

Einführung in epidemiologische Methoden

Uwe Feldmann

Schlüsselwörter: Epidemiologie – Krankheitsregister – Relatives Risiko – Zuschreibbares Risiko – Kohortenstudie – Fallkontrollstudie – Logistische Regression

Zusammenfassung: Die Epidemiologie gewinnt auch für den klinisch-tätigen Arzt an Bedeutung. Sie hat nicht nur bevölkerungsbezogene Relevanz in bezug auf Morbidität und Mortalität von Erkrankungen, sondern in zunehmenden Maße Bedeutung für die Beurteilung der Ätiologie unerwünschter Ereignisse, insbesondere unerwünschter therapeutischer Wirkungen in der Klinik.

Methoden der Epidemiologie werden auf zwei unterschiedlichen Ebenen angewendet: Zum einen wird eine bevölkerungsbezogene Analyse der Morbidität und Mortalität bezüglich des räumlichen und zeitlichen Auftretens von Krankheiten durchgeführt (Deskriptive Epidemiologie). In einem zweiten Schritt wird die Ätiologie unerwünschter Ereignisse mit Hilfe von epidemiologischen Studien ermittelt. Diese Studien werden nach explorativen biometrischer Methoden anhand geplanter Stichprobenerhebungen durchgeführt (Analytische Epidemiologie).

Um die Gefährdung eines Menschen durch gewisse Expositionen beschreiben zu können, benötigt man statistische Maßzahlen für das Risiko. Bekannte Maßzahlen sind das relative Risiko oder das odds-ratio. Es gibt aber auch Risiko-Maßzahlen, die für die Gesundheitsvorsorge relevant sind, z.B. das zuschreibbare Risiko (absolute risk reduction), das den Anteil unerwünschter Ereignisse (z.B. Lungenkrebsfälle) angibt, der unter den Exponierten vermieden werden kann, falls die Exposition (z.B. das Rauchen oder Passivrauchen) vermieden wird. Da unerwünschte Wirkungen nicht eindeutig einer bestimmten Exposition zuzuordnen sind, müssen multiple Expositionen und konkurrierende Risiken mit Hilfe multivariater statistischer Verfahren analysiert werden. Die genannten Methoden und Verfahren werden anhand von praktischen Beispielen aus der Medizin erläutert.

Introduction to Epidemiologic Methods

Uwe Feldmann

Keywords: Epidemiology – disease registries – relative risk – attributable risk – cohort design – case control design – logistic regression

Summary: Epidemiology becomes of growing relevance for clinicians. There is not only a population-based relevance with respect to morbidity and mortality of diseases, but increasingly also an impact for the assessment of adverse events, especially in the analysis of adverse therapeutics effects in the hospital.

Methods of epidemiology are applied in two different levels: firstly, in the population-based analysis of morbidity and mortality of diseases with respect to their geographical and time related occurrence (descriptive epidemiology). In a second step the etiology of adverse events of diseases must be assessed by epidemiologic trials. Those trials are conducted by explorative biometrical procedures, using planned methods of sample collection (analytic epidemiology).

In order to assess the risk of a human appearing through certain exposures, one needs to define measures of risks. There are well known measures of risk, like the relative risk or the odds ratio. But there are also measures of risk being relevant for public health care and assessing the attributable risk (absolute risk reduction). This is the fraction of adverse events (say cases of lung cancer) which can be avoided among the exposed persons, if the exposure (say smoking or passively smoking) is avoided.

In general an adverse event can not be attributed to a certain exposure uniquely. Therefore, multiple exposures and competing risks must be analyzed simultaneously with the aid of multivariate statistical procedures. The methods and techniques mentioned above are explained by practical medical applications.

Ursprünge der Epidemiologie

Eines der ersten Lehrbücher über Epidemiologie stammt von Johann Peter Süßmilch [1] aus dem Jahre 1741. Süßmilch war evangelischer Dekan in Cölln, dem heutigen Neukölln in Berlin. Sein Lehrbuch hat den Titel: „Die göttliche Ordnung in den Veränderungen des menschlichen Geschlechts, aus der Geburt, Tod und Fortpflanzung desselben erwiesen“.



Abb. 1: Die göttliche Ordnung

Die grundlegend neue Erkenntnis seiner Untersuchungen besteht darin, daß er Gesetzmäßigkeiten in der belebten Natur beobachtete, die mit Mitteln der deterministischen Logik von Ursache und Wirkung nicht erklärbar sind und nicht erkennbar sind, falls Kasuistik betrieben wird. Solche Naturgesetze werden jedoch unmittelbar erkennbar, falls nicht der Einzelfall sondern eine Gesamtheit von Individuen beobachtet wird. Wir nennen dies heute eine populationsbezogene Analyse und richten zu diesem Zweck bevölkerungsbezogene Krankheitsregister ein, z.B. epidemiologische Krebsregister.

Bereits im 17. Jahrhundert waren solche Registerdaten in Form von Kirchenbüchern verfügbar und wurden, wie wir heute sagen würden, mit Methoden der deskriptiven Epidemiologie analysiert. Die Kirchenbücher enthielten vollständige und systematische Angaben über die Geburt, die Taufe, die Hochzeit und den Tod eines jeden Menschen. Der britische Astronom Edmund Halley [2] analysierte bereits 1691 Registerdaten der schlesischen Stadt Breslau und entwickelte die sogenannte life-table Methode, die bis Mitte der 80er Jahre unseres Jahrhunderts als die Standardmethode zur Analyse von Überlebenszeiten in der Medizin galt.

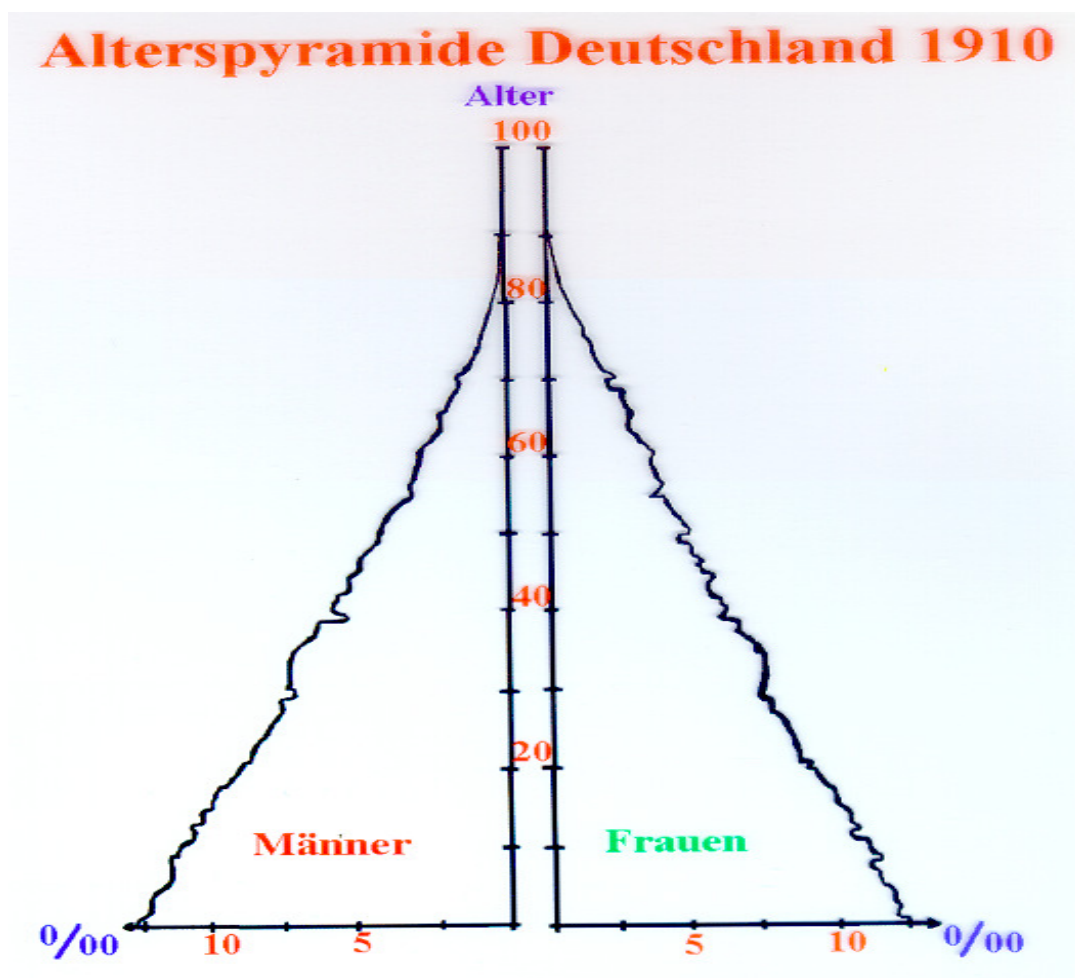


Abb. 2: Alterspyramide in Deutschland 1910

Gestützt auf deutsche, holländische und angelsächsische Registerdaten fand Süßmilch [1] heraus, daß im Leben des Menschen klare Gesetzmäßigkeiten herrschen, die innerhalb des deterministischen Weltbildes seines Zeitalters nicht erklärbar waren. Er erkannte darin eine göttliche Ordnung. Ein konkretes Beispiel ist die Alterspyramide, siehe Abb. 2

Obleich die Lebenserwartung eines einzelnen Menschen bei seiner Geburt nicht vorhersagbar ist, bestand im 18. Jahrhundert und bestand auch noch im Jahr 1910 in Deutschland ein klarer linearer Zusammenhang zwischen dem Alter und der Bevölkerungszahl. Die in Abbildung 2 gezeigte Alterspyramide von 1910 bezieht sich auf eine Bevölkerungszahl von 40 Millionen Einwohnern und beruhte auf einer Volkszählung. Der Anteil der Lebenden in der Bevölkerung nahm linear mit dem Alter ab. Mit den heutigen Methoden der Stochastik, z.B. mit Hilfe von Verzweigungsprozessen [3], ist eine solche lineare Alterspyramide erklärbar und kann als Resultat einer zweigeschlechtlichen Vermehrung in einer stabil wachsenden Bevölkerung mathematisch beschrieben werden.

Nach der neuesten Volkszählung aus dem Jahre 1992 ist die derzeitige Bevölkerungsstruktur in der Bundesrepublik keineswegs stabil, sondern gebeutelt durch den Geburtenrückgang der Weltkriege und insbesondere durch den dramatischen Geburtenrückgang nach Einführung der Antikonzeptiva in den 60er Jahren.

Süßmilch [1] konnte ferner eine klare Gesetzmäßigkeit im Verhältnis von Mädchen- zu Knabengeburt nachweisen. Das Geschlechtsverhältnis betrug zu seiner Zeit 1000:1056. Zieht man das Jahrbuch [4] des Statistischen Bundesamtes zu Rate, so beträgt im Jahre 1995 in der Bundesrepublik das Geschlechtsverhältnis 1000:1054. Diese Relation scheint also ein Naturgesetz zu sein, oder eben der Ausdruck einer göttlichen Ordnung.

Aufgrund von Todesursachen, die aus den Kirchenbüchern erhebbar waren, konnte Süßmilch einen Vorgänger der heutigen ICD (International Classification of Diseases) erstellen, siehe Abbildung 3. Die häufigsten Todesursachen seiner Zeit waren Brustkrankheiten, Jammer und Auszehrung.

Die populationsbezogenen Untersuchungen Süßmilch's führten zu völlig neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen über das Verhalten der belebten Natur und waren keineswegs rein akademisch, sondern resultierten in präventivmedizinischen Konsequenzen. Eine an seinen Landesherrn, Friedrich II von Preußen gerichtete Empfehlung findet sich z.B. im Capitel XIII: „Von der nothwendigen und nützlichen Vorsorge für die Erhaltung des Lebens der Unterthanen“.

Fünf und dreyßigste Tabelle.

Liste der in 17 Jahren an den gewöhnlichsten Krankheiten Gestorbenen in Berlin; aus Herrn D. Möhsens Sammlungen.

Krankheiten.	1758 bis 1763, 6 Jahr	1764 bis 1769, 6 Jahr	1770 bis 1774, 5 Jahr	Summe 17 Jahr	Unter 1000 Todten sind
Todtgeborne	974	1318	1098	3390	41,7
Am Jammer	4064	4263	2834	11161	137,5
An den Zähnen	1617	1880	1983	5480	67,5
— Pocken	2276	1868	2561	6705	82,6
— Ritteln	192	340	316	848	10,4
— Masern	75	77	69	221	2,7
— Brustkrankh.	4575	3299	3696	11570	142,6
— hitzig. Fieber	2097	657	2069	4823	59,4
— Auszehrung	2716	2622	3809	9147	112,7
— Schwindf.	489	394	481	1364	16,8
— Steckfluß	846	673	709	2228	27,4
— Schlagfluß	2011	1762	2000	5773	70,6
— Wassersucht	499	494	683	1676	20,6
— Geschwulst	841	624	1143	2608	32,1
In Sechswochen Unglücksfälle	241	321	234	796	9,8
Selbstmord	—	—	—	447	5,5
				45	0,5

Die Summe aller Todten in 17 Jahren ist 81133.

Abb. 3: Todesursachen im 18. Jahrhundert

Deskriptive Epidemiologie

Um das Auftreten von Krankheiten und deren Letalität zu beurteilen und gegebenenfalls Gesundheitsvorsorge betreiben zu können, müssen populationsbezogene Krankheitsregister eingesetzt werden. In der Bundesrepublik Deutschland ist eine bevölkerungsbezogene und flächendeckende Erfassung aller bösartigen Neubildungen nach dem Krebsregistergesetz (KRG) von 1994 verbindlich vorgeschrieben.

Seit 1976 betreibt das Saarland ein weltweit anerkanntes epidemiologisches Krebsregister [5]. Das Register erfasst die Morbidität und Mortalität im Saarland systematisch und flächendeckend. Saarländische Registerdaten können beim Robert-Koch-Institut in Berlin über das

Internet abgerufen werden [6]. In der Homepage des Robert-Koch-Instituts findet man auch Angaben über Infektionskrankheiten im Sinne der Infektions-Epidemiologie.

Eine hilfreiche Datenquelle über die Krebsmortalität und deren räumliche und zeitliche Verbreitung findet man im Krebsatlas [7] der Bundesrepublik Deutschland. Vom Bundesministerium für Bildung und Forschung wurde die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes [8] in das Internet gestellt. In dieser Homepage findet man quantitative Angaben aus unterschiedlichen Bereichen des Gesundheitswesens.

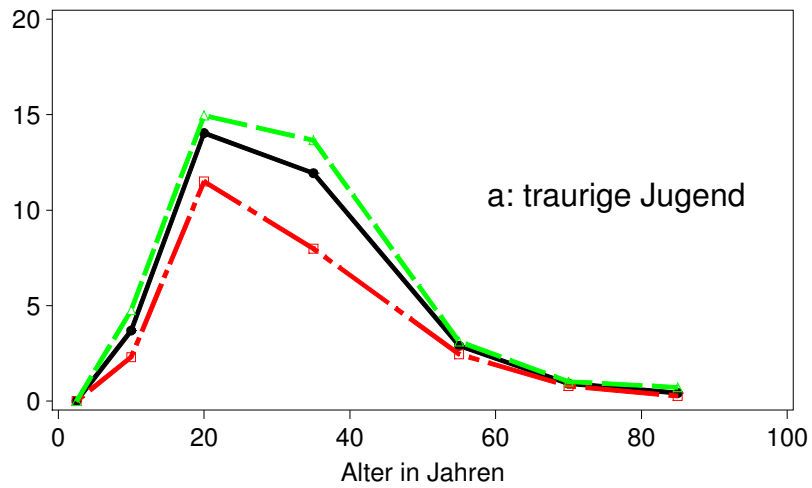
Um deskriptive Methoden der populationsbezogenen Epidemiologie zu demonstrieren, verwenden wir das Jahrbuch 1995 des Statistischen Landesamtes [4]. Als ein Beispiel wollen wir den Suizid untersuchen. Das Beispiel des Suizids wurde auch in [9] verwendet, allerdings an einer anderen Population. Die Ergebnisse stimmen aber weitgehend überein, so daß man auch hier von einem Naturgesetz sprechen kann.

Bei einer Gesamtpopulation der Bundesrepublik von 81,8 Millionen Einwohnern betrug im Jahre 1995 die Gesamtzahl der Todesfälle 884.588 und die Gesamtzahl der vollendeten Suizide betrug 12.888. Aus dem Jahrbuch 1995 entnehmen wir die Bevölkerungszahl, die Zahl der Todesfälle und die Zahl der vollendeten Suizide, aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht. Der Jahresbericht gibt Altersklassen für Suizide mit unterschiedlicher Klassenbreite an, und zwar von 0 – 5, von 6 – 15, von 16 – 25, von 26 – 45, von 46 – 65, von 66 – 75 und über 75 Jahren. Üblicherweise wird in der Krebsepidemiologie das Alter in fünfjahres-Altersklassen eingeteilt, siehe [5] oder [7].

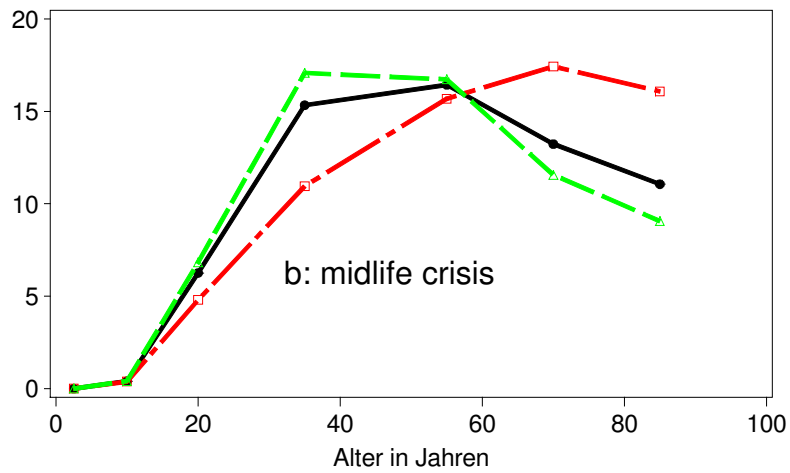
Abbildung 4 zeigt unterschiedliche graphische Darstellungen, die aus den erhobenen Daten abgeleitet werden können. Bei der Interpretation epidemiologischen Angaben sollte man sich bewußt sein, auf welches Merkmal sich eine Aussage bezieht, d.h. welche Größe als Numerator (Nenner) benutzt wird.

Die Abbildungen 4a – 4c scheinen sich auf den ersten Blick gegenseitig zu widersprechen. Tatsächlich ist dies keineswegs der Fall. Die Abbildungen beziehen sich lediglich auf unterschiedliche Nenner; a) auf die Anzahl aller Todesfälle, b) auf die Anzahl der Todesfälle durch Suizid und c) auf die Bevölkerungszahl. Es ergeben sich unterschiedliche Möglichkeiten der Interpretation.

Von 100 Todesfällen einer Altersklasse entfielen auf Suizid



Von 100 Suiziden entfielen auf eine Altersklasse



Suizide pro 100.000 Lebende gleicher Altersklasse

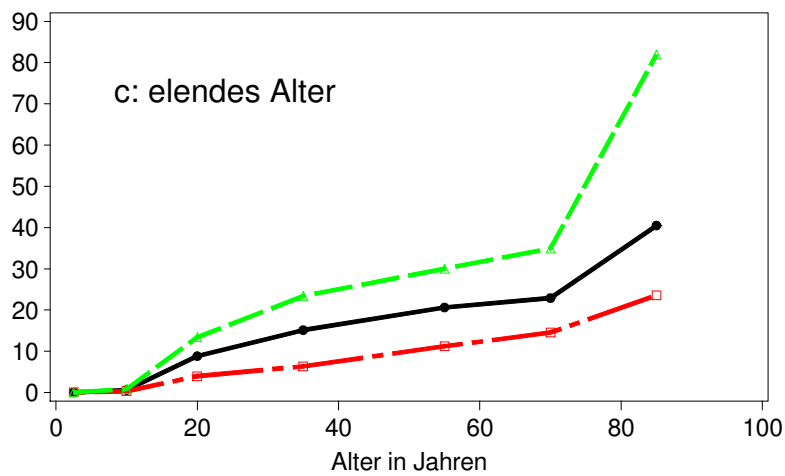


Abb. 4: Altersabhängige Darstellungen über Selbstmorde bei Frauen (■), Männern (Δ) und insgesamt (●). (Quelle: Statistisches Bundesamt 1995)

a) Traurige Jugend?

Abbildung 4a gibt die relative Häufigkeit der Todesursache ‚Selbstmord‘ bezogen auf alle Todesfälle an und ist somit eine Prävalenz-Angabe. Der Anteil der Todesfälle durch Selbstmord hat in der Altersklasse von 16-25 Jahren seinen höchsten Wert (Modalwert). Allerdings ist die Gesamtzahl der Todesfälle und die Anzahl der Todesursachen in dieser Altersklasse deutlich geringer als in den höheren Altersklassen. Daher tritt der Suizid als Todesursache in dieser Altersklasse deutlicher in Erscheinung als in den höheren Altersklassen. Eine traurige Jugend kann also nicht attestiert werden.

Die altersunabhängige Suizid-Prävalenz beträgt 14.57 ‰ bezogen auf alle Todesfälle. Für Frauen beträgt sie 7.73 ‰ und für Männer 22.46 ‰. Im Vergleich zu der Angabe in Abbildung 3 ist die Selbstmord-Prävalenz um den Faktor 30 erhöht. Dies könnte auf einen ‚reporting bias‘ in Abbildung 3 hinweisen, da Selbstmord im 18. Jahrhundert erheblich stärker tabuisiert war als heute.

b) Midlife-Crisis?

Abbildung 4b stellt die Altersverteilung der Selbstmörder bei ihrem Tod dar. Der Modalwert für die Gesamtpopulation liegt in der Altersklasse von 46-65 Jahren. Diese Aussage besitzt jedoch keinen sehr hohen Erkenntniswert, da kein Bezug zu der Altersverteilung aller Verstorbenen oder der Überlebenden hergestellt wird. Der Eindruck einer ‚midlife crisis‘ entsteht für die Gesamtpopulation dadurch, daß die Modalwerte der Altersklassen bei Männern und Frauen unterschiedlich sind.

c) Elendes Alter!

Abbildung 4c stellt als einzige das eigentliche Selbstmord-Risiko dar, d.h. die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres Selbstmord zu begehen. Das Suizid-Risiko ist in Abbildung 4c nach den vom Statistischen Bundesamt erfaßten Expositionen, Alter und Geschlecht spezifiziert.

Betrachtet man die Suizide unabhängig von Alter und Geschlecht, so ergibt sich eine Suizid-Inzidenz von 15,7 pro 100.000 Einwohnern und Jahr. Die altersunabhängigen Suizid-Inzidenzen betragen 8,7 bei Frauen und 23,2 bei Männern.

Um Morbiditäts- bzw. Mortalitäts-Inzidenzen international vergleichen zu können, muß eine Altersstandardisierung anhand der Altersstruktur einer artifiziellen Weltbevölkerung (Segis'sche Altersstruktur) erfolgen. Für die Segis'sche Weltbevölkerung ergeben sich altersstandardisierte Suizid-Inzidenzen von 5,7 bei Frauen, 17,6 bei Männern und 11,4 insgesamt. Formeln zur Berechnung finden sich in [10]. Die standardisierten Suizid-

Inzidenzen sind erheblich geringer als die tatsächlich beobachteten (rohen) Inzidenzen. Dies liegt daran, daß die Segis'sche Weltbevölkerung eine erhebliche jüngere Altersstruktur aufweist als die der derzeitigen Bundesrepublik.

Analytische Epidemiologie

Um Risiko-Maßzahlen zu erläutern, untersuchen wir den Zusammenhang zwischen dem Geschlecht als Exposition, bzw. als möglichen Risikofaktor, und dem Suizid als unerwünschtes Ereignis, siehe Tabelle 1.

Geschlecht	Suizid ja	Suizid nein	Gesamt
männlich	9.222	39.815.378	39.824.600
weiblich	3.666	41.988.134	41.991.800
Gesamt	12.888	81.803.512	81.816.400

Tab 1: Kontingenztafel zwischen Geschlecht und Suizid.
(Quelle: Statistisches Bundesamt 1995)

Das absolute Risiko für den Eintritt des unerwünschten Ereignisses (Suizid) innerhalb eines Jahres beträgt $p = 12888/81816400$ bzw. $p = 0,0001575$. Das absolute Risiko der Nicht-Exponierten (weiblich) für das unerwünschte Ereignis beträgt $p_0 = 3666/41991800$ bzw. $p_0 = 0,0000873$. Das absolute Risiko der Exponierten (männlich) beträgt $p_1 = 9222/39824600$ bzw. $p_1 = 0,0002316$. Diese Risiko-Maßzahlen haben wir im vorangegangenen Kapitel als Inzidenzen bezeichnet.

Das Verhältnis von Suiziden zwischen Frauen und Männern beträgt 1 : 2,65. Das absolute Risiko, Suizid zu begehen, unterscheidet sich also bei Männern gegenüber Frauen um den Faktor $rr = p_1 / p_0$ bzw. $rr = 2,65$. Dieser Faktor wird als relatives Risiko oder als Risiko-Quotient bezeichnet.

Anstelle des relativen Risikos wird in der Literatur häufig das odds-ratio berechnet, und zwar als Quotient des Kreuzproduktes einer Vierfeldertafel. Das odds-ratio in Tabelle 1 beträgt $or = (9222 \cdot 41988134) / (3666 \cdot 39815378)$ bzw. $or = 2,65$. Falls das absolute Risiko gering ist, d.h. $p < 0,001$, ergibt sich für das odds-ratio die gleiche Zahl wie für das relative Risiko.

Das relative Risiko ist ein geeignetes Maß für den Vergleich der Exponierten mit den Nicht-Exponierten. Sein Nachteil besteht jedoch darin, daß die Information über die absoluten Risiken in den Vergleichsgruppen verloren geht. Wären die absoluten Risiken nicht im Bereich von 1 zu 10.000 sondern im Prozentbereich, z.B. $p_0 = 8,73\%$ und $p_1 = 23,16\%$, dann ergäbe sich das gleiche relative Risiko von $rr = 2,65$ zwischen den Exponierten und den

Nicht-Exponierten, obgleich sich die absoluten Risiken in beiden Gruppen um das Tausendfache erhöhen.

Eine Risiko-Maßzahl, die das absolute Risiko berücksichtigt, ist das zuschreibbare Risiko (absolute risk reduction). Es ist die Differenz der absoluten Risiken unter Exposition und Nicht-Exposition, $ar = p_1 - p_0$ bzw. $ar = 0,0001443$. Dies bedeutet, daß $1,4^0/_{000}$ der Exponierten Suizid begehen, der auf die Exposition (männlich) zurückzuführen ist, und vermieden werden kann, falls die Exposition vermieden würde.

Ein in der Epidemiologie häufig verwendetes Risikomaß, das die Prävalenz der Exposition in der Bevölkerung berücksichtigt, ist das populationsattributable Risiko (etiologic fraction). Es berechnet sich als $ef = (p - p_0) / p$ bzw. $ef = 0,446$. Das bedeutet, daß 44,6% aller Suizide auf die Exposition (männlich) zurückzuführen sind, und vermieden werden können, falls die Exposition vermieden würde.

Um den Unterschied zwischen den beiden zuschreibbaren Risiko-Maßzahlen deutlich zu machen, könnte man formulieren:

$1,4^0/_{000}$ aller Männer begehen jährlich Selbstmord aufgrund der Tatsache, daß sie Männer sind, und 44,6% aller Suizide sind auf die Tatsache zurückzuführen, daß es Männer gibt.

Bei den bisher betrachteten Expositionen, Alter und Geschlecht, handelt es sich um Risikofaktoren, die unvermeidbar sind. Präventivmaßnahmen können sich nur auf vermeidbare Expositionen beziehen. Betrachtet man den Lungenkrebs als unerwünschtes Ereignis, so gibt die epidemiologische Literatur unterschiedliche Angaben über das populationsattributable Risiko vermeidbarer Risikofaktoren an, z.B. daß 85% aller Lungenkrebsfälle auf das Rauchen zurückzuführen sind, oder daß 5% (teilweise sogar 17%) aller Lungenkrebsfälle auf die Haustiervogelhaltung zurückzuführen sind, oder daß 19% aller Lungenkrebsfälle auf das Passivrauchen zurückzuführen sind.

Es gibt jedoch kaum konkrete Angaben über das zuschreibbare Risiko, d.h. darüber, wieviel Promille der Raucher einen raucherbedingten Lungenkrebs bekommen, oder wieviel Promille der Vogelhalter einen dadurch bedingten Lungenkrebs bekommen, oder wieviel Promille der Passivraucher einen dadurch bedingten Lungenkrebs bekommen.

Das zuschreibbare Risiko für Passivraucher wurde vor geraumer Zeit durch das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) geschätzt. Demnach sind 400 Todesfälle durch Lungenkrebs pro 80 Millionen Einwohner und Jahr auf das Passivrauchen zurückzuführen. Das

entspreche einer Inzidenz von 5 pro 1 Million Einwohnern und Jahr. Also käme ein Lungenkrebs-Todesfall durch Passivrauchen auf etwa 30 Todesfälle durch Selbstmord.

Die Tatsache, daß es über das populationsattributable Risiko konkrete Angaben gibt, während dies für das zuschreibbare Risiko kaum der Fall ist, beruht darauf, daß die absoluten Risiken, und damit auch das relative Risiko und das zuschreibbare Risiko, nur durch kontrollierte Studien oder Kohortenstudien bestimmbar sind. In Gegensatz dazu kann das odds-ratio und das populationsattributable Risiko auch durch Fall-Kontrollstudien bestimmt werden.

Bei dem Beispiel über Suizide in Tabelle 1 handelt es sich um eine Kohortenstudie. Bei dieser Studienform wird eine Kohorte, in diesem Fall die Gesamtpopulation Deutschlands, über eine gewisse Zeit beobachtet. Es wird prospektiv festgestellt, ob das unerwünschte Ereignis (Suizid) eintritt und welche Expositionen (Alter und Geschlecht) bei den Mitgliedern der Kohorte vorliegen. Es wäre viel zu aufwendig und vor allem zu teuer, eine Kohortenstudie über die Ätiologie von Lungenkrebs durchführen zu wollen. Es müßten bei jedem Mitglied der Kohorte sämtliche Risikofaktoren, die Lungenkrebs verursachen könnten, erfaßt werden.

Aus diesem Grunde werden in der Risikoforschung überwiegend Fall-Kontrollstudien durchgeführt. Das Studiendesign einer Fall-Kontrollstudie soll am Beispiel des Zusammenhanges von Reserpin-Einnahme als Exposition und Brustkrebs als unerwünschtes Ereignis erläutert werden, siehe Tabelle 2.

Reserpin-Einnahme	Brustkrebs	Brustkrebs
	ja	nein
ja	32	57
nein	149	351
Gesamt	181	408

Tab. 2: Fall-Kontrollstudie zur Ätiologie des Brustkrebses (Quelle: Kewitz et al. [11])

Als Risikofaktor wird die Reserpin-Einnahme betrachtet, also ein Rauwolfia-Alkaloid, das blutdrucksenkend wirkt. Reserpin gehörte Anfang der 70er Jahre zu den gängigen Antihypertonika. In den 70er Jahren wurde eine internationale wissenschaftliche Diskussion geführt, in der aufgrund der Ergebnisse von Fall-Kontrollstudien behauptet wurde, daß Reserpin bei Frauen Brustkrebs erzeugt.

Fälle sind 181 Frauen, bei denen während einer gesundheitsamtlichen Untersuchung Brustkrebs festgestellt wurde. Kontrollen sind 408 Frauen, bei denen in dieser Untersuchung kein Brustkrebs festgestellt wurde. Aus den Ergebnissen einer Fall-Kontrollstudie kann man keine absoluten Risiken, und damit auch kein relatives Risiko und kein zuschreibbares Risiko

berechnen, wie dies bei den Ergebnissen einer Kohortenstudie in Tabelle 1 der Fall ist. Lediglich das odds-ratio $or = (32 \cdot 351)/(149 \cdot 57)$ bzw. $or = 1,32$ und das populations-attributable Risiko $ef = 0,123$ sind berechenbar, siehe Tabelle 2.

Also wären 12,3% aller Brustkrebs-Fälle auf die Reserpin-Einnahme zurückzuführen. Das odds-ratio zeigt an, daß das Risiko der Reserpin-Nehmerinnen um den Faktor 1,32 gegenüber den Nicht-Nehmerinnen erhöht ist. Berechnet man das 95% Konfidenzintervall für das odds-ratio, so erhält man [0,82–2,12]. Das Konfidenzintervall überdeckt den Wert $or = 1$. Dies deutet darauf hin, daß ein nicht-signifikantes Ergebnis vorliegt, d.h. daß die beobachtete Erhöhung des odds-ratio auf $or = 1,32$ ein reiner Zufallsbefund ist.

Man könnte jedoch von einer "Risiko-Tendenz" sprechen, da das beobachtete odds-ratio um 32% gegenüber $or = 1$ erhöht ist. Ähnliche (nicht-signifikante) Befunde führten in den 70er Jahren dazu, Reserpin als Risikofaktor für Brustkrebs zu verdächtigen und Frauen massiv vor der Einnahme von Reserpin zu warnen.

Kewitz [11] argumentierte, daß Rauwolfia-Alkaloide nur das Surrogat für Bluthochdruck sind und daß Hypertonie bei Frauen mit dem Alter zunimmt. Er stratifizierte daher seine Daten nach dem Alter, siehe Tabelle 3.

Reserpin-Einnahme	Alter bis 50 Jahre Brustkrebs		Alter über 50 Jahre Brustkrebs	
	ja	nein	ja	nein
ja	2	14	30	43
nein	42	221	107	130
total	44	235	137	173

Tab. 3: Multiple Exposition bei Brustkrebs (Quelle: Kewitz et al. [11])

Betrachtet man die Altersklassen in Tabelle 3 getrennt, so beträgt das odds-ratio für die unter 50jährigen Frauen $or = 0,75$ [0,16–3,42] und das odds-ratio für die über 50jährigen Frauen beträgt $or = 0,85$ [0,50–1,44]. Innerhalb beider Altersklassen ergibt sich also eine Reduktion des relativen Brustkrebsrisikos gegenüber $or = 1$ um 25% bzw. 15%. Es besteht daher die Tendenz, daß Reserpin prophylaktisch gegen Brustkrebs wirkt. Aber auch diese Tendenz ist nicht signifikant, da beide Konfidenzintervalle den Wert $or = 1$ überdecken.

Betrachtet man jedoch das Alter als Risikofaktor für Brustkrebs, so ergibt sich aus Tabelle 3 ein odds-ratio von $or = (137 \cdot 235)/(44 \cdot 173)$ bzw. $or = 4,23$ mit einem 95% Konfidenzintervall [2,86–6,26]. Dieses Konfidenzintervall überdeckt den Wert $or = 1$ nicht. Also ist das Alter ein signifikanter Risikofaktor für Brustkrebs.

Bei ätiologischen Fragestellungen muß in der Regel von einer multiplen Exposition ausgegangen werden. Es sollten daher alle Risikofaktoren, die möglicherweise einen Einfluß auf das unerwünschte Ereignis haben könnten, einschließlich Alter und Geschlecht, simultan auf deren prognostische Relevanz geprüft werden. Hierzu wird in der Epidemiologie die Methode der logistischen Regression angewendet. Dies ist ein multivariates biometrisches Verfahren, auf das in unserer Einführung nicht näher eingegangen werden kann. Der interessierte Leser wird auf das Internet [12] verwiesen. In dieser Homepage wird das Prinzip der logistischen Regression am Beispiel des Reserpins dargestellt.

Wendet man die logistische Regression auf die Daten in Tabelle 3 an und betrachtet das unerwünschte Ereignis "Brustkrebs" und die beiden Expositionen "Reserpin-Einnahme" und "Alter" simultan, so beträgt das altersadjustierte odds-ratio für die Exposition "Reserpin-Einnahme" $or = 0,84 [0,51-1,38]$ und beträgt das auf die Reserpineinnahme adjustierte odds-ratio für die Exposition „Alter“ $or = 4,37 [2,92-6,55]$.

Aus dem Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse geht hervor, daß Reserpin in seiner Tendenz prophylaktisch wirkt, jedoch nicht signifikant, daß aber das Alter (über 50 Jahre) einen Risikofaktor darstellt, der das Entstehen von Brustkrebs gegenüber Jüngeren (bis 50 Jahre) signifikant erhöht.

Diskussion

In dieser Einführung haben wir versucht, die Prinzipien der deskriptiven und der analytischen Epidemiologie darzustellen. Um die Gefährdung einer Bevölkerung durch das Auftreten von Krankheiten beurteilen zu können, bedarf es bevölkerungsbezogener und flächendeckender Inzidenz-Register. Die Ergebnisse der deskriptiven Epidemiologie bilden die empirische Grundlage für rationale Strategien zur Krankheitsvorsorge.

Die Ätiologie von Krankheiten kann in der Regel jedoch nicht aus Inzidenz-Registern ermittelt werden. Hierzu bedarf es der Durchführung von Risiko-Analysen mit Hilfe von Fall-Kontrollstudien. Wir haben am Beispiel des Reserpins gezeigt, daß unsachgemäße Anwendungen von Verfahren der analytischen Epidemiologie zu Fehlschlüssen bei präventiv-medizinischen Empfehlungen führen. Solche verfälschten Ergebnisse über unerwünschte therapeutische Wirkungen führten zur Ächtung des Reserpins, dessen blutdrucksenkende Wirkung wissenschaftlich erwiesen war und in der Fachwelt nicht bezweifelt wurde.

Epidemiologische Risikoangaben, die nicht auf unvermeidbare Expositionen (Alter und Geschlecht) adjustiert sind, können getrost vergessen werden. Bei der Planung von Fall-Kontrollstudien bestehen weitere Fallstricke, die zu verfälschten Aussagen über die Relevanz möglicher Risiko-Faktoren führen können. Dies wäre unter anderem eine ungeeignete Wahl

der Kontrollgruppe. Eine ausführliche Darstellung von Methoden zur Planung, Durchführung und Auswertung von Risiko-Analysen, die auch bei Phase-IV-Studien der klinischen Prüfung eingesetzt werden, findet sich im Internet [12].

Danksagung

Ich danke meinem Kollegen Dr. J. König für die Aufbereitung der Suizid-Daten.

Literatur

- [1] Süßmilch J.P., (1741): *Die göttliche Ordnung*. Spener-Verlag, Berlin. Nachdruck der 3. Auflage (1765) bei **WisoMed**, Jürgen Crome-Verlag, Göttingen, 1988.
- [2] Halley, E., (1691): *An estimate on the decrease of the mortality of mankind, drawn from curious tables of the births and funerals at the city of Breslaw*. Philos. Transact., Royal Society, London.
- [3] Feldmann, U., (1979): *Wachstumskinetik*. Springer-Verlag, Berlin, New York.
- [4] *Jahrbuch 1995*, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
- [5] Statistisches Landesamt Saarland (1993): *Saarland in Zahlen, Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland*. ISBN 3-88718-130-1.
- [6] Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogene Krebsregister in Deutschland (1999): *Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends*. www.rki.de/chron/krebs
- [7] Becker N. und Wahrendorf J., (1998): *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990*, Springer-Verlag, Berlin, New York.
- [8] *Gesundheitsberichtserstattung des Bundes* (1999): www.gbe-bund.de
- [9] Guggenmoos-Holzmann I. und Wernecke K-D., (1996): *Medizinische Statistik*. Blackwell, Wien.
- [10] Kreienbrock L. und Schach S., (1997): *Epidemiologische Methoden*. Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart.
- [11] Kewitz H., Jesdinsky H.J., Schröter P.H., Lindner E. (1977): *Reserpine and breast cancer in women in Germany*. European Journal of Clinical Pharmacology, 11, 79-83
- [12] Feldmann U. und Gräber S., (1997): *Einführung in die Medizinische Informationsverarbeitung*. www.med-rz.uni-sb.de/med_fak/imbei/projekt