statistisch signifikanten Effekte gefunden werden. Der ausgebliebene Effekt für das Baseline-Alter deckt sich mit den gefundenen empirischen Ergebnissen anderer Studien, die für AST keine Assoziation mit dem Alter nachweisen (Mitnitski et al., 2017).

Die Kreatininwerte dieser Studie weichen in unterschiedlicher Ausprägung von den verglichenen Referenzbereichen ab. Obwohl eine Studie Referenzbereiche in zehn Jahres Abschnitten und getrennt nach Geschlecht differenziert, und damit einer vermuteten Altersabhängigkeit des Serumkreatinins Rechnung trägt, liegen über zwei Drittel der Kreatininwerte der unter 40-Jährigen außerhalb der publizierten Referenzbereiche. (Rustad, Felding, Franzson, et al., 2004) Die Quelle, die einen alters- und geschlechtsunabhängigen Referenzbereich angibt, schließt damit über 99 % aller Kreatininmittelwerte aller Altersgruppen des vorliegenden Kollektivs ein (Provan et al., 2002). Der Grund hierfür ist das Provan (2002) den Referenzbereich breiter fasst und es so zu mehr Übereinstimmungen, aber auch einer herabgesetzten Trennschärfe für die Identifikation von Einflussfaktoren kommt. Die Unterteilung des Referenzbereichs in die Altersgruppe der unter und über 50-Jährigen wie von Dörner (2013a) und Dormann et al. (2018) vorgenommen, bringt im vorliegenden Kollektiv keinen Vorteil. Ein ähnlich hoher Prozentsatz der Altersgruppen liegt außerhalb der Referenzbereiche für unter und über 50-Jährige.

Im Längsschnitt wurde für das Kreatinin als einzigen Parameter ein statistisch signifikanter Verlaufseffekt nachgewiesen. Paarweise Vergleiche weisen die Abnahme der Kreatininwerte besonders im späten Verlauf nach. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu verschiedenen Studien, die entweder keine signifikante Veränderung des Serumkreatinins im Erwachsenen- und geriatrischen Alter oder eine Zunahme berichten. In einer Studie von Pottel et al. (2008) war das untersuchte Serumkreatinin der 20- bis 70-jährigen Männer um einen Mittelwert von 0,90 mg/dl stabil. Bei den über 70-Jährigen stieg es langsam an. Eine geschätzte Zunahme des Serumkreatinins von 0,5 % pro Jahr im Alter zwischen 60 und 100 Jahren führten die Autoren auf das vermehrte Vorkommen von Nierenschäden mit dem Alter zurück. In weiteren Studien korrelierte das Serumkreatinin ebenfalls signifikant positiv mit dem Alter der Studienteilnehmer (Huang et al., 2013; Mitnitski et al., 2017). Ausschlaggebend für eine schlechtere Nierenfunktion sei laut den Autoren eine höhere Prävalenz nierenschädigender Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Hypertonie mit steigendem Alter, nicht das Alter an sich (vgl. 1.5). Gegen ein steigendes Serum-

kreatinin bei abnehmender Nierenfunktion mit dem Alter spricht eine Abnahme der Muskelmasse. Der Serum-Kreatininspiegel korreliert besonders bei Männern positiv mit der Muskelmasse sowie dem Body-Mass-Index (Banfi et al., 2006; Dörner, 2013a). Die Autoren Tietz et al. (1997) fanden ein bei 60- bis über 90-Jährigen wenig verändertes Serumkreatinin trotz abnehmender Nierenleistung aufgrund fortschreitendem Verlust der Muskelmasse. Der als Sarkopenie bezeichnete altersbedingte Verlust von Muskelmasse ist ein weit verbreitetes Phänomen. Dabei kann der jährliche Verlust fettfreier Muskelmasse mit einem Prozent ab einem Alter von fünfzig Jahren beziffert werden (Goodpaster et al., 2006). Obwohl keine Details zu Veränderungen der Muskelmasse der Teilnehmer bekannt sind, ist aufgrund der Tatsache, dass der BMI tendenziell steigt, von keiner gravierenden Kachexie auszugehen. Bezüglich der Ernährung ist bekannt, dass eine gesteigerte Zufuhr von tierischem Eiweiß den Serumkreatininspiegel von 10 auf 20 % erhöhen kann (Pulchinelli Junior et al., 2012). Ein reduzierter Proteinkonsum im Alter kann mit einem reduziertem Serumkreatinin einhergehen. Mangelernährung ist ein unter Älteren weit verbreitetes Thema, betrifft aber meistens geriatrische Patienten über 70 Jahre (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., 2014). Auch hier wären zur Klärung der Kausalität Informationen zur Ernährung der Teilnehmer und weitere Analysen des Blutbildes, zum Beispiel des Albumins und Gesamteiweißes nötig.

Dass die Serumkreatininwerte dieser Studie statistisch signifikant mit dem Baseline-Alter sinken, widerspricht den dargestellten Studien, welche gleichbleibende oder sogar steigende Serumkreatininwerte mit dem Alter für die Allgemeinbevölkerung postuliert. Neben den genannten Aspekten, ist hierbei jedoch auch zu beachten, dass sich alle gefundenen und dargestellten Studien auf die Kreatininwerte 60- bis 100-Jähriger beziehen, während die untersuchten Probanden höchstens 63 Jahre alt sind. Der Verlaufseffekt in vorliegender Stichprobe ist außerdem durch das Vorliegen des Healthy-Worker Effekts erklärbar. Schwerwiegende nierenfunktionseinschränkende Erkrankungen würden zu einem Ausstieg aus dem Beruf des Piloten führen, so dass es plausibel ist anzunehmen, dass es keine Nierenfunktionsreduktion der älteren Piloten im Vergleich zu den Jüngeren gibt. Für das Gesamtcholesterin geben Dörner (2013a) und Rustad et al. (2004) altersdifferenzierte Referenzbereiche an. Mit diesen finden sich mehr Übereinstimmungen als mit Quellen, die nur einen oberen Grenzwert für alle Altersgruppen vorgeben. Im Querschnitt betrug der Mittelwert des Gesamtcholesterins $5,3 \pm 0,86$ mmol/l. Damit liegt der Wert insgesamt über dem von Guder & Nolte (2009), Stedman (2006) und Dormann et al. (2018) publiziertem nicht altersdifferenzierten oberen Grenzwert für das Gesamtcholesterin von 5,2 beziehungsweise 5,17 mmol/l. Die Gesamtcholesterinwerte der über und unter 50-Jährigen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen verschiedener Studien fanden sich längsschnittlich weder Effekte des Alters noch des Alterns für das Gesamtcholesterin. Die Studienlage beschreibt für das Cholesterin zum einen mit dem Erwachsenenalter progressiv steigende Werte, während die Werte der Hoch- und Höchstbetagten wieder sinken (Adeli et al., 2015; Brigden & Heathcote, 2000; Tietz et al., 1992). Zum Teil wird dieser Zusammenhang einem steigendem BMI im Alter zugeschrieben, mit dem das Gesamtcholesterin ebenfalls positiv korreliert (Berns et al., 1988; Evgina et al., 2020). Hurwitz (1993) beschreibt wieder fallende Cholesterinwerte in der Bevölkerung bereits ab einem Alter von

65 Jahren und führt diese auf den früheren Tod von Personen mit hohen Cholesterinwerten aufgrund atherosklerotischer Ereignisse zurück. Herz-Kreislaufkrankungen verursachen in Deutschland derzeit -noch vor Neubildungen- die meisten Todesfälle (*Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2018 - Statistisches Bundesamt, 2018*). Ein erhöhtes Gesamtcholesterin im Rahmen einer Dyslipoproteinämie gilt neben Alter, Geschlecht, positiver Familienanamnese, Nikotinabusus, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie und mangelnder körperlicher Aktivität als primärer Risikofaktor für Atherosklerose-assoziierte Erkrankungen (Liu & Li, 2015; Tetè et al., 2012). Zwei große prospektiven Studien für den deutschsprachigen Raum untersuchten den Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin und Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislaufkrankungen. Die PROCAM Studie (Prospective Cardiovascular Münster Study) sowie die MONICA Studie (Monitoring of Cardiovascular Disease) stellten einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhtem Gesamtcholesterin ab 200 mg/dl (=5.14mmol/l) und erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse fest (Schulte & Assmann, 1988). Betrachtet man die Ergebnisse der Cholesterinwerte des Quer- und Längsschnittes vor dem Hintergrund der überdurchschnittlichen Gesundheit von Berufspiloten, befindet sich der im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung fehlende Anstieg des Cholesterins im Einklang mit Ergebnissen anderer epidemiologischer Studien in der Luftfahrt Beschäftigter. Diese bescheinigen Flugpersonal in Deutschland und Europa ein niedriges kardiovaskuläres Risiko. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wurden signifikant geringere gesamt- und kardiovaskuläre Mortalitäten sowie niedrigere Inzidenzen für akute Myokardinfarkte gefunden. (Blettner et al., 2003; Houston et al., 2011; Linnarsjö et al., 2011) Die Ergebnisse im Querschnitt sprechen für die Verwendung altersdifferenzierter Cholesterinreferenzwerte.

