

# ***Dissertation***

zur Erlangung des akademischen Grades des  
**„Doctor of Public Health“**  
an der Fakultät für  
Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld

Zum Thema

## **„Historische Kohortenstudie zum Einfluss von Dieselmotoremissionen auf die Lungenkrebssterblichkeit im Kalibergbau – Zweite Follow-Up-Untersuchung und Validierungsstudie“**

November 2007

*Vorgelegt von*

*Angela Neumeyer-Gromen, Ärztin, MPH*

*Betreut von*

*Prof. Dr. med. Hajo Zeeb, MSc  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
AG Epidemiologie*

*Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)*

*Und*

*Prof. Dr. med. Oliver Razum, MSc  
Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld  
Lehrstuhl für Epidemiologie und International Public Health*

<b>Inhalt</b>	<b>Seite</b>
Danksagung	3
Zusammenfassung der Dissertation	5
1. Public Health Relevanz/ Hintergrund	7
2. Forschungsstand	33
3. Fragestellung	88
4. Methodik	95
5. Theoretische Grundlagen	125
6. Ergebnisse	156
7. Diskussion	203
8. Literatur	232
9. Anhang	256
10. Lebenslauf der Autorin	285
11. Publikationen der Autorin	287

## Danksagung

Ganz herzlichen Dank möchte ich gegenüber meinen engagierten Doktorvätern und vorbildlichen Hochschullehrern Herrn Prof. Dr. Hajo Zeeb, MSc, und Herrn Prof. Dr. Oliver Razum, MSc, aussprechen, die mir eine profunde wissenschaftliche Weiterqualifizierung und exzellente Supervision in einem spannenden kollegialen Diskurs zuteil werden ließen, den ich nicht mehr missen möchte. Ebenso danke ich den weiteren am Promotionsstudiengang mitwirkenden Hochschullehrern/innen, Dozenten/innen, Organisatoren/innen und meinen lieben Kommilitonen/innen für den gewinnbringenden Public-Health-Diskurs in den verschiedenen Wissenschaftsdomänen der Gesundheitswissenschaften.

Ich möchte meinem Arbeitgeber, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, danken, mir mit der Dieselstudie die Teilnahme an dem Promotionsstudiengang zum Doctor of Public Health an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld ermöglicht zu haben. Damit wird den Vorschlägen des Wissenschaftsrates zur Ressortforschung im Sinne universitärer wissenschaftlicher Eingebundenheit und externer Qualitätssicherung Rechnung getragen. Besonderer Dank gilt meinem Abteilungsleiter und ständigen Vertreter der Präsidentin Herrn Prof. Dr. Kochan, meiner früheren, inzwischen pensionierten Gruppenleiterin Frau Dr. Bräunlich und unserem ehemaligen wissenschaftlichen Leiter Herrn Dr. sc. Heuchert für ihre Loyalität und ihr Interesse an Nachwuchsförderung, womit sie die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Weiterbildung und damit meine berufliche Weiterqualifizierung nachhaltig unterstützt haben. Ich möchte ebenso Herrn Dr. Kersten für seine hervorragende mathematisch-statistische Begleitung wie auch Herrn Dr. Säverin für seine Geduld, allen Nachfragen bei der Datenübergabe des 1. Follow-Up zur Verfügung gestanden zu haben, danken. Ebenso möchte ich meinem jetzigen Gruppenleiter und Koordinator Arbeitsmedizin Herrn PD Dr. Seidler, MPH, für die konstruktiven Diskussionen und seine ausgezeichnete arbeitsmedizinisch-epidemiologische Beratung danken.

Der Vertrauensstelle bei Herrn Dr. Hohbein und allen Einwohnermelde- und Gesundheitsämtern gilt besonderer Dank, meines Nachfragens und Insistierens nicht müde geworden zu sein, um die Erfassung der Mortalität dieser Kohortenstudie auf ein so hohes Niveau bringen zu können.

Vielen Dank gilt unserer fleißigen und kompetenten Bürosachbearbeiterin Frau Martin, welche die Mortalitätsrecherche, Dateneingabe, das Korrekturlesen und Beschaffen von Literatur mitbewerkstellte. Ebenso möchte ich mich bei unserer Bürosachbearbeiterin Frau Kuhl für ihre Hilfe bei Formatierungsarbeiten und der Literaturbeschaffung bedanken.

Ich möchte meine Familie, vor allem meine zauberhafte Tochter Kira und meinen lieben Mann Andreas bitten, mir die zahlreichen am Computer verbrachten Nächte und Wochenenden zu verzeihen. Ohne ihre Unterstützung, Nachsicht und Geduld wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

# Zusammenfassung

## Einleitung/Hintergrund

Dieselmotoremissionen(DME) sind nach IARC als „wahrscheinlich humankanzero-gen“ eingestuft. Epidemiologische Forschungslücken bestehen in der Quantifizierung der Exposition, der Kontrolle von Confounding (v.a.Rauchen) und der Untersuchung besonders hochbelasteter Populationen, zu denen Bergarbeiter zählen (Hauptemittenten von DME sind Großlader und Sprenglochbohrwagen). Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen DME und Lungenkrebsmortalität.

## Material/Methoden

In einer historischen Kohortenstudie wurden 6079 Kalibergarbeiter aus dem Südharzrevier von 1970 bis 2001 verfolgt. Einschlusskriterium war eine mindestens einjährige Berufstätigkeit nach 1969 (Umstellung auf Dieseltechnologie). Die Berufsvorgeschichten und das Rauchverhalten wurden aus arbeitsmedizinischen Akten erhoben und zusätzlich bei 3087 Teilnehmern durch Interviews validiert. Repräsentative Dieselrußkonzentrationen in den Tätigkeitsgruppen wurden mit den Tätigkeitsjahren multipliziert (kumulative Exposition). In der Auswertung erfolgte ein externer Vergleich der Mortalität der Kohorte mit der Allgemeinbevölkerung (standardisierte Mortalitätsratio/SMR) und ein interner Vergleich hoch- und niedrigbelasteter Tätigkeitsgruppen (Cox-/Poisson-Regression). Im internen Vergleich ist für das relative Risiko(RR) ein Cutpoint von  $4.9 \text{ [mg/m}^3\text{]}\cdot\text{Jahre}$  definiert, was einer 20jährigen Exposition in der am höchsten belasteten Tätigkeitsgruppe entspricht. Die RR sind nach Alter und Rauchverhalten adjustiert und zusätzlich auf der Grundlage von Dosis-Terzilen und –Quintilen berechnet.

## Ergebnisse

Die Erfassung von Vitalstatus und Todesursachen liegt bei 98,1%. Die Validierung der Exposition zeigt insgesamt eine gute Übereinstimmung, während die Rauchangaben eher auf Unterschätzung durch die Akten Daten schließen lassen. Die SMR-Analyse ergibt keine Risikoerhöhung für Lungenkrebs. Im internen Vergleich zeigen sich überwiegend moderate Risikoerhöhungen für die Lungenkrebssterblichkeit, die bei dichotomer Exposition bis zu 1.5 [0.7-3.1] in der Gesamtkohorte und 1.8 [0.8-4.0]

in der Subkohorte reichen. Bei zusätzlicher Adjustierung der Länge des Follow-Up steigen die RR signifikant an. Die Analyse mit Dosis-Terzilen bestätigt die Befunde durch eine nicht-signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung in einer Subkohorte mit besonders gut beschriebener Exposition (N=3335), in der überdies eine 10jährige Latenzzeit berücksichtigt wird. Die Quintilenberechnungen zeigen bereits ab der kumulativen Exposition (CE) von 2.7 [mg/m<sup>3</sup>]\*Jahre grenzwertig signifikante Risikoerhöhungen über die Risikoverdopplung hinaus (RR 2.5 [1.0-6.0]).

### **Diskussion/Schlussfolgerungen**

Die Befunde sind mit der Literatur konsistent. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen aus probabilistischer Sicht für humankanzerogene Wirkungen durch DME, da sie in allen Berechnungen und Sensitivitätsprüfungen des maßgeblichen internen Vergleichs Risikoerhöhungen zeigen. Sie geben Anlass, Präventionsmaßnahmen zur Senkung von Partikelemissionen zu forcieren.

# 1. Public Health Relevanz/Hintergrund

Inhalt	Seite
Einführung	8
1.1 Zur Bedeutung der arbeits- und umweltbezogenen Epidemiologie für die Gesundheitswissenschaften/Public Health	8
1.1.1 Definition von Gesundheit und Public Health	8
1.1.2 Besonderheiten der Arbeitsepidemiologie	11
1.2 Vorkommen von Dieselmotoremissionen (DME) und deren gesundheitliche Gefahren für die Bevölkerung	19
1.2.1 Vorkommen und Zusammensetzung von DME	19
1.2.2 Gesundheitsrisiken	21
1.3 Epidemiologie des Lungenkrebses	23
1.3.1 Zur Krankheitsentität Lungenkrebs	23
1.3.2 Epidemiologie	24
1.4 Die vorliegende Kohortenstudie: Hintergrund für eine weitere, zweite Follow-Up-Untersuchung in der Bergbauindustrie	27
1.5 Zusammenfassende Bewertung der Public Health Relevanz: Anwendungsbezug und Präventionspotential	30

„Work is central to human existence.“ (Checkoway et al. 2004, S.3)

## **Einführung**

Im Folgenden wird die Public Health Relevanz des Promotionsthemas zu Dieselmotoremissionen und Lungenkrebs herausgearbeitet und in den Kontext gesundheitswissenschaftlicher Arbeit gestellt. Dazu werden die verschiedenen Ebenen des Untersuchungsgegenstandes beleuchtet:

Es wird zunächst die Bedeutung der arbeits- und umweltbezogenen Epidemiologie für die Gesundheitswissenschaften im allgemeinen sowie die Besonderheiten und Historie der berufsbezogenen Epidemiologie und Arbeitsmedizin aufgezeigt, um die wissenschaftliche Tradition, in der auch die vorliegende Studie steht, zu veranschaulichen. Sodann folgt im speziellen Teil die Darstellung des gesundheitsrelevanten Vorkommens von Dieselmotoremissionen für weite Teile der Bevölkerung. Die Krankheitsentität Lungenkrebs und seine Epidemiologie als eine der international wichtigsten Krebskrankungen kommen zur genaueren Betrachtung. Der konkrete Hintergrund für eine weitere Follow-Up-Untersuchung der vorliegenden Bergarbeiterkohorte wird erklärt und ist mit Erläuterungen zum Kalibergbau und seiner wirtschaftlichen Bedeutung versehen. Abschließend wird eine zusammenfassende Bewertung der Public Health Relevanz mit seinem Anwendungsbezug und Präventionspotential vorgenommen.

### **1.1 Zur Bedeutung der arbeits- und umweltbezogenen Epidemiologie für die Gesundheitswissenschaften/ Public Health**

#### **1.1.1 Definition von Gesundheit und Public Health**

Zur Eindeutigkeit der verwendeten Begriffe und für die Zuordnung der Arbeitsepide-miologie in den gesundheitswissenschaftlichen Kontext bedarf es vorab grundlegen-



der Definitionen des Gesundheitsbegriffs, seines Bedingungsgefüges und daraus abgeleiteter zentraler Zielsetzung von Public Health.

Bereits 1946 definierte die WHO Gesundheit als einen "Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht allein das Fehlen von Krankheit und Gebrechen", in dem die Mehrdimensionalität des Gesundheitsbegriffs durch biologische, soziale, kulturelle und lebensstilbedingte Aspekte Ausdruck fand.

Gegenstand und Ziel der interdisziplinären Gesundheitswissenschaften sind nach Hurrelmann und Laaser (1998), die somatischen, psychischen, sozialen und ökologischen Bedingungen von Gesundheit und Krankheit, deren Verbreitung in der Bevölkerung und dadurch bedingter Konsequenzen für das Gesundheitssystem im Sinne bedarfsgerechter Versorgung zur erforschen. Dabei sind salutogenetische, d.h. gesundheitsförderliche Aspekte, d.h. die Entwicklung von Gesundheitsindikatoren („Health Promotion“, Schnabel 2004) in fundamentaler Ergänzung zum risikofaktororientierten Modell der Krankheitsentstehung von zentraler Bedeutung. Es geht nicht um individuumszentrierten Erkenntnisgewinn, sondern den Bezug zu ganzen Bevölkerungsgruppen und ihren gesundheitsrelevanten Lebensbedingungen. Historisch findet sich ein kumulatives, sich zunehmend erweiterndes Wissenschaftsfeld von „Old“ über „New Public Health“ bis hin zum Terminus der „Health Sciences“ (Gesundheitswissenschaften), in dem sich alle drei Begriffsbestimmungen wiederfinden.

Während Old Public Health eng an die öffentliche, epidemiologisch orientierte Hygienepolitik zur Krankheitsverhütung (Prävention) unterversorgter Bevölkerungsgruppen gekoppelt ist, tritt im New Public Health die Gesundheitsförderung (Salutogenese; Antonovsky 1993) hinzu und Adressaten sind alle Bevölkerungsgruppen im Sinne einer Öffentlichen Gesundheitspolitik. Durch die Neuorientierung von der Patho- zur Salutogenese in der Ottawa Charta der WHO 1986 (Internationale Konferenz zur Gesundheitsförderung), d.h. von der Krankheits- zur Gesundheitsentstehung erfolgte ein entscheidender Paradigmenwechsel von der Medizin zur Interdisziplin Public Health (Rosenbrock et al. 1994, Waller 1995). New Public Health erweitert das Public Health Konzept um organisationsorientierte Ansätze wie System- und Versorgungsforschung als auch Gesundheitsökonomie. Dies steht im Kontext eines veränderten Krankheitspanoramas von den akuten Infektionskrankheiten hin zu chronisch-dege-

nerativen und psychischen Erkrankungen in modernen Industriegesellschaften, was mit neuen Herausforderungen an das Versorgungssystem verbunden ist. Wichtig ist auch die Weiterentwicklung der Risikofaktorenmedizin bzw. individuellen Verhaltensprävention hin zur Verhältnisprävention, womit gesellschaftlich-soziale Rahmenbedingungen geschaffen werden, welche die Exposition vermindern oder exponierendes Verhalten erschweren (Maschwesky 2001). Dabei steht insbesondere die anglo-amerikanische Tradition von Public Health in enger Beziehung zur Gesundheitspolitik, welche in Deutschland aufgrund des Missbrauchs als „Rassenhygiene“ im Nationalsozialismus zurückhaltend ist. Der Nationalsozialismus führte zum jahrzehntelangen Abbruch der Weiterentwicklung einer wissenschaftlich begründeten Gesundheitspolitik in Deutschland, so dass hierzulande erst in den 1980er Jahren die universitäre Etablierung von Public Health einen neuen Anfang nahm.

Schließlich wird Public Health durch den Begriff der Gesundheitswissenschaften (Health Sciences) nochmals ergänzt und umfasst ein noch größeres Fächerspektrum (Medizin, Sozial-, Arbeits- und Umweltmedizin sowie Psychiatrie), welches sich um die eher medizinisch-naturwissenschaftlich paradigmatisch verhaftete Epidemiologie als methodisches Kernfach anordnet. Dabei gibt es enge Überschneidungen zur sozial-, verhaltens- und organisationswissenschaftlich paradigmatisch geprägten, empirisch-quantitativen Sozialforschung als methodisches Kerngebiet für Psychologie, Soziologie, Politik, Ökonomie und Management. Die Health Sciences/Gesundheitswissenschaften verbinden sich nunmehr mit den erweiterten Begriffen der angewandten Gesundheitsforschung und Gesundheitssystemforschung.

So steht die vorliegende epidemiologische Arbeit in der Tradition eines immer als zentral und für Public Health konstituierend erachteten Faches der Gesundheitswissenschaften (Detels/Breslow, 1991, Hurrelmann et Laaser 1998, Hurrelmann et al. 2006). Nach WHO-Definition (2004a) ist Epidemiologie “the study of distribution and determinations of health-related states or events in specified populations, and the applications of this study to the control of health problems. It aims to promote, protect and restore health.“

## 1.1.2 Besonderheiten der Arbeitsepidemiologie

„Work is central to human existence“. Mit diesem Satz meinen Checkoway et al. (2004, S.3) nicht nur die ökonomische Antriebskraft, sondern die strukturgebende, sinn- und identitätsstiftende Bedeutung der Arbeit für das Individuum und die Gesellschaft.

Die arbeits- und berufsbezogene Epidemiologie befasst sich mit der systematischen Untersuchung der Verbreitung und den Ursachen von Krankheiten und Unfällen in Zusammenhang mit der Arbeitsplatzumgebung. Arbeitsepidemiologie ist fundamental mit der Krankheitsverhütung befasst. Mit zunehmender Bedeutung setzt die Arbeitsepidemiologie grundlegende Public Health Forschung zur Gefahrenidentifizierung („hazard identification“), Dosis-Wirkungs-Beziehung und für Richtlinien und Grenzwerte von Expositionen in der Arbeitswelt um. Diese Erkenntnisse sind als Grundlage für betriebliche Zielsetzungen im Sinne einer gesunden bzw. gesundheitsförderlichen Arbeitswelt als auch zur Verhütung/Prävention von Krankheiten unabdingbar und durch konsequente Weiterentwicklung quantitativ-wissenschaftlicher Forschungsmethoden gekennzeichnet. Demzufolge ist die Arbeitsepidemiologie mit dem betriebsärztlich-arbeitsmedizinischen Fachgebiet, der Toxikologie, Biostatistik wie auch Arbeits- und Organisationspsychologie assoziiert. Darüber hinaus erfolgen oftmals Extrapolationen dieser Ergebnisse auf allgemeine Umweltbelastungen und Risikobewertungen für das Gemeinwesen, womit ein deutlicher umweltepidemiologischer Bezug gegeben ist, also nicht nur Gesundheitsfragen von spezifischen Arbeitspopulationen, sondern auch der Allgemeinbevölkerung beantwortet werden. Generell ist dafür die Frage der externen Validität, also Übertragbarkeit der Ergebnisse zu diskutieren, was auch in dieser Arbeit im Methoden- bzw. Diskussionskapitel erfolgt.

Auch wenn diese Studie und die Arbeitsepidemiologie im Allgemeinen eher den Weg über die Ursachen von Krankheit und deren Risikoprävention verfolgt (Old Public Health) als nach dem salutogenetischen Prinzip (New Public Health) vorgeht, so bleibt festzuhalten, dass auch in der modernen betrieblichen Gesundheitspolitik ein Paradigmen-Wechsel hin zur Identifizierung von Gesundheitsindikatoren stattfindet (gesundheitsförderliche Betriebsstrukturen, Bertelsmann Stiftung 2004). Diese Ent-

wicklung unterliegt sicherlich nicht zuletzt dem Wandel von der Industrie- zur Dienstleistungsgesellschaft und damit sich verändernder Arbeitswelten mit dem Rückgang der Mensch-Maschine-Schnittstelle und gleichzeitig immer wichtiger werdenden Mensch-Mensch-Schnittstelle sowie daraus resultierender psychosozialer Gesundheits- und Krankheitsindikatoