

Dr. Wolfgang Hien
 Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie
 Am Speicher XI 9, 28217 Bremen
 kontakt@wolfgang-hien.de
 www.wolfgang-hien.de

Epidemiologische Studien richtig lesen – am Beispiel der krebserzeugenden Stoffe

- Einführende Schlaglichter und Begriffe
- Einstufung, Regulation, Grenzwerte
- Einige Grundlagen der Epidemiologie
- Studien lesen und diskutieren
 (am Beispiel Dieselmotoremissionen)

Input für einen Workshop im Rahmen der Jahrestagung der
 Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
 Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 1

Epidemiologie

= *Lehre von der Verteilung, der Häufigkeit und der ursächlichen Zuordnung von Krankheiten => Relatives Risiko (RR)*

Untersuchungsgruppe	Krankheitshäufigkeit ?	$\frac{K (U-gr.)}{K (Vgl-gr.)} = RR$
Vergleichsgruppe	Krankheitshäufigkeit ?	

Beispiel: Der Befund "RR = 2" bedeutet, dass in der Untersuchungsgruppe die betrachtete Krankheit 2 X häufiger auftritt als in der Vergleichsgruppe.

Anmerkung: RR = 2 => jeder 2. Fall ist präventabel
 RR = 3 => 2 von 3 Fällen sind präventabel
 RR = 4 => 3 von 4 Fällen sind präventabel

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
 Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 2

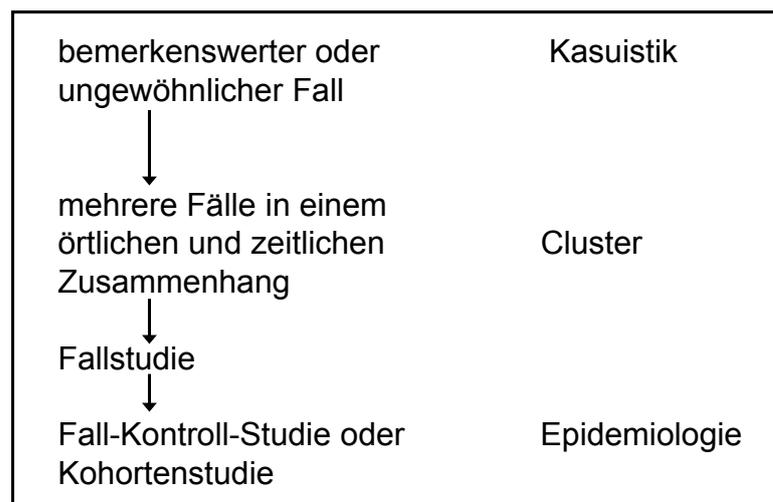
- **Epidemiologie ist keine „exakte“, sondern eine „im sozialen Feld“ verortete, im besten Falle „quasi-experimentelle Wissenschaft“ (Frentzel-Beyme).**
- **Epidemiologie beinhaltet viele Abschätzungen, z.B. die Frage der Aussagesicherheit (Validität) zur Exposition.**
- **Ebenso sind die Diagnosen auf Todesbescheinigungen mit Fehlern behaftet (Schätzung: bis zu 25 % Fehler)**
- **Epidemiologische Aussagen sind Wahrscheinlichkeitsaussagen einer Stichprobe über eine (unbekannte) Grundgesamtheit**
- **Es stellen sich weitere Fragen, z.B.: Gibt es andere Einflussfaktoren (Störgrößen oder „Confounder“)?**
- **Epidemiologie hat – wie alle Wissenschaft – drei Erkenntnisinteressen:**
 - **Daten generieren (instrumentelles Interesse)**
 - **Daten kommunizieren (kommunikatives Interesse)**
 - **Aufklärung und Prävention (emanzipatorisches Interesse)**

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 3

Epidemiologie beginnt immer mit genauen Fallbeobachtungen



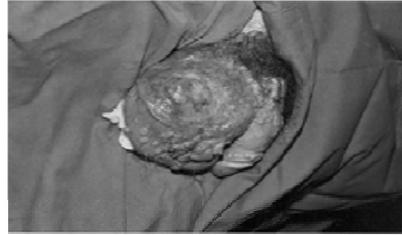
September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 4



Percival Pott, ein englischer Chirurg, publizierte 1775 den ersten Artikel über ungewöhnliche Fälle von Hodenhautkrebs (Srotalkrebs) bei jungen Schornsteinfegern. Er nannte diese Krankheit „Chimney Sweepers' Cancer“



Quelle: Wikipedia 2010

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

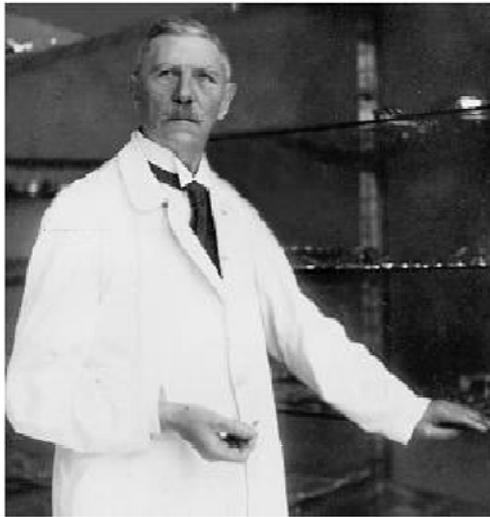
Folie 5

1775	Percival Pott	Hodenhautkrebs bei Schornsteinfegern
1875	Richard Volkmann	Lungenkrebs bei Kokereiarbeitern (vermutet: Teerdämpfe)
1878	Härtling / Hesse	„Schneeberger Lungenkrebs“, ab etwa 1925 setzte sich Radium-Hypothese durch
1895	Ludwig Rehn	Blasenkrebs durch aromatische Amine bei Chemikern
1911	Fabrikarbeiterverband	Lu-Ca durch Chromatstäube (gewürdigt 1938 durch Ludwig Teleky)
1915	Yamagiwa / Ishikawa	Teer-induzierte Tumoren auf der Mäusehaut
1933	J.W. Cook et al.	Identifizierung des Benzo(a)pyrens und anderer Kanzerogene
1934	Hermann Druckrey	Erhärtung der Mutationshypothese (Nitrosamine)

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 6



Ludwig Rehn (1849-1930), Arzt in Frankfurt am Main, dort ab 1886 Chirurg am Städtischen Krankenhaus, ab 1914 Professor an der neu gegründeten Universitätsklinik.

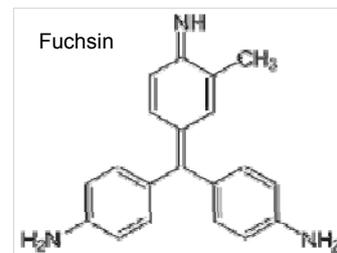
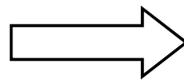
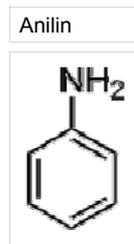
Rehn entdeckte in den 1890er Jahren den „Anilinkrebs“, d.h. den durch aromatische Amine erzeugten Harnblasenkrebs bei Chemikararbeitern, die in der Anilinfarbenproduktion („die Rotfabriker“) tätig waren. Er sprach darüber 1894 auf dem Chirurgenkongress und publizierte die Kasuistiken 1895.

Quelle: Deutsches Ärzteblatt 2007

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 7



Quelle: Wikipedia 2010

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 8

Beispiele für Berufskrebs-Biographien von Blasenkrebspatienten, nach Dorothea Gropp (1958): Zur Ätiologie des sogenannten Anilin-Blasenkrebses (Med. Diss. an der Univ. Mainz)

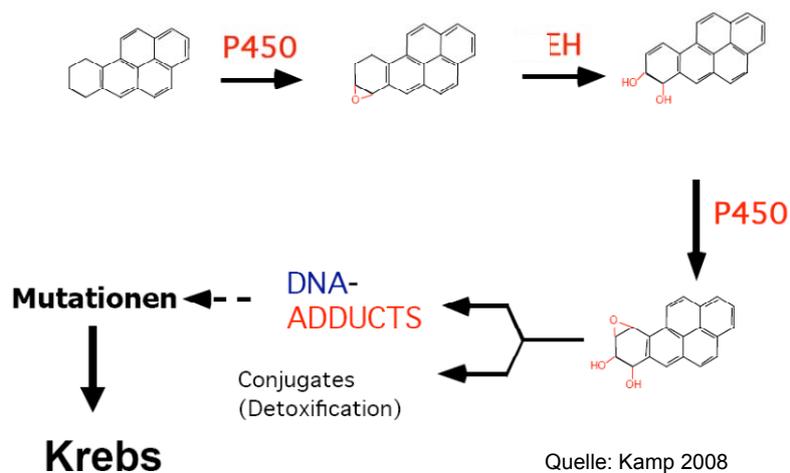
Fall-Nr.	Alter bei Eintritt	Alter bei Erkrankung	Latenzzeit	Überlebenszeit (weit. Exp)	Alter bei Tod
9	25	27	2	19 (8)	46
12	24	32	8	0	32
44	23	46	23	0	46
67	39	43	4	6 (3)	49
70	21	29	8	16	45
82	15	47	32	1	48
90	26	43	17	0	43

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 9

Benzo[*a*]pyren

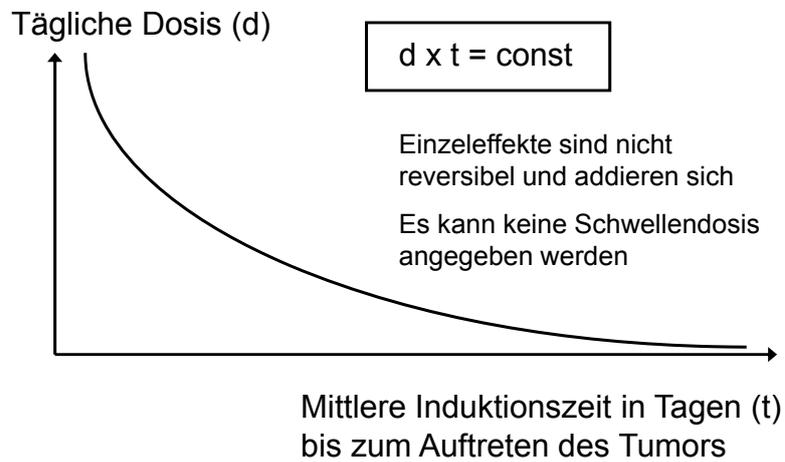


September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 10

Dosis-Zeit-Beziehung nach Druckrey

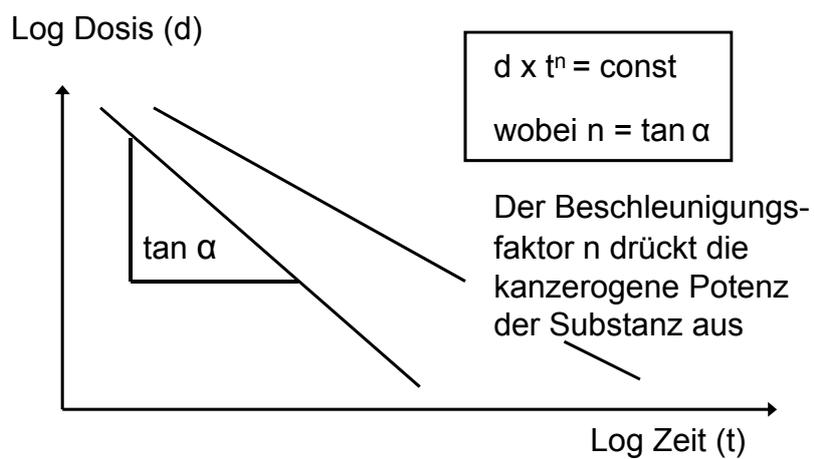


September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 11

Dosis-Zeit-Beziehung in Doppel-Log-Darstellung



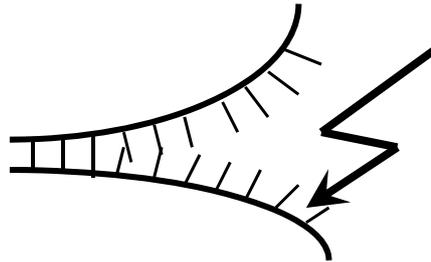
September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 12

Der kanzerogene Pathomechanismus basiert in seiner Initialphase auf einer DNA-Schädigung (Mutation), ausgelöst durch

- chemisch reaktive Substanzen oder deren Metaboliten
- reaktive Sauerstoffspezies (endogene Sekundäreffekte)
- ionisierende Strahlung
- UV-Strahlung
- Viren (z.B. HBV)
- genetische Disposition
- Wechselwirkungen

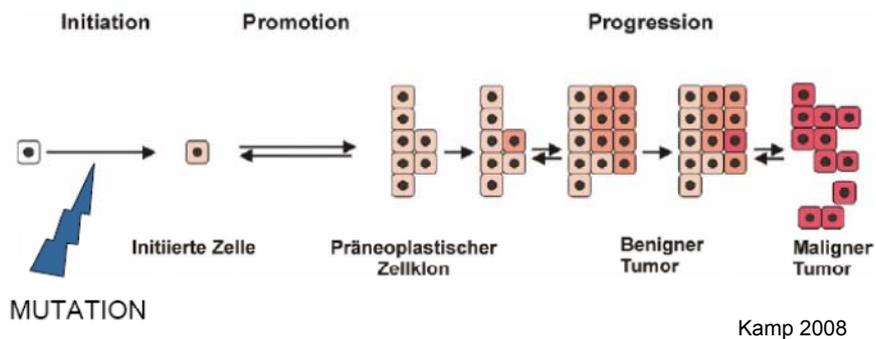


September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 13

Stufen der Krebsentstehung



Kamp 2008

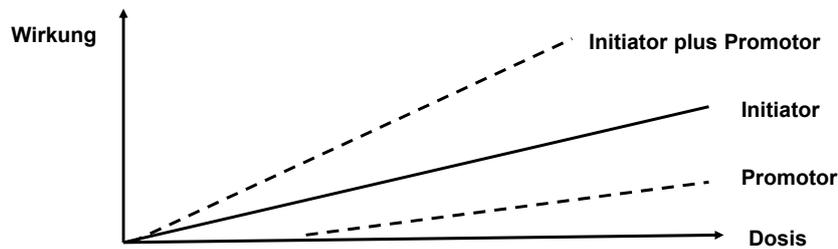
Hypothese einer Promotionsstufe basierte sowohl auf tierexperimentellen wie auf epidemiologischen Beobachtungen

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 14

- Für alle initiiierenden Kanzerogene (Mutagene) ist eine zumeist lineiare Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Schwellen-Dosis nachgewiesen
- Für Tumorpromotoren sind zumeist additive, überadditive oder potenzierende Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit Schwellen-Dosis nachgewiesen



September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

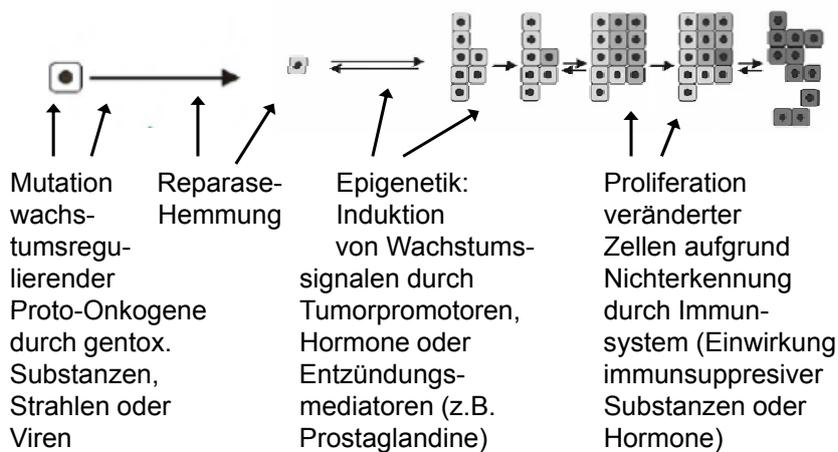
Folie 15

Die Mehrschritt-Hypothese der Kanzerogenese

Initiation

Promotion

Progression

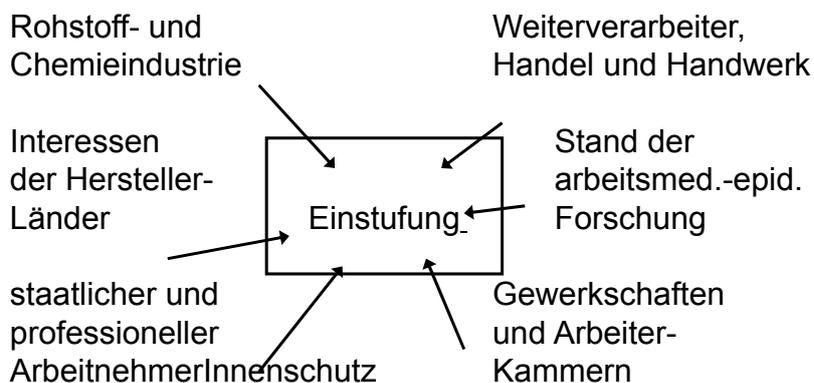


September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 16

Krebsforschung und die Regulation krebserzeugender Faktoren finden im politischen Feld statt, das wiederum durch sozioökonomische Interessen beeinflusst wird



September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 17

Übereinstimmende Schätzung der WHO hinsichtlich Krebsursachen:

- | | |
|---------|--|
| 70-90 % | Chemische Kanzerogene (Tabakrauch, Lebensmittel (hier auch: Aflatoxine u.a.), Arbeitsplatz und Umwelt) |
| 10-30 % | Strahlen, Viren, genetische Disposition |

Einstufung der krebserzeugenden Stoffe und Einflüsse:

WHO bzw. IARC (International Agency for Research on Cancer)

EU bzw. zugeordnete Kommissionen

Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft bzw. MAK-Kommission (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration)

Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (Berlin)

ArbeitnehmerInnenschutzbeirat des Sozialministeriums Wien

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

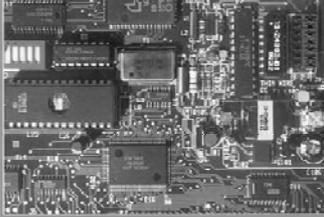
Folie 18

WORLD HEALTH ORGANIZATION
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER



*IARC Monographs on the Evaluation of
Carcinogenic Risks to Humans*

VOLUME 86
Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate,
Gallium Arsenide, Indium Phosphide
and Vanadium Pentoxide



LYON, FRANCE
2006

WORLD HEALTH ORGANIZATION
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER



*IARC Monographs on the Evaluation of
Carcinogenic Risks to Humans*

VOLUME 87
Inorganic and Organic
Lead Compounds



LYON, FRANCE
2008

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 19

International Agency for Research on Cancer



**World Health
Organization**

**IARC Monographs on the Evaluation of
Carcinogenic Risks to Humans**

Seit 1971 haben die Arbeitsgruppen der IARC alle verfügbaren
Daten von mehr als 900 Substanzen evaluiert und mehr als 400
davon als sicher, wahrscheinlich oder möglicherweise
krebserzeugend für den Menschen eingestuft.

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 20

Evaluations-Stufen der IARC (zusammengefasst)

Carcinogenicity in humans : Kriterien sind hier u.a. Validität, zeitliche Abfolge, Dosis-Wirkungs-Beziehung)

Carcinogenicity in experimental animals: Kriterien sind hier u.a. zwei oder mehrere Tierarten, zwei oder mehrere Labors

- **Sufficient evidence of carcinogenicity:** ... a causal relationship has been established between exposure to the agent and cancer ...
- **Limited evidence of carcinogenicity:** ... a positive association has been observed between exposure to the agent and cancer, but ...
- **Inadequate evidence of carcinogenicity:** ... studies are of insufficient quality ... or no data (on carcinogenicity) are available ...
- **Evidence suggesting lack of carcinogenicity:** ... not showing a positive association between exposure to the agent and any studied cancer ...

S

Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Klassifikations-Schema der IARC (gekürzt)

Group 1: The agent is *carcinogenic to humans*.

This category is used when there is *sufficient evidence of carcinogenicity* in humans. Exceptionally, an agent may be placed in this category when evidence of carcinogenicity in humans is less than *sufficient* but there is *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals and strong evidence in exposed humans that the agent acts through a relevant mechanism of carcinogenicity. (...)

Group 2A: The agent is *probably carcinogenic to humans*.

This category is used when there is *limited evidence of carcinogenicity* in humans and *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals. In some cases, an agent may be classified in this category when there is *inadequate evidence of carcinogenicity* in humans and *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals and strong evidence that the carcinogenesis is mediated by a mechanism that also operates in humans. (...)

Ser

Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Group 2B: The agent is *possibly carcinogenic to humans*.

This category is used for agents for which there is *limited evidence of carcinogenicity* in humans and less than *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals. ... (or) *inadequate evidence of carcinogenicity* in humans but *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals. (...)

Group 3: The agent is *not classifiable as to its carcinogenicity to humans*.

This category is used most commonly for agents for which the evidence of carcinogenicity is *inadequate* in humans and *inadequate* or *limited* in experimental animals. (...)

Group 4: The agent is *probably not carcinogenic to humans*.

This category is used for agents for which there is *evidence suggesting lack of carcinogenicity* in humans and in experimental animals. (...)

s

Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Vergleich / Gegenüberstellung der internationalen, europäischen, deutschen und österreichischen Einstufungen

WHO/IARC	UN/GHS*	EU	MAK	AGS	Ö
Gr. 1	1A	K1	1	K1	A1, C
Gr. 2A	1B	K2	2	K2	A2
Gr. 2B	2	K3	3B	K3	B
Gr. 3			3A, 4, 5		
Gr. 4					

* Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals

Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–106

CAS No	Agent	Group	Volume	Year
026148-68-5	A-alpha-C (2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole)	2B	40, Sup 7	1987
000083-32-9	Acenaphthene	3	92	2010
025732-74-5	Acetyrene (3,4-dihydrocyclopenta[cd]pyrene)	3	92	2010
000075-07-0	Acetaldehyde	2B	36, Sup 7, 71	1999
000075-07-0	Acetaldehyde associated with consumption of alcoholic beverages	1	100E	2012
000060-35-5	Acetamide	2B	7, Sup 7, 71	1999
000103-90-2	Acetaminophen (see Paracetamol)			
059277-89-3	Aciclovir	3	76	2000
	Acid mists, strong inorganic	1	54, 100F	2012
000494-38-2	Acridine orange	3	16, Sup 7	1987
008018-07-3	Acriflavinium chloride	3	13, Sup 7	1987
000107-02-8	Acrolein	3	63	1995
000079-06-1	Acrylamide (NB: Overall evaluation upgraded to Group 2A with supporting evidence from other relevant data)	2A	60	1994
000079-10-7	Acrylic acid	3	19, Sup 7, 71	1999
	Acrylic fibres	3	19, Sup 7	1987

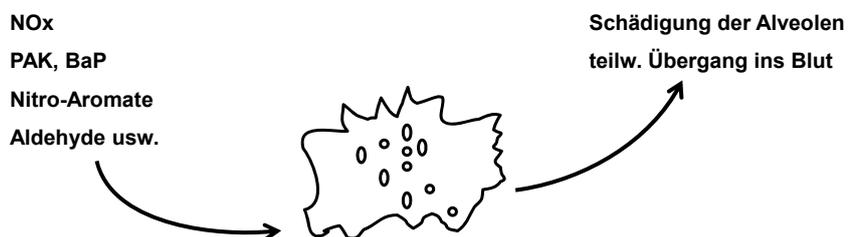
September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 25

Einstufung von Dieselmotoremissionen (DME) 2012:

Lyon, France, June 12, 2012 -- After a week-long meeting of international experts, the International Agency for Research on Cancer (IARC), which is part of the World Health Organization (WHO), today classified diesel engine exhaust as carcinogenic to humans (Group 1), based on sufficient evidence that exposure is associated with an increased risk for lung cancer.



Schadstoffe werden in Rußpartikeln adsorbiert (Rußpartikel enthalten ebenfalls PAK)

Je kleiner die Partikel, desto größer die spezifische Oberfläche und desto tiefer zugleich die Einatembarkeit

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 26

„Das Risiko-Konzept für krebs- erzeugende Stoffe In Deutschland

Das Konzept der TKR-Werte ist seit 2005 abgeschafft.

Aus epidemiologischen Daten, die eine Abschätzung der Dosis-Wirkungs-Beziehung erlauben, werden Krebsrisiken berechnet und für eine 40-jährige Exposition bei einer 40-stündigen Arbeitswoche umgerechnet.

Das Akzeptanzrisiko entspricht der Krebswahrscheinlichkeit außerhalb des Arbeitsplatzes („allgemein verbleibendes Umweltrisiko“).

→ $4 : 100.000 = 4 \times 10^{-5}$ (während eines Arbeitslebens)

Das Toleranzrisiko entspricht in etwa dem Risiko eines beruflich unbelasteten Nichtraucherers, an Lungenkrebs zu erkranken.

→ $4 : 1000 = 4 \times 10^{-3}$ (während eines Arbeitslebens)

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 27

Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB) für ausgewählte kanzerogene Stoffe

Stoff o. Stoffgruppe	Toleranz 4×10^{-3}	Akzeptanz 4×10^{-5}
Asbest- u. Al-Silikat-Fasern	100.000 F/m ³	1000 F/m ³
BaP	700 ng/m ³	7 ng/m ³
Benzol	0,6 ppm	6 ppb
Chrom (als Cr-VI)*	1 µg/m ³	10 ng/m ³
NiO*	90 µg/m ³	0,9 µg/m ³
Trichorethen	11 ppm	0,6 ppm

* Vorläufige Werte

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 28

Beispiel DME

In D wurde 2005 der TRK-Wert ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) aufgehoben; 217 wurde vom AGS ein AGW von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ festgesetzt (weitere Entwicklung unklar).

Technische und organisatorische Maßnahmen nach TRGS 554:

- LKW beim Ent- und Beladen: nur mit DME-Partikel-Filter bzw. nur mit Aufsteck-Partikel-Filter
- Bei Einfahrt von LKW, Flurförderzeugen usw.: Absaugung am Auspuff und Ableitung ins Freie
- Wirksame Raumlüftung und Luftführung; räumliche Trennung unterschiedlich belasteter Bereiche
- Schließen der Ladetore beim An- und Abfahren bzw. beim Rangieren; gezielte Verkehrsführung

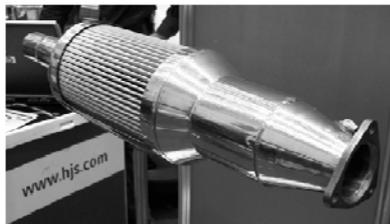
Persönliche Schutzmaßnahmen und Arbeitsmedizin:

„Ergib die Gefährdungsbeurteilung eine Exposition gegenüber DME, hat der AG den Beschäftigten Vorsorgeuntersuchungen anzubieten.“

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 29

Example, diesel engine exhaust: Several ways and technical measures to reduce exposure

Particle filters
(permanently
installed)



pluggable
filters

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 30



Funnel and tubes for local exhaust ventilation

Further measures:

Reduce engine idling time. Start engines only when necessary, and turn them off whenever it's practical. Exhaust is still being emitted whenever engines are idling. Reduce idling time!

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 31

Epidemiologische Begrifflichkeiten

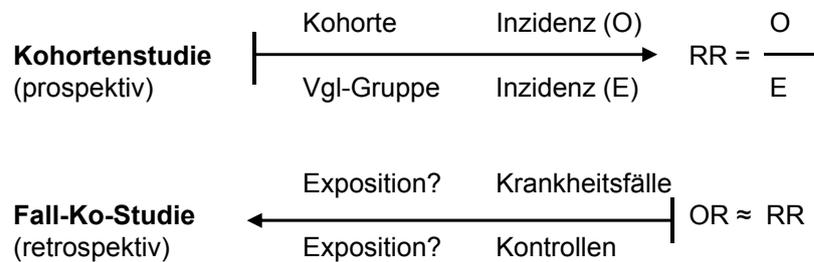
- Inzidenz = Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum, bezogen auf eine bestimmte Bevölkerung
- Inzidenzrate = Inzidenz bezogen auf 100.000 Personen pro Jahr (ist aus Krebsregistern zu entnehmen) = IR
- SIR = (alters-)standardisierte Inzidenzrate
- Mortalität = Sterblichkeit in einem bestimmten Zeitraum, bezogen auf eine bestimmte Bevölkerung
- Beobachtungswert = O (observed) = Inz. oder Mort. der spezifisch exponierten Gruppe (Kohorte)
- Erwartungswert = E (expected) = diejenige Inz. oder Mort., die ohne spezifische Exposition auftritt
- Adjustierung = das „Herausrechnen“ (oder „Kontrollieren“) von Confoundern

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 32

Typen epidemiologischer (Längsschnitt-)Studien



Weitere Studientypen:

- ökologische Studie (sozialgeographische Studie)
- Querschnittstudie (Prävalenzstudie)
- Interventionsstudie („echte“ prospektive Studie)
- in eine Kohorte eingebettete Fall-Ko-Studie

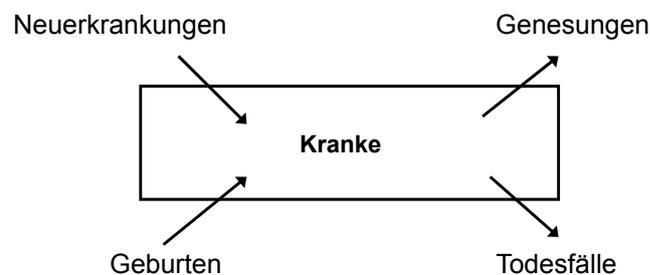
September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 33

Exkurs: Prävalenz und Querschnitt

Prävalenz = K / N = Anteil Kranker an Gesamtpopulation zu einem bestimmten Zeitpunkt = Krankenstand (zumeist bezogen auf eine spezifische Krankheit)

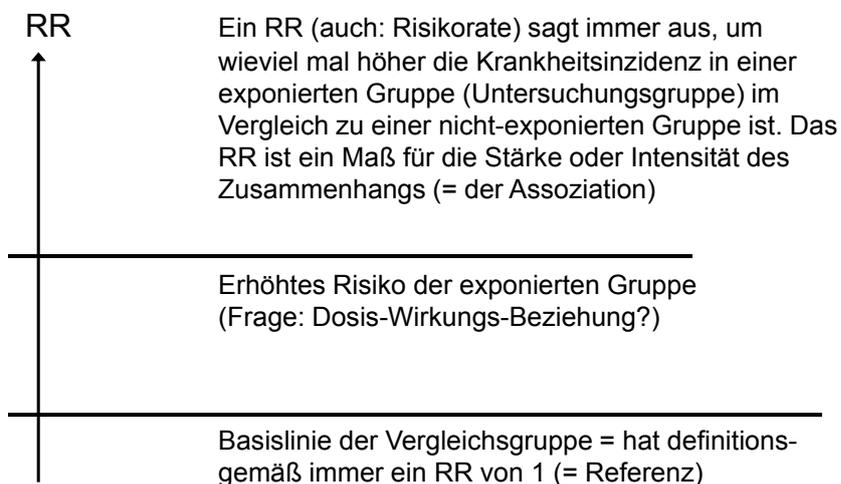


September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 34

Relatives Risiko (RR): ein gedankliches Experiment



September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 35

Validität der Expositionserfassung

Die Kohorte (Expositionsgruppe) muss die tatsächliche Exposition widerspiegeln (Repräsentativität). Sie darf nicht künstlich mit Nicht-Exponierten aufgebläht werden (vs. Verdünnungseffekt“ oder künstliche Verkleinerung des O-Wertes).

Die Vergleichsgruppe darf (im Idealfall) keine Exponierten oder „in gleicher Wirkungsrichtung Exponierte“ enthalten, um Verzerrungseffekte zu vermeiden oder zu minimieren (vs. künstliche Vergrößerung des E-Wertes), d.h. möglichst alle Störvariablen (Confounder) müssen erkundet und in der Studie kontrolliert (adjustiert) werden.

Möglichkeiten der Missklassifikation müssen erkannt werden.

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 36

Validität der Krebsinzidenz

Möglichst alle Erkrankungsfälle müssen gefunden werden (Follow-up) = Kriterium der Vollständigkeit der Krankheitserfassung. Zu berücksichtigen sind Validität der Diagnosen und die Induktions- bzw. Latenzzeiten.

Validität des Vergleichs

Die Vergleichsgruppe muss hinsichtlich Struktur („Personenjahre“) und soziodemographischen Merkmalen (Alter und Geschlecht) identisch sein. Ideal wäre eine Vergleichsgruppe mit dem gleichen Ausgangs-Gesundheits-Zustand.

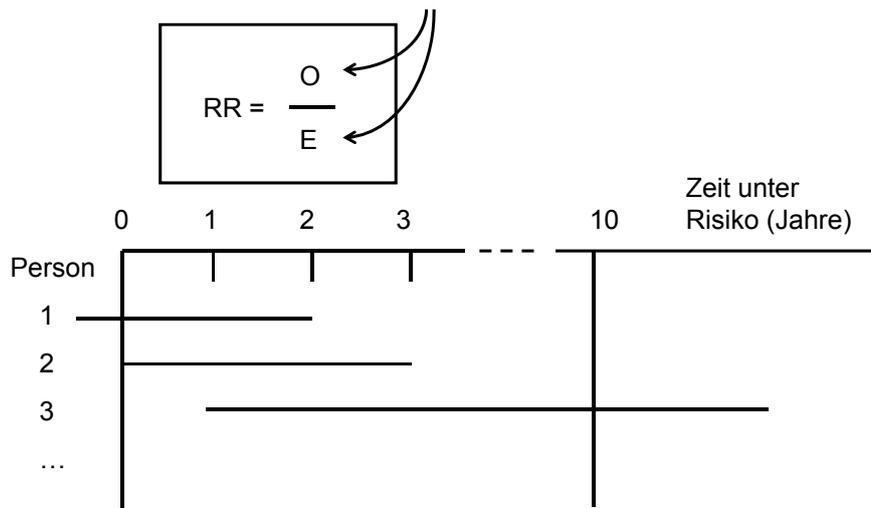
Zu diskutieren ist die Frage des Healthy-Worker-Effektes.

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 37

Für epidemiologische Studien brauchen wir eine gemeinsame Personen-Zeit-Raum-Bezugsgröße für Nenner und Zähler



September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 38

Bestimmung des Erwartungswertes aus der allgemeinen Bevölkerungsstatistik mit Hilfe der Personen-Jahr-Methode

Überschlagsmäßig können die Personenjahre (PJ) als Produkt aus durchschnittlicher Beschäftigtenzahl (Personen) und durchschnittlicher Beschäftigungsdauer errechnet werden:

P = Personen

J = Beschäftigungsdauer in Jahren

PJ = Personenjahre

$PJ = P \times J$

Der Erwartungswert E ergibt sich sodann aus der alterspezifischen Bevölkerungs-Inzidenz-Rate (u.z. derjenigen Altersgruppe, in der die beobachteten Fälle aufgetreten sind):

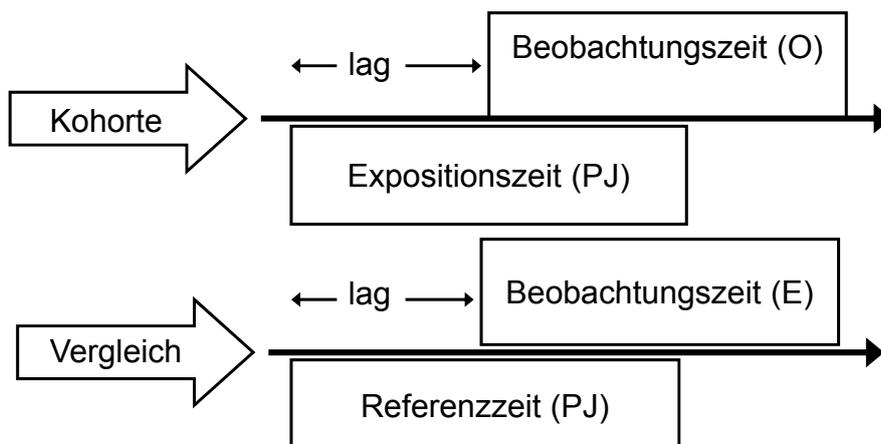
$E = PJ \times IR$ (altersspez.)

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 39

Expositions- und Beobachtungszeitraum müssen nicht identisch sein. Es ist methodisch sogar vorteilhaft, diese Zeiträume zu unterscheiden (warum?)



September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 40

Die Epidemiologie stützt sich auf statistische Regeln, Modelle und Gesetzmäßigkeiten.

Insbesondere die Frage der Schwankungsbreite (Signifikanz) muss beantwortet werden. Die Schwankungsbreite wird in der Epidemiologie mit dem „Vertrauensbereich“ (oder „Konfidenzintervall“, engl. confidence interval bzw. CI) angegeben.

Die Gauß-Kurve bietet ein Modell, mit Hilfe dessen diese Frage bearbeitet werden kann. Man muss sich das Modell der „Basislinie“ ($RR = 1$) und der Linie des erhöhten Risikos um 90 Grad gekippt vorstellen, wobei um diese Linie(n) sich die Gauß-Kurve legt.

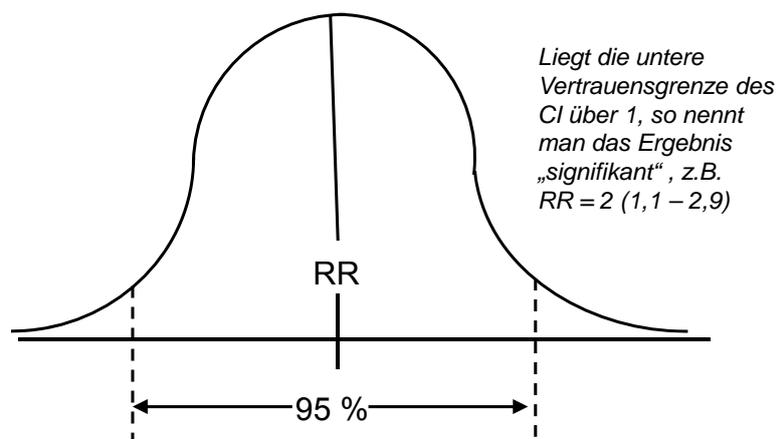
September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 41

Konfidenzintervall (CI)

Wahrscheinlichkeitsflächen unter einer Gauß-Normalverteilung



September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 42

- Das **Konfidenzintervall** ist ein Maß für den – durch die Vorab-Festlegung „kontrollierten“ - Fehler 1. Ordnung (α -Fehler). Bei dem 95%-Niveau bleibt ein Rest von 5 % (auf jeder Seite der Gaußkurve 2,5 %) – die Irrtumswahrscheinlichkeit α .
- Der manchmal angegebene **p-Wert** ist ebenfalls ein Maß für den Fehler 1. Ordnung. Mathematisch ist der Zusammenhang: $1 - p = \text{tatsächliches CI}$. Ist der p-Wert $< 0,05$, so ist das Ergebnis auf dem 95%-Niveau signifikant.
- Die Signifikanzprüfung kann auch durch den **Chi-Quadrat-Test** (χ^2 -Test) erfolgen, der bei einem 95%-Vertrauensniveau die Kennziffer von 3,84 überschreiten muss. Der χ^2 -Test ist bei kleinen Fallzahlen zu empfehlen.

Überschlagsberechnung des CI nach Alderson (1986)

- **UVG = Untere Vertrauensgrenze = $(O - 2 \sqrt{E}) / E$**
- **OVG = Obere Vertrauensgrenze = $(O + 2 \sqrt{E}) / E$**
- **$\chi^2 = (O - E)^2 / E > 3,84$**

Je größer die Kohorte bzw. die Fallzahlen, desto schmaler wird die Gaußkurve, das heißt:

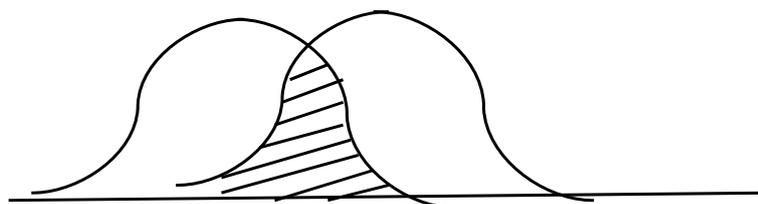
- die Schwankungsbreite nimmt ab,
- das Vertrauensintervall wird enger,
- die untere Vertrauensgrenze rückt nach oben und
- die Möglichkeit einer signifikanten Aussage steigt.

Je kleiner die Kohorte bzw. die Fallzahlen, desto breiter wird die Gaußkurve (mit den entsprechenden Folgen), d.h. die Möglichkeit einer signifikanten Aussagen schwindet, d.h. die „Power“ einer Studie ist zu schwach. Das heißt aber nicht, dass ein Risiko in der (nur unzureichend erfassten) Wirklichkeit nicht tatsächlich existiert.

Nicht kontrollierbare Fehlermöglichkeiten

Fehler 2. Ordnung (β -Fehler) ist die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der Kleinheit der Studienpopulation ein tatsächlich existierendes Risiko zu übersehen (fehlende Power der Studie).

Im Nachhinein kann der β -Fehler bestimmt werden. Liegt er über 5 %, so sollte nicht ausgesagt werden: „kein Risiko“, sondern lediglich: „Eine Aussage über ein tatsächlich existierendes Risiko ist nicht möglich.“



September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 45

DOI: 10.1093/aje/kjz225
Advance Access publication on March 5, 2012.

Published by Oxford University Press 2012.

ARTICLE

The Diesel Exhaust in Miners Study: A Cohort Mortality Study With Emphasis on Lung Cancer

Michael D. Attfield, Patricia L. Schieff, Jay H. Lubin, Aaron Blair, Patricia A. Stewart, Noel Vermeulen, Joseph D. Coble, Debra T. Silverman

Manuscript received February 14, 2011; revised October 12, 2011; accepted October 21, 2011.

Correspondence to: Patricia L. Schieff, MS, Division of Respiratory Disease Studies, National Institute for Occupational Safety and Health, 105 Willowdale Rd., Morgantown, WV 26505 (email: ps1@cdc.gov).

(...) Conclusions

The study findings provide further evidence that exposure to diesel exhaust increases risk of mortality from lung cancer and have important public health implications.

September 2018

© Dr. Wolfgang Hien
Forschungsbüro für Arbeit, Gesundheit und Biographie

Folie 46

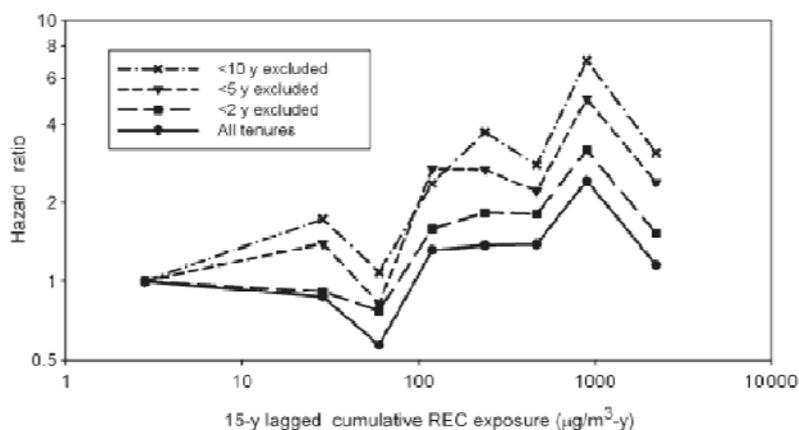


Figure 1. Lung cancer hazard ratios against 15-year lagged cumulative respirable elemental carbon (REC) exposure ($\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-y}$) for ever-underground workers, for all tenures, and after excluding workers with less than 2, less than 5, and less than 10 years tenure at time of event (see Table 4 for <5 year exclusion results). Analyses were performed with the Cox proportional hazards model and probabilities determined with a two-sided χ^2 Wald test.

Quellen- und Literaturhinweise:

- Alderson, M. (1986): Occupational Cancer. London: Butterworth-Heinemann.
- Bauer, K.H. (1963): Das Krebsproblem. Berlin: Springer.
- Epstein, S.S. (1978): The Politics of Cancer. San Francisco: Sierra Club Books.
- Fox, J. et al. (1982): Cancer and Work. Making Sense of Workers Experience. London: City University Statistical Laboratory.
- Frentzel-Beyme, R. (1985): Einführung in die Epidemiologie. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
- Frentzel-Beyme, R. (1987): Beitrag auf der 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin, hg. von K. Norpoth. Stuttgart: Gentner, S. 389 ff.
- Hien, W. (1994): Chemische Industrie und Krebs. Bremerhaven: NW-Verlag.
- Higginson, J. / Muir, C.S. / Munoz, N. (2005): Human Cancer. Epidemiology and Environmental Causes. New York: Cambridge University Press.
- Hueper, W. (1964): Berufskrebs. Dresden und Leipzig: Theodor Steinkopff.
- Kamp, H. (2008): Mutagenese und Kanzerogenese (www.internetchemie)