5.2 Weitere Einflüsse auf die Parameter: Region, Rauchen, BMI, Gesundheit

Im Regionsvergleich waren BMI- und Kreatininwerte der Piloten der Region Ost im Mittel höher als der Piloten der Region West. Der Unterschied für das Kreatinin war mit einem Signifikanzniveau von 0.1 statistisch signifikant.

Studien, die gesundheitlichen Unterschieden zwischen Ost- und Westeuropäern nachgehen, weisen eine durchschnittlich geringere Lebenserwartung der Osteuropäer nach. Der Unterschied der Lebenserwartung für Männer betrug 2010 zwölf Jahre und hat seit 1970 sogar noch zugenommen (Group, 2013; Movsisyan et al., 2020). Die weltweit höchste Sterblichkeitsrate bei Herz-Kreislaufkrankungen findet sich in Mittel- und Osteuropa. Wie unter 5.1 beschrieben korreliert eine bestimmte Erhöhung des Gesamtcholesterins mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In verschiedenen Studien wird der Zusammenhang zwischen erhöhtem Gesamtcholesterin und erhöhtem Risiko für ischämische Herzerkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen belegt (Berns et al., 1988). Ein Gesamtcholesterinspiegel von unter 200 mg/dl scheint dabei insgesamt mit einer höheren Lebenserwartung in Verbindung zu stehen (Jeong et al., 2018; Schulte & Assmann, 1988; Stamler et al., 2000). Die Erwartung eines im Rahmen eines erhöhten Risikos für Herz-Kreislaufkrankungen der Region Ost erhöhten Gesamtcholesterins

lässt sich durch diese Studie nicht bestätigen, da sich die Mittelwerte des Parameters im Regionsvergleich querschnittlich nicht unterschieden und auch im Längsschnitt keinen statistisch bedeutsamen Unterschied aufwiesen. Subhashree et al. (2012) kommen zu dem Ergebnis, dass allgemein verwendete Referenzwerte für bestimmte Bevölkerungsgruppen nicht ausreichend angepasst sind und fordern separate Referenzwerte oder schlagen diese vor. Insgesamt und nach Altersgruppen getrennt fanden sich mehr Übereinstimmungen der Werte der Region Ost als der der Region West mit den verglichenen Referenzbereichen. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei den verglichenen Quellen um drei deutschsprachige und zwei englischsprachige Lehrbücher sowie zwei skandinavische Studien handelt, erscheint dies widersprüchlich. Die Abweichungen unterstreichen die Notwendigkeit der kontinuierlichen Fortführung und Überprüfung von Referenzwerten hinsichtlich geografischer Unterschiede.

Verschiedene Studien stellen bei Rauchern erhöhte Werte für Hämoglobin, MCV und MCH fest (Milman & Pedersen, 2009; Pedersen et al., 2019; Yen Jean et al., 2019). Dieser Zusammenhang lässt sich mit vorliegenden Daten nicht bestätigen: Weder für Hämoglobin, MCV, MCH oder einen anderen Parameter wurde ein statistisch signifikanter Effekt des Rauchstatus verzeichnet. Die BMI Werte der Studie sind vergleichbar mit den BMI Werten männlicher Europäer (Gallus et al., 2015). Eine signifikante positive Korrelation mit dem BMI wird für die Parameter Cholesterin, AST und Kreatinin beschrieben (Billington et al., 2017; Evgina et al., 2020; Thomas, 2012). Auch wird Übergewicht mit einem erhöhten Hämoglobin assoziiert (Yen Jean et al., 2019). In vorliegender Studie unterschieden sich die Cholesterinwerte der Piloten der Region Ost, die im Durchschnitt einen höheren BMI aufweisen, jedoch nicht statistisch signifikant von denen der im Mittel etwas leichteren Piloten der Region West.

Berufsbezogene Studien unterliegen grundsätzlich einem sogenannten Healthy-Worker-Effekt, welcher besagt, dass die Morbidität und Mortalität von Arbeitnehmern geringer ist als die der Allgemeinbevölkerung (Last & International Epidemiological Association, 2001). Komponenten des Healthy-Worker-Effekts sind der Healthy Hire Effect (engl.: gesunder Einstellungseffekt) und der Beneficial Effect of Work (engl.: Nützlicher Effekt der Arbeit) (Shah, 2009). Ersterer meint Einstellungskriterien, die vor allem gesunde Arbeitnehmer berücksichtigen und Bewerbern mit Behinderung oder einem schlechten Gesundheitszustand die Einstellung verwehren. Letzterer beschreibt Vorteile des Arbeitnehmers während der Arbeitstätigkeit, wie den positiven psychologisch-soziologischen Aspekten der Arbeit, einem verbesserten Zugang zur Gesundheitsversorgung, regelmäßigen Check-ups und zum Teil mehr körperlicher Bewegung. Faktoren, die die Fortsetzung der Beschäftigung beeinflussen, führen ebenfalls zu einer gesünderen Arbeitnehmerpopulation. Beide Komponenten treffen in großem Umfang auf das Kollektiv der Rettungspiloten zu, da zum Erwerb und Erhalt der Fluglizenz regelmäßige Gesundheitsprüfungen notwendig sind. Weiterhin sind gerade ältere Arbeitnehmer stärker vom Healthy-Worker-Effekt betroffen, da Arbeiter, die das erforderliche Niveau nicht halten können früher aus der Kohorte ausscheiden. (Shah, 2009) Speziell für die medizinisch gut überwachte Gruppe der Berufspiloten und des Luftfahrtpersonals existieren Studien zu Gesundheitszustand, beruflichen gesundheitlichen Risikofaktoren und Mortalität. Eine Kohorten Studie mit Cockpit-Besatzungsmitgliedern aus neun europäischen Ländern zeigt, dass diese

eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität als der nationale Durchschnitt aufwiesen (Blettner et al., 2003). Britische Piloten (Houston et al., 2011) weisen in einer anderen Studie eine signifikant geringere Prävalenz von Fettleibigkeit und Rauchen auf. Die 45- bis 64-jährigen Studienteilnehmer leiden außerdem seltener an Hypertonie als die britische Allgemeinbevölkerung (Houston et al., 2011). Lannersjö et al. (2011) finden retrospektiv eine signifikant geringere gesamt- und kardiovaskulären Mortalität bei schwedischem Flugpersonal. Zudem konnten sie zeigen, dass fliegendes Personal eine niedrigere Inzidenz für akute Myokardinfarkte hat. Die Mortalität der kommerziellen Piloten ist im Vergleich zur schwedischen Allgemeinbevölkerung um 40 % reduziert, dabei waren Flugzeugunfälle miteingerechnet. Militärpiloten haben ein geringeres Risiko für Krebssterblichkeit und die Mortalität aufgrund von Herz-Kreislaufkrankungen ist in allen Gruppen erheblich verringert (Lannersjö et al., 2011). Die Ergebnisse des Längsschnittes dieser Arbeit stimmen mit der Studienlage zur Gesundheit von Berufspiloten überein: Aufgrund fehlender Zunahme chronischer Erkrankungen mit dem Alter in einer Healthy-Worker Kohorte ist mit gleichbleibenden statt sinkenden Hämoglobinwerten zu rechnen. Ebenso korrelieren Cholesterinwerte aufgrund enger medizinischer Überwachung und Intervention, falls nötig nicht positiv mit dem Alter. Eine niedrigere Prävalenz atherosklerotischer Prädispositionen macht normwertige Cholesterinwerte im Alter wahrscheinlicher. Durch erhaltene Nierenfunktion mit dem Alter steigt das Serumkreatinin nicht an.

5.3 Methoden und Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurden Laborwerte retrospektiv quer- und längsschnittlich ausgewertet. Während der Einfluss des chronologischen Alters auf den Parameter in Querschnittstudien analysiert werden kann, sind Aussagen über den Einfluss des physiologischen Alterns bevorzugt im Längsschnitt zu treffen. Ein Problem von Studien dieser Art können verzerrte Ergebnisse durch Effekte der Teilnehmer- und Datengewinnung, Messfehler und Störvariablen sein (Ärzteblatt, 2009). Fehlende Angaben in Fragebögen können bei retrospektiven Studien im Nachhinein nicht ergänzt werden, außerdem besteht generell in von Probanden auszufüllenden Fragebogenuntersuchungen die Möglichkeit sozial erwünschten Antwortens. Durch die Kontrolle des Medical Examiners wird diese Möglichkeit unwahrscheinlicher. Über den Ablauf der venösen Blutentnahme sind keine Details bekannt, da die Entnahme aber ausschließlich in zertifizierten flugmedizinischen Zentren oder Untersuchungsstellen stattfand, kann von standardisierten Entnahmebedingungen ausgegangen werden (Blutentnahme morgens, nüchtern, nach mindestens 15 Minuten sitzender Position).

Insgesamt nahmen weniger Piloten der Region West an der Studie teil als der Region Ost. Dies ist unter anderem in der unterschiedlichen Organisation der flugmedizinischen Untersuchungssysteme begründet: die zentrale Organisation in den osteuropäischen Ländern erleichterte die Datenerhebung und verbesserte die Rücklaufquote im Vergleich zur dezentralen Organisation in Westeuropa.

Für den Querschnitt wurden die an 977 Zeitpunkten erhobenen Untersuchungsergebnisse von 66 Studienteilnehmer in verschiedenen Altersgruppen zusammengefasst. Aus der Einteilung in fünf Altersgruppen folgte, dass jeder Pilot mehrere Messungen zu den ein-

zelenen Altersgruppen beitrug. Streng genommen konnte daher nicht mehr von unverbundenen Stichproben ausgegangen werden. Dies wird aber nur relevant, wenn zwei Untergruppen der Parameter im Zweistichproben t-Test auf Mittelwertunterschiede getestet werden. Für den Vergleich der Mittelwerte mit Literaturreferenzwerten wurden Einstichproben t-Tests verwendet. Mit der Anzahl der durchgeführten statistischen Tests in derselben Stichprobe (=multiples Testen) erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für einen Alpha-Fehler. Eine Limitation der Studie besteht darin, dass für den Querschnitt keine Kontrolle der Alphafehlerkumulation durchgeführt wurde.

Im Längsschnitt bieten die Studiendaten durch die Messwiederholungen eine hohe statistische Power. Im Messwiederholungsdesign kann auch bei kleineren Stichproben eine hohe statistische Power erreicht werden, da für jeden Fall mehrere Beobachtungen zur Auswertung vorliegen (Weiß, 2013). Indem die Probanden mehrmals untersucht werden, bleiben bestimmte Einflussgrößen gleich, was die Fehlervarianz reduziert. Für die Auswertung longitudinaler Daten sind einfache statistische Verfahren wie das lineare Regressionsmodell nicht geeignet. Für dieses Modell ist die Unabhängigkeit der Beobachtungen vorausgesetzt, welche bei Mehrfachbeobachtung nicht gegeben ist (Neuhaus, 1992). Die Voraussetzungen zur Durchführung der Varianzanalyse mit Messwiederholungen wurden durch Zusammenfassung der zum Teil lückenhaft vorhandenen Halbjahresuntersuchungen in Zwei-Jahres-Mittelwerts-Intervalle, Anpassung des Follow-up Zeitraums je Parameter sowie der Mittelwertsimputation fehlender Werte erreicht. Der Umgang mit fehlenden Werten (engl. Missing values) als Biasquelle in retrospektiven Studien ist Gegenstand von Fachdiskussionen. Als einfachste Methode, mit fehlenden Werten umzugehen, gilt das Streichen aller unvollständigen Datensätze. Dies hat jedoch erhebliche Nachteile. Blackwell et al. (2011) stellen fest, dass sehr häufig listenmäßige Streichungen verwendet werden, es dabei aber bestenfalls zu einem Verlust wertvoller Informationen und schlimmstenfalls zu starker Selektionsverzerrung komme. Durch listenweisen Ausschluss von Fällen oder paarweisen Ausschluss fehlender Werte würden systematische Abweichungen vom tatsächlichen Effekt hingenommen werden und das Ergebnis so verfälschen (Blackwell et al., 2011). Zu Verzerrungen der Ergebnisse kommt es jedoch auch bei der Anwendung von Methoden zur Imputation fehlender Werte. Hierzu zählen die Imputation von Stichprobenmittelwerten, die stochastische Regressionsimputation oder die multiple Imputation. Alle Verfahren wollen die fehlenden Werte durch plausible ersetzen, und den Informationsverlust und die Selektionsverzerrung gering zu halten. Vor Durchführung der eigentlichen Statistik erfolgte in der vorgelegten Arbeit eine genaue Analyse der fehlenden Werte, um nach Prüfung der Voraussetzung eine Methode für den passenden Umgang zu wählen. Die fehlenden Werte sind der Kategorie „Missing Completely at Random“ zuzuordnen, das heißt es handelt sich um echte Fehlerwerte, deren Merkmal in der Realität existiert und die keiner Systematik unterliegen. Dies macht die hier gewählte Ersetzung der fehlenden Werte durch den individuellen Mittelwert möglich. Dabei werden die fehlenden Werte einer Zwei-Jahres-Variablen durch den jeweiligen Mittelwert ihrer gültigen Werte ersetzt. Besonders der letzte in die Analysen eingeschlossene Messzeitpunkt pro Parameter war von der Mittelwertsimputation betroffen, da mit zunehmendem Baseline-Alter mehr Werte fehlten. Nachteilig wird bei dieser Methode die verteilungsbasierte Zufälligkeit der Werte sowie der Standardfeh-

ler nur ungenügend berücksichtigt, die wahre Varianz und wahre Zusammenhänge werden unterschätzt. Im Gegensatz zu alternativen Verfahren, wie dem Ersatz der fehlenden Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, wird die Stärke der Korrelation bei der verwendeten Methode dabei jedoch nicht künstlich erhöht. (Little & Rubin, 2014)

5.4 Fazit und Ausblick

Mit dieser Studie konnten wichtige Aufschlüsse über den Einfluss des Alters und Alterns auf acht laborchemische Parameter einer überdurchschnittlich gesunden und ärztlich überwachten Kohorte gegeben werden.

Im Querschnitt zeigten sich an vielen Stellen systemische Abweichungen von publizierten Referenzbereichen. Bei den Parametern ALT, Kreatinin und Gesamtcholesterin lagen ein Großteil der Werte getrennt nach Altersgruppen zu mehr als 20 % außerhalb dieser Grenzwerte. Obwohl bei der Definition von Referenzbereichen bereits 5 % der Werte der gesunden Referenzpopulation aus dem festgelegten Bereich fallen, sind vorliegende Abweichungen teilweise um ein Vielfaches höher. Die Studie liefert damit konkrete Hinweise auf Abweichungen von Referenzbereichen, die die Gültigkeit bestehender Referenzbereiche für die Gesamtbevölkerung in Frage stellen. Aufgrund der Besonderheiten der Stichprobe und Datenlage reichen die Daten jedoch nicht aus, um die Verwendung neuer gesonderter Referenzbereiche für bestimmte Untergruppen zu empfehlen.

Für die Parameter Hämoglobin, MCH und AST waren die Abweichungen von Referenzbereichen bestimmter Quellen ausgeprägter, besonders der zwei genannten Quellen des englischsprachigen Raums (Provan et al., 2002; Stedman, 2006) Dies wirft die Frage auf, inwieweit geografische Hintergründe, demografische Zusammensetzung und Zugang zum Gesundheitssystem einen Unterschied in den Normbereichen ausmachen, und könnte Gegenstand weiterer Forschung sein.

Zusammenfassend fand die Studie viele Übereinstimmungen mit Referenzen der Literatur, allerdings auch systemische Abweichungen, besonders im Vergleich der Werte verschiedener Altersgruppen mit undifferenzierten Referenzbereichen der Art „one size fits all“ und unterstreicht damit die Bedeutung der intraindividuellen Bewertung von Laborwerten.

Im Längsschnitt zeigten sieben der acht untersuchten Parameter einen stabilen Verlauf über den untersuchten Zeitraum. Mit Ausnahme des Serumkreatinins wurden keine statistisch signifikanten Veränderungen der Werte über einen Zeitraum von acht bis zehn Jahren gefunden. Bei diesen Parametern scheint das physiologische Altern zu keinem nennenswerten Funktionsverlust zu führen, der sich auf ihren Wert auswirkt. Die Entwicklung des Kreatinins betont zusätzlich die anzunehmende überdurchschnittliche Gesundheit der Kohorte. Es wäre interessant, die vorliegenden Studienteilnehmer über einen längeren Follow-up Zeitraum zu untersuchen, um weitere Erkenntnisse über den Einfluss des Alterns zu gewinnen.

Grundsätzlich sollten Referenzwertstudien kontinuierlich und mit Blick auf Altersverläufe weitergeführt werden, um neben dem voranschreitenden demografischen Wandel, auch veränderten Essgewohnheiten, Lebensstilfaktoren und Migrationshintergründen der

Länder Rechnung zu tragen und geeignetere Interpretationshilfen für die klinische Praxis bereitzustellen.

Literaturverzeichnis

- Abdollahi, A., Saffar, H., & Saffar, H. (2014). Types and Frequency of Errors during Different Phases of Testing At a Clinical Medical Laboratory of a Teaching Hospital in Tehran, Iran. *North American Journal of Medical Sciences*, 6(5), 224–228. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.132941>
- Adeli, K., Higgins, V., Nieuwesteeg, M., Raizman, J. E., Chen, Y., Wong, S. L., & Blais, D. (2015). Biochemical Marker Reference Values across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages: Establishment of Robust Pediatric and Adult Reference Intervals on the Basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clinical Chemistry*, 61(8), 1049–1062. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240515>
- Ahmed, T., & Haboubi, N. (2010). Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clinical Interventions in Aging*, 5, 207–216. <https://doi.org/10.2147/cia.s9664>
- Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2018—Statistisches Bundesamt. (2018). https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html
- Arndt, T. (2016). Normalwerte und Referenzintervalle – zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. 38(1), 29.
- Balduini, C. L., & Noris, P. (2014). Platelet count and aging. *Haematologica*, 99(6), 953–955. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.106260>
- Band, P. R., Le, N. D., Fang, R., Deschamps, M., Coldman, A. J., Gallagher, R. P., & Moody, J. (1996). Cohort study of Air Canada pilots: Mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *American Journal of Epidemiology*, 143(2), 137–143. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008722>
- Banfi, G., Del Fabbro, M., & Lippi, G. (2006). Relation between serum creatinine and body mass index in elite athletes of different sport disciplines. *British Journal of Sports Medicine*, 40(8), 675–678; discussion 678. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.026658>
- Bauer, H., & Herbig, B. (2019). Occupational Stress in Helicopter Emergency Service Pilots From 4 European Countries. *Air Medical Journal*, 38(2), 82–94. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2018.11.011>
- Bauer, H., Nowak, D., & Herbig, B. (2018a). Aging and Cardiometabolic Risk in European HEMS Pilots: An Assessment of Occupational Old-Age Limits as a Regulatory Risk Management Strategy. *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis*, 38(7), 1332–1347. <https://doi.org/10.1111/risa.12951>
- Bauer, H., Nowak, D., & Herbig, B. (2018b). Helicopter Simulator Performance Prediction Using the Random Forest Method. *Aerospace Medicine and Human Performance*, 89(11), 967–975. <https://doi.org/10.3357/AMHP.5086.2018>
- Bauer, H., Nowak, D., & Herbig, B. (2020). Age, aging and physiological dysregulation in safety-critical work: A retrospective longitudinal study of helicopter emergency medical services pilots. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 93(3), 301–314. <https://doi.org/10.1007/s00420-019-01482-9>
- Berns, M. A., de Vries, J. H., & Katan, M. B. (1988). Determinants of the increase of serum cholesterol with age: A longitudinal study. *International Journal of Epidemiology*, 17(4), 789–796. <https://doi.org/10.1093/ije/17.4.789>
- Bertolotti, M., Mussi, C., Pellegrini, E., Magni, A., Del Puppo, M., Ognibene, S., Carulli, L., Anzivino, C., Baldelli, E., Loria, P., & Carulli, N. (2014). Age-associated alterations in cholesterol homeostasis: Evidence from a cross-sectional study in a Northern Italy population. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 425–432. <https://doi.org/10.2147/CIA.S57714>

- Billington, E. O., Gamble, G. D., Bristow, S., & Reid, I. R. (2017). Serum phosphate is related to adiposity in healthy adults. *European Journal of Clinical Investigation*, 47(7), 486–493. <https://doi.org/10.1111/eci.12769>
- Blackwell, M., Honaker, J., King, G., Casper, G., Dietrich, S., Grimmer, J., Hillygus, S., Nye, A., Peress, M., Plutzer, E., Wright, J., Zorn, C., & Weatherhead, A. (2011). *Multiple Imputation: A Unified Approach to Measurement Error and Missing Data*.
- Blettner, M., Zeeb, H., Auvinen, A., Ballard, T. J., Caldora, M., Eliasch, H., Gundestrup, M., Haldorsen, T., Hammar, N., Hammer, G. P., Irvine, D., Langner, I., Paridou, A., Pukkala, E., Rafnsson, V., Storm, H., Tulinius, H., Tveten, U., & Tzonou, A. (2003). Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *International Journal of Cancer*, 106(6), 946–952. <https://doi.org/10.1002/ijc.11328>
- Bonini, P., Plebani, M., Ceriotti, F., & Rubboli, F. (2002). Errors in laboratory medicine. *Clinical Chemistry*, 48(5), 691–698.
- Boraschi, D., & Italiani, P. (2014). Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: Strategies for improving response. *Immunology Letters*, 162(1, Part B), 346–353. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.006>
- Brigden, M. L., & Heathcote, J. C. (2000). *Problems in interpreting laboratory tests*. 107(7), 145–162.
- Bühner, M., & Ziegler, M. (2009). *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler* (korr. Nachdr.). Pearson.
- Cieslak, K. P., Baur, O., Verheij, J., Bennink, R. J., & van Gulik, T. M. (2016). Liver function declines with increased age. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 18(8), 691–696. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.05.011>
- Clauß, G., Finze, F.-R., & Partzsch, L. (1999). *Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner. Bd. 1: Grundlagen* ([Neuausg.], 3., überarb. und erw. Aufl.). Deutsch.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). L. Erlbaum Associates.
- Corcoran, C., Murphy, C., Culligan, E. P., Walton, J., & Sleator, R. D. (2019). Malnutrition in the elderly. *Science Progress*, 102(2), 171–180. <https://doi.org/10.1177/0036850419854290>
- Czarkowska-Paczek, B., Wyczalkowska-Tomasik, A., & Paczek, L. (2018). Laboratory blood test results beyond normal ranges could not be attributed to healthy aging. *Medicine*, 97(28), e11414. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011414>
- Danielsson, J., Kangastupa, P., Laatikainen, T., Aalto, M., & Niemelä, O. (2014). Impacts of common factors of life style on serum liver enzymes. *World Journal of Gastroenterology*, 20(33), 11743–11752. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11743>
- De Stavola, B. L., Pizzi, C., Clemens, F., Evans, S. A., Evans, A. D., & dos Santos Silva, I. (2012). Cause-specific mortality in professional flight crew and air traffic control officers: Findings from two UK population-based cohorts of over 20,000 subjects. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 85(3), 283–293. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0660-5>
- DIN EN ISO 15189:2014-11, *Medizinische Laboratorien - Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2012, korrigierte Fassung 2014-08-15); Deutsche Fassung EN ISO 15189:2012*. (2014). Beuth Verlag GmbH. <https://doi.org/10.31030/2251298>
- Dormann, A., Heer, C., & Isermann, B. (2018). *Laborwerte* (7. Auflage). Elsevier.

- Dörner, K. (2013a). *Klinische Chemie und Hämatologie* (8., überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Dörner, K. (Hrsg.). (2013b). 8.4 Hämoglobin. In *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie* (8. Auflage). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-11385>
- DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2019/27 DER KOMMISSION- vom 19. Dezember 2018—Zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 1178/2011 zur Festlegung technischer Vorschriften und von Verwaltungsverfahren in Bezug auf das fliegende Personal in der Zivilluftfahrt gemäß der Verordnung (EU) 2018/1139 des Europäischen Parlaments und des Rates. (2018).26.
- Dziechciaż, M., & Filip, R. (2014). Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, 21(4), 835–838. <https://doi.org/10.5604/12321966.1129943>
- Elinav, E., Ben-Dov, I. Z., Ackerman, E., Kiderman, A., Glikberg, F., Shapira, Y., & Ackerman, Z. (2005). Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: An inverted U curve pattern. *The American Journal of Gastroenterology*, 100(10), 2201–2204. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41822.x>
- Europäische Kommission. (2011). *Verordnung (EU) Nr. 1178/2011 der Kommission vom 3. November 2011*.
- Evgina, S., Ichihara, K., Ruzhanskaya, A., Skibo, I., Vybornova, N., Vasiliev, A., Kimura, S., Butlitski, D., Volkova, E., Vilenskaya, E., & Emanuel, V. (2020). Establishing reference intervals for major biochemical analytes for the Russian population: A research conducted as a part of the IFCC global study on reference values. *Clinical Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.04.001>
- Forsman, R. W. (1996). Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clinical Chemistry*, 42(5), 813–816.
- Fuentes, E., Fuentes, M., Alarcón, M., Palomo, I., Fuentes, E., Fuentes, M., Alarcón, M., & Palomo, I. (2017). Immune System Dysfunction in the Elderly. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 89(1), 285–299. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160487>
- Gallus, S., Lugo, A., Murisic, B., Bosetti, C., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2015). Overweight and obesity in 16 European countries. *European Journal of Nutrition*, 54(5), 679–689. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0746-4>
- George, M. D., McGill, N.-K., & Baker, J. F. (2016). Creatine kinase in the U.S. population: Impact of demographics, comorbidities, and body composition on the normal range. *Medicine*, 95(33), e4344. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004344>
- Gesundheitsausgabenrechnung 2018—Statistisches Bundesamt. (2020). https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitsausgaben/Methoden/gesundheitsausgabenrechnung-methoden-grundlagen.pfd?_blob=puplicationFile
- Goodpaster, B. H., Study, for the H. A., Park, S. W., Study, for the H. A., Harris, T. B., Study, for the H. A., Kritchevsky, S. B., Study, for the H. A., Nevitt, M., Study, for the H. A., Schwartz, A. V., Study, for the H. A., Simonsick, E. M., Study, for the H. A., Tyllavsky, F. A., Study, for the H. A., Visser, M., Study, for the H. A., Newman, A. B., & Study, for the H. A. (2006). The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, 61(10), 1059–1064. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.10.1059>
- Gräsbeck, R. (2004). The evolution of the reference value concept. *Clinical chemistry*

- and laboratory medicine : CCLM / FESCC*, 42, 692–697.
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.118>
- Gressner, A. M., & Arndt, T. (Hrsg.). (2019). Altersabhängigkeit. In *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (S. 81–81). Springer Berlin Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_310119
- Gressner, A. M., & Gressner, O. A. (2019). Longitudinalbeurteilung. In A. M. Gressner & T. Arndt (Hrsg.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (S. 1529–1529). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_1971
- Gressner, Axel, A., Torsten. (2018). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (3. Auflage). Springer.
- Group, B. M. J. P. (2013). Shorter life expectancies in eastern versus western Europe. *BMJ*, 346. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2067>
- Guder, W. G. (2009). KAPITEL 1—Die Qualität labormedizinischer Untersuchungen – Voraussetzungen in der präanalytischen und analytischen Phase. In W. G. Guder & J. Nolte (Hrsg.), *Das Laborbuch (Zweite Ausgabe)* (S. 1–20). Urban & Fischer. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-23341-8.10001-9>
- Guder, W. G. (2019). Postanalytische Phase. In A. M. Gressner & T. Arndt (Hrsg.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (S. 1925–1925). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_2487
- Guder, W. G., & Nolte, J. (Hrsg.). (2009). *Das Laborbuch für Klinik und Praxis: Mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch* (2. Aufl). Elsevier, Urban & Fischer.
- Hammerling, J. A. (2012). A Review of Medical Errors in Laboratory Diagnostics and Where We Are Today: Table 1. *Laboratory Medicine*, 43(2), 41–44.
<https://doi.org/10.1309/LM6ER9WJR1IHQAUY>
- Herbig, B., Bauer, H., & Nowak, D. (2016). *Age 60- Extended study of age-related work demands of helicopter pilots in emergency care services* [Final Report].
- Herold, G. (2019). *Innere Medizin 2019*. <https://doi.org/10.1515/9783110660401>
- Hommos, M. S., Glassock, R. J., & Rule, A. D. (2017). Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(10), 2838–2844.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2017040421>
- Houston, S., Mitchell, S., & Evans, S. (2011). Prevalence of cardiovascular disease risk factors among UK commercial pilots: *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1177/1741826710389417>
- Huang, M., Yang, J.-J., Yang, J.-J., & Tang, A.-G. (2013). Reference intervals for serum creatinine levels in the healthy geriatric population. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1419–1422. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.05.061>
- Hurwitz, J. (1993). Interpreting laboratory tests in the elderly. *Clinical Biochemistry*, 26(6), 433–434. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(93\)80004-E](https://doi.org/10.1016/0009-9120(93)80004-E)
- Jeong, S., Choi, S., Kim, K., Kim, S. M., Lee, G., Park, S. Y., Kim, Y., Son, J. S., Yun, J., & Park, S. M. (2018). Effect of Change in Total Cholesterol Levels on Cardiovascular Disease Among Young Adults. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 7(12).
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008819>
- Jones, C. I. (2016). Platelet function and ageing. *Mammalian Genome: Official Journal of the International Mammalian Genome Society*, 27(7–8), 358–366.
<https://doi.org/10.1007/s00335-016-9629-8>
- Kamat, A. S., & Thomas, D. R. (2012). Anaemia. In *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine* (S. 329–341). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9781119952930.ch28>

- Kato, H., Tillotson, J., Nichaman, M. Z., Rhoads, G. G., & Hamilton, H. B. (1973). Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Serum lipids and diet. *American Journal of Epidemiology*, 97(6), 372–385. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121518>
- Kohse, K. P. (Hrsg.). (2019). *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie* (9. Aufl., S. b-006-160376). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-160376>
- Last, J. M., & International Epidemiological Association (Hrsg.). (2001). *A dictionary of epidemiology* (4th ed). Oxford University Press.
- Launay-Vacher, V., Chatelut, E., Lichtman, S. M., Wildiers, H., Steer, C., Aapro, M., & International Society of Geriatric Oncology. (2007). Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 18(8), 1314–1321. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm011>
- Leclercq, I., Horsmans, Y., De Bruyere, M., & Geubel, A. P. (1999). Influence of body mass index, sex and age on serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy blood donors. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 62(1), 16–20.
- Leifert, J. A. (2008). Anaemia and cigarette smoking. *International Journal of Laboratory Hematology*, 30(3), 177–184. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2008.01067.x>
- Lichtinghagen, Ralf. (2015). *Tipps & Tricks in der Präanalytik*. Sarstedt.
- Lindeman, R. D. (1992). Changes in renal function with aging. Implications for treatment. *Drugs & Aging*, 2(5), 423–431. <https://doi.org/10.2165/00002512-199202050-00006>
- Linersjö, A., Brodin, L.-Å., Andersson, C., Alfredsson, L., & Hammar, N. (2011). Low mortality and myocardial infarction incidence among flying personnel during working career and beyond. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 37(3), 219–226. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3134>
- Little, R. J. A., & Rubin, D. B. (2014). Bayes and Multiple Imputation. In *Statistical Analysis with Missing Data* (S. 200–220). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119013563.ch10>
- Liu, H.-H., & Li, J.-J. (2015). Aging and dyslipidemia: A review of potential mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 19, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.12.001>
- Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (Hrsg.). (2014). *Essen und Trinken im Alter—Ernährung und Flüssigkeitsversorgung älterer Menschen*. 232.
- Milman, N., & Pedersen, A. N. (2009). Blood haemoglobin concentrations are higher in smokers and heavy alcohol consumers than in non-smokers and abstainers: Should we adjust the reference range? *Annals of Hematology*, 88(7), 687–694. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0647-9>
- Mitnitski, A., Howlett, S. E., & Rockwood, K. (2017). Heterogeneity of Human Aging and Its Assessment. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(7), 877–884. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw089>
- Movsisyan, N. K., Vinciguerra, M., Medina-Inojosa, J. R., & Lopez-Jimenez, F. (2020). Cardiovascular Diseases in Central and Eastern Europe: A Call for More Surveillance and Evidence-Based Health Promotion. *Annals of Global Health*, 86(1), 21. <https://doi.org/10.5334/aogh.2713>
- Müller, A., Prohn, M. J., Huster, K. M., Nowak, D., Angerer, P., & Herbig, B. (2014). Pilots' Age and Incidents in Helicopter Emergency Medical Services: A 5-Year Observational Study. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 85(5), 522–

528. <https://doi.org/10.3357/ASEM.3861.2014>
- Neuhaus, J. M. (1992). Statistical methods for longitudinal and clustered designs with binary responses. *Statistical Methods in Medical Research*, 1(3), 249–273. <https://doi.org/10.1177/096228029200100303>
- Nilsson-Ehle, H., Jagenburg, R., Landahl, S., & Svanborg, A. (2000). Blood haemoglobin declines in the elderly: Implications for reference intervals from age 70 to 88. *European Journal of Haematology*, 65(5), 297–305. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2000.065005297.x>
- Nordin, G., Mårtensson, A., Swolin, B., Sandberg, S., Christensen, N. J., Thorsteinsson, V., Franzson, L., Kairisto, V., & Savolainen, E. -R. (2004). A multicentre study of reference intervals for haemoglobin, basic blood cell counts and erythrocyte indices in the adult population of the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 64(4), 385–398. <https://doi.org/10.1080/00365510410002797>
- Ozarda, Y. (2016). Reference intervals: Current status, recent developments and future considerations. *Biochemia Medica*, 26(1), 5–11. <https://doi.org/10.11613/BM.2016.001>
- Payne, C. F., Davies, J. I., Gomez-Olive, F. X., Hands, K. J., Kahn, K., Kobayashi, L. C., Tipping, B., Tollman, S. M., Wade, A., & Witham, M. D. (2018). Cross-sectional relationship between haemoglobin concentration and measures of physical and cognitive function in an older rural South African population. *J Epidemiol Community Health*, 72(9), 796–802. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-210449>
- Pedersen, K. M., Çolak, Y., Ellervik, C., Hasselbalch, H. C., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2019). Smoking and Increased White and Red Blood Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(5), 965–977. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312338>
- Provan, D., Krentz, A. J., & Longmore, J. M. (Hrsg.). (2002). *Oxford handbook of clinical and laboratory investigation*. Oxford University Press.
- Pschyrembel, W. (Hrsg.). (2017). *Pschyrembel klinisches Wörterbuch* (267., neu bearbeitete Auflage). De Gruyter.
- Pulchinelli Junior, A., Cury Jr., A. J., & Gimenes, A. C. (2012). Clinical laboratory findings in the elderly. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 48(3), 169–174. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000300004>
- Qiang, Y., Baker, S. P., Rebok, G. W., McCarthy, M. L., & Li, G. (2003). Mortality Risk in a Birth Cohort of Commuter Air Carrier and Air Taxi Pilots: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(12), 1297–1302. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000099985.06466.fc>
- Rasch, B. (Hrsg.). (2014). *Quantitative Methoden: Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. Bd. 2: Einfaktorielle Varianzanalyse, zweifaktorielle Varianzanalyse, Varianzanalyse mit Messwiederholung, Verfahren für Rangdaten, Verfahren für Nominaldaten* (4., überarb. Aufl.). Springer.
- Renz, H. (Hrsg.). (2014). *Praktische Labordiagnostik: Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie* (2., aktualisierte Auflage). De Gruyter.
- Roth, J., Müller, N., Lehmann, T., Heinemann, L., Wolf, G., & Müller, U. A. (2016). HbA1c and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association? *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 124(10), 637–642. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105440>
- Rothman, K. J. (1990). No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 1(1), 43–46.
- Rustad, P., Felding, P., Franzson, L., Kairisto, V., Lahti, A., Mårtensson, A., Petersen, P. H., Simonsson, P., Steensland, H., & Uldall, A. (2004). The Nordic Reference

- Interval Project 2000: Recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 64(4), 271–284. <https://doi.org/10.1080/00365510410006324>
- Rustad, P., Felding, P., Lahti, A., & Petersen, P. H. (2004). Descriptive analytical data and consequences for calculation of common reference intervals in the Nordic Reference Interval Project 2000. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 64(4), 343–370. <https://doi.org/10.1080/00365510410006306>
- Saville, D. J. (1990). Multiple Comparison Procedures: The Practical Solution. *The American Statistician*, 44(2), 174–180. <https://doi.org/10.1080/00031305.1990.10475712>
- Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., Gößwald, A., & Busch, M. A. (2013). Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5–6), 661–667. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1670-0>
- Schulte, H., & Assmann, G. (1988). Ergebnisse der «Prospective Cardiovascular Münster» (PROCAM)-Studie. *Sozial- und Präventivmedizin/Social and Preventive Medicine*, 33(1), 32–36. <https://doi.org/10.1007/BF02084003>
- Schumann, G. (2019). Referenzbereich, biologischer. In A. M. Gressner & T. Arndt (Hrsg.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (S. 2039–2039). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_2638
- Seger, W., & Gaertner, T. (2020). Eine besondere Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt*, 5.
- Shah, D. (2009). Healthy worker effect phenomenon. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 13(2), 77–79. <https://doi.org/10.4103/0019-5278.55123>
- Sittiwet, C., Simonen, P., Gylling, H., & Strandberg, T. E. (2020). Mortality and Cholesterol Metabolism in Subjects Aged 75 Years and Older: The Helsinki Businessmen Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(2), 281–287. <https://doi.org/10.1111/jgs.16305>
- Stamler, J., Davignus, M. L., Garside, D. B., Dyer, A. R., Greenland, P., & Neaton, J. D. (2000). Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*, 284(3), 311–318. <https://doi.org/10.1001/jama.284.3.311>
- Starr, J. M., & Deary, I. J. (2011). Sex differences in blood cell counts in the Lothian Birth Cohort 1921 between 79 and 87 years. *Maturitas*, 69(4), 373–376. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.05.007>
- Stedman, T. L. (2006). *Stedman's medical dictionary* (28th ed). Lippincott Williams & Wilkins.
- Subhashree, A. R., Parameaswari, P. J., Shanthi, B., Revathy, C., & Parijatham, B. O. (2012). The Reference Intervals for the Haematological Parameters in Healthy Adult Population of Chennai, Southern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 6(10), 1675–1680. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4882.2630>
- Tetè, S., Tripodi, D., Rosati, M., Conti, F., Maccauro, G., Saggini, A., Salini, V., Cianchetti, E., Caraffa, A., Antinolfi, P., Toniato, E., Castellani, M. L., Pandolfi, F., Frydas, S., Conti, P., & Theoharides, T. C. (2012). Endothelial cells, cholesterol, cytokines, and aging. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 25(2), 355–363. <https://doi.org/10.1177/039463201202500205>
- Thomas, L. (2005). *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* (6. Aufl). TH-Books-Verl.-Ges.

- Thomas, L. (2012). *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Bd. 2: ...* (8. Aufl). Th-Books Verl.-Ges.
- Tietz, N. W., Shuey, D. F., & Wekstein, D. R. (1992). Laboratory values in fit aging individuals—Sexagenarians through centenarians. *Clinical Chemistry*, 38(6), 1167–1185.
- Tietz, N. W., Shuey, D. F., & Wekstein, D. R. (1997). Clinical laboratory values in the aging population. *Pure and Applied Chemistry*, 69(1), 51–54.
<https://doi.org/10.1351/pac199769010051>
- Vespasiani-Gentilucci, U., De Vincentis, A., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Antonelli Incalzi, R., & Picardi, A. (2018). Low Alanine Aminotransferase Levels in the Elderly Population: Frailty, Disability, Sarcopenia, and Reduced Survival. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(7), 925–930. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx126>
- Vidal, C., & Külpmann, W.-R. (2019). Plausibilität. In A. M. Gressner & T. Arndt (Hrsg.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (S. 1906–1906). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_2467
- von Zglinicki, T., & Nikolaus, T. (2007). Alter und Altern. In R. F. Schmidt & F. Lang (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (S. 953–967). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-32910-7_41
- Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik: Mit 20 Tabellen* (6., überarbeitete Auflage). Springer.
- Wilson, P. W., Anderson, K. M., Harris, T., Kannel, W. B., & Castelli, W. P. (1994). Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: The Framingham Study. *Journal of Gerontology*, 49(6), M252-257.
<https://doi.org/10.1093/geronj/49.6.m252>
- World Health Organization (Hrsg.). (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. World Health Organization.
- Yen Jean, M.-C., Hsu, C.-C., Hung, W.-C., Lu, Y.-C., Wang, C.-P., Tsai, I.-T., Lu, I.-C., Hung, Y.-H., Chung, F.-M., Lee, Y.-J., & Yu, T.-H. (2019). Association between lifestyle and hematological parameters: A study of Chinese male steelworkers. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(7), e22946.
<https://doi.org/10.1002/jcla.22946>

Anhang

Tabelle 23: Signifikanzen der t-Tests der Vergleiche der Mittelwerte der Parameter der Region Ost nach Altersgruppen mit Referenzbereichen der Literatur (oberer, unterer und mittlerer Referenzbereichswert kursiv); jeweils Signifikanz des Vergleichs mit U= unterem Referenzbereichswert, O= oberem Referenzbereichswert, M= mittlerem Referenzbereichswert. N= Anzahl der Werte; (entspricht Anzahl der Messungen ungleich Anzahl der Probanden) M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; statistisch signifikante Ergebnisse mit $p < 0.001$ farbig hinterlegt.

Variable	Alter in Jahren	N	M	SD	Dörner (2013a)			Guder & Nolte (2009)			Provan (2002)			Stedman (2006)			Dormann et al. (2018)			Nordin et al. (2004)			Rustad et al. (2004)		
					U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M
					13,3	17,7	15,5	13.5	17.5	15.5	13	18	15.5	14	18	16	14	18	16	13.4	17.0	15.2			
HGB	18-29	6	14.85	.81	.005	.000	.105	.009	.000	.105	.002	.000	.105	.049	.000	.017	.049	.000	.017	.007	.001	.337			
	30-39	87	15.83	.86	.000	.000	.001	.000	.000	.001	.000	.000	.001	.000	.000	.281	.000	.000	.281	.000	.000	.000			
	40-49	254	15.51	.82	.000	.000	.831	.000	.000	.831	.000	.000	.831	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
	50-59	217	15.25	.96	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.484			
	>60	18	14.62	.69	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.000	.002			
					81	100	90.5	80	96	88	77	95	86	80	94	87	83	95	89	82	98	90			
MCV	18-29	6	87.70	2.12	.001	.000	.023	.000	.000	.743	.000	.000	.107	.000	.001	.455	.003	.000	.193	.001	.000	.045			
	30-39	87	88.52	4.15	.000	.000	.000	.000	.000	.245	.000	.000	.000	.007	.000	.001	.000	.000	.083	.000	.000	.001			
	40-49	254	89.26	3.72	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.207	.000	.000	.002			
	50-59	217	91.28	3.99	.000	.000	.004	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
	>60	18	92.39	1.58	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
					26	34	30	28	33	30.5	27	32	29.5	27	31	29	27	34	30.5	27.1	33.3	30.2			
MCH	18-29	6	30.10	.820	.000	.000	.777	.002	.000	.286	.000	.002	.133	.000	.043	.022	.000	.000	.286	.000	.000	.777			
	30-39	87	29.88	1.41	.000	.000	.424	.000	.000	.000	.000	.000	.015	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.037			
	40-49	254	30.48	1.37	.000	.000	.000	.000	.000	.818	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.818	.000	.000	.001			
	50-59	217	31.15	1.33	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.104	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
	>60	18	31.54	.84	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.034	.000	.000	.014	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
					31	36	33.5	33	36	34.5	32	36	34	33	37	35	32	36	34	31.7	35,7	33.7			
Mchc	18-29	6	34.32	.54	.000	.001	.014	.002	.001	.445	.000	.001	.212	.002	.000	.027	.000	.001	.212	.000	.002	.039			
	30-39	87	33.77	1.00	.000	.000	.013	.000	.000	.000	.000	.000	.036	.000	.000	.000	.000	.036	.000	.000	.508				
	40-49	254	34.17	.98	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.008	.000	.000	.000	.000	.008	.000	.000	.000				
	50-59	217	34.16	.89	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.010	.000	.000	.000	.000	.010	.000	.000	.000				
	>60	18	34.14	.83	.000	.000	.004	.000	.000	.081	.000	.000	.486	.000	.000	.000	.000	.486	.000	.000	.038				
					50			10	50	30	5	42	23.5	13	40	26.5	10	50	30				10	68	39

ALT	18-29	3	32.40	14.56		.171		.117	.171	.802	.083	.372	.401	.147	.461	.555	.117	.171	.802				.117	.051	.515
	30-39	56	37.66	21.94		.000		.000	.000	.012	.000	.144	.000	.000	.428	.000	.000	.000	.012				.000	.000	.649
	40-49	87	35.20	19.37		.000		.000	.000	.014	.000	.002	.000	.000	.023	.000	.000	.000	.014				.000	.000	.071
	50-59	41	32.67	13.86		.000		.000	.000	.224	.000	.000	.000	.000	.002	.007	.000	.000	.224				.000	.000	.006
	>60	6	25.70	4.75		.000		.000	.000	.077	.000	.000	.308	.001	.001	.697	.000	.000	.077				.000	.000	.001
							59					5	42	23.5	10	59	34.5	10	50	30			14	45	29.5
AST	18-29	3	49.00	42.33		.722					.214	.801	.406	.252	.722	.613	.252	.971	.518				.288	.885	.509
	30-39	56	27.81	12.06		.000					.000	.000	.010	.000	.000	.000	.000	.000	.179				.000	.000	.298
	40-49	87	31.37	27.69		.000					.000	.001	.010	.000	.000	.294	.000	.000	.646				.000	.000	.531
	50-59	41	28.41	7.95		.000					.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.208				.000	.000	.385
	>60	6	30.00	3.96		.000					.000	.001	.010	.000	.000	.039	.000	.000	1.00				.000	.000	.770
									106		60	125	92,5	62	114	88							64	97	80.5
creat	18-29	3	102.03	9.66							.550		.017	.054	.230	.019	.165	.128					.021	.463	.061
																							63	93	78
	30-39	56	99.01	11.10					.000		.000	.000	.000	.000	.000	.000							.000	.000	.000
																							64	99	81.5
	40-49	97	92.62	11.76					.000		.000	.000	.918	.000	.000	.000							.000	.000	.000
																							62	100	81
	50-59	47	88.73	11.53					.000		.000	.000	.030	.000	.000	.668							.000	.000	.000
																							64	103	83.5
	>60	6	71.17	5.81					.000		.005	.000	.000	.012	.000	.001							.29	.000	.003
						74	110	92										71	111	91					
	<50	166	95.12	11.67		.000	.000	.001										.000	.000	.000					
						72	127	99.5										71	127	99					
	>50	43	84.70	12.30		.000	.000	.000										.000	.000	.000					
						3.9	5.7	4.8	5.2						5.2				5.17				2.8	6.3	4.55
TC	18-29	4	4.94	.55		.032	.071	.641	.419						.419			.469					.004	.016	.250
						4.2	6.2	5.2															3.3	7.6	5.45
	30-39	82	4.90	.85		.000	.000	.002	.002						.002			.004					.000	.000	.000
						4.4	6.2	5.3															3.5	7.3	5.4
	40-49	205	5.30	1.02		.000	.000	.947	.184						.184			.081					.000	.000	.144
						4.5	6.2	5.35															4.1	7.9	6.0
	50-59	196	5.29	.75		.000	.000	.276	.087						.087			.024					.000	.000	.000
																							3.9	7.8	5.85
	>60	18	4.61	.45					.000						.000			.000					.000	.000	.000

Tabelle 24: Signifikanzen der t-Tests der Vergleiche der Mittelwerte der Parameter der Region West nach Altersgruppen mit Referenzbereichen der Literatur (oberer, unterer und mittlerer Referenzbereichswert kursiv); jeweils Signifikanz des Vergleichs mit U= unterem Referenzbereichswert, O= oberem Referenzbereichswert, M= mittlerem Referenzbereichswert. N= Anzahl der Werte; (entspricht Anzahl der Messungen ungleich Anzahl der Probanden) M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; statistisch signifikante Ergebnisse mit $p < 0.001$ farbig hinterlegt.

Variable	Alter in Jahren	N	M	SD	Dörner (2013a)			Guder & Nolte (2009)			Provan (2002)			Stedman (2006)			Dormann et al. (2018)			Nordin et al. (2004)			Rustad et al. (2004)		
					U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M	U	O	M
					13,3	17,7	15,5	13.5	17.5	15.5	13	18	15.5	14	18	16	14	18	16	13.4	17.0	15.2			
HGB	18-29	-	-	-																					
	30-39	4	15.50	.76	.010	.010	1.00	.013	.013	1.00	.007	.007	1.00	.029	.007	.281	.029	.007	.281	.012	.029	.488			
	40-49	69	15.41	.93	.000	.000	.397	.000	.000	.397	.000	.000	.397	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.072			
	50-59	160	15.28	.98	.000	.000	.005	.000	.000	.005	.000	.000	.005	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.304			
	>60	27	15.04	1.27	.000	.000	.070	.000	.000	.070	.000	.000	.070	.000	.000	.001	.000	.000	.001	.000	.000	.514			
					81	100	90.5	80	96	88	77	95	86	80	94	87	83	95	89	82	98	90			
MCV	18-29	-																							
	30-39	3	87.03	1.05	.010	.002	.029	.007	.005	.252	.004	.006	.231	.007	.007	.961	.022	.006	.083	.014	.003	.039			
	40-49	68	88.86	2.93	.000	.000	.000	.000	.000	.018	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.700	.000	.000	.002			
	50-59	136	88.97	4.23	.000	.000	.000	.000	.000	.009	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.927	.000	.000	.005			
	>60	18	88.57	2.93	.000	.000	.012	.000	.000	.419	.000	.000	.002	.000	.000	.036	.000	.000	.544	.000	.000	.054			
					26	34	30	28	33	30.5	27	32	29.5	27	31	29	27	34	30.5	27.1	33.3	30.2			
MCH	18-29																								
	30-39	3	30.67	.49	.004	.007	.144	.011	.015	.618	.006	.043	.055	.006	.362	.028	.006	.007	.618	.006	.011	.243			
	40-49	68	30.11	.91	.000	.000	.317	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.000	.000	.427			
	50-59	141	30.43	1.22	.000	.000	.000	.000	.000	.470	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.470	.000	.000	.030			
	>60	18	30.06	.64	.000	.000	.717	.000	.000	.009	.000	.000	.002	.000	.000	.000	.000	.000	.009	.000	.000	.351			
					31	36	33.5	33	36	34.5	32	36	34	33	37	35	32	36	34	31.7	35,7	33.7			
Mchc	18-29	-	-	-																					
	30-39	3	35.30	.27	.001	.044	.007	.004	.044	.035	.002	.044	.014	.004	.008	.188	.035	.002	.044	.002	.120	.009			
	40-49	67	33.90	.96	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.000	.000	.372	.000	.000	.000	.000	.000	.372	.000	.000	.100			
	50-59	141	34.19	1.26	.000	.000	.000	.000	.000	.004	.000	.000	.072	.000	.000	.000	.000	.000	.072	.000	.000	.000			
	>60	18	34.03	1.25	.000	.000	.087	.003	.000	.130	.000	.000	.911	.003	.000	.004	.000	.000	.911	.000	.000	.272			
						50		10	50	30	5	42	23.5	13	40	26.5	10	50	30				10	68	39
ALT	18-29	-	-	-																					
	30-39	4	39.25	11.50		.158		.015	.158	.206	.009	.665	.071	.020	.904	.113	.015	.158	.206				.015	.015	.968
	40-49	43	44.21	27.44		.173		.000	.173	.002	.000	.601	.000	.000	.321	.000	.000	.173	.002				.000	.000	.220

	50-59	84	42.11	24.05		.003		.000	.003	.000	.000	.967	.000	.000	.424	.000	.000	.003	.000				.000	.000	.240		
	>60	9	35.28	9.52		.002		.000	.002	.135	.000	.067	.006	.000	.175	.024	.000	.002	.135				.000	.000	.275		
						59					5	42	23.5	10	59	34.5	10	50	30				.14	.45	.29.5		
AST	18-29	-																									
	30-39	4	31.50	10.79		.015					.016	.147	.235	.028	.015	.617	.028	.042	.799				.048	.087	.735		
	40-49	35	28.14	10.42		.000					.000	.000	.013	.000	.000	.001	.000	.000	.298				.000	.000	.444		
	50-59	76	28.37	11.13		.000					.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.206				.000	.000	.379		
	>60	9	30.24	4.122		.000					.000	.000	.001	.000	.000	.015	.000	.000	.863				.000	.000	.603		
								106			60	125	92,5	62	114	88							.64	.97	.80.5		
creat	18-29	-	-	-																							
	30-39	3	86.63	9.36					.070		.039	.019	.391	.045	.037	.824								.63	.93	.78	
																								.048	.360	.251	
	40-49	39	88.63	13.66					.000		.000	.000	.085	.000	.000	.775								.64	.99	.81.5	
																								.000	.000	.002	
	50-59	99	84.03	12.36					.000		.000	.000	.000	.000	.000	.002								.62	.100	.81	
																								.000	.000	.017	
	>60	16	88.23	11.38					.000		.000	.000	.154	.000	.000	.935								.64	.103	.83.5	
																								.000	.000	.117	
						74	110	92																.71	.111	.91	
	<50	51	86.53	13.78		.000	.000	.007										.000	.000	.025							
						72	127	99.5										.71	.127	.99							
	>50	106	85.22	12.09		.000	.000	.000										.000	.000	.000							
						3.9	5.7	4.8		5.2					5.2				5.17					2.8	6.3	4.55	
TC	18-29																										
						4.2	6.2	5.2																	3.3	7.6	5.45
	30-39	4	5.13	.75		.089	.064	.860		.860					.860			.918						.016	.007	.453	
						4.4	6.2	5.3																	3.5	7.3	5.4
	40-49	41	5.65	.62		.000	.000	.001		.000					.000			.000						.000	.000	.013	
						4.5	6.2	5.35																	4.1	7.9	6.0
	50-59	100	5.51	.79		.000	.000	.041		.000					.000			.000						.000	.000	.000	
																									3.9	7.8	5.85
	>60	15	4.50	.58						.000					.000			.001						.001	.000	.000	

Danksagung

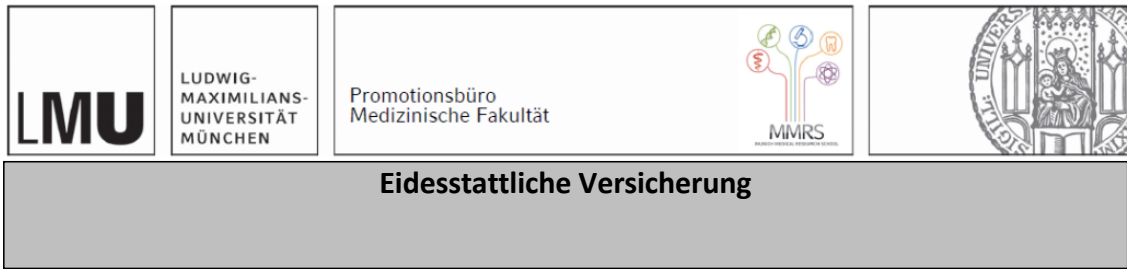
Allen voran gilt mein herzlichster Dank Frau Prof. Dr. phil. Britta Herbig für ihr unermüdliches Engagement und ihre tatkräftige Unterstützung in allen Phasen meiner Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität durchzuführen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. rer. biol. hum. Hans Bauer für seine Einarbeitung, Hilfestellungen und Ideen während seiner Zeit am Institut.

Meiner Schwester Christina und meinem Freund Reed danke ich von Herzen für ihren Einsatz in technischen Fragen, ihre Motivation sowie das Korrekturlesen. Schließlich möchte ich meinen Eltern und meiner Großmutter danken für ihre bedingungslose Unterstützung während des Studiums und allgemein in meinem Leben.

Affidavit



Förderreuther, Franziska

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Altersbedingte Veränderungen von Laborparametern in einer gesunden und ärztlich überwachten Population- Längsschnittstudie mit Helikopterpiloten im Rettungsdienst

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Franziska Förderreuther

Berlin, den 08.11.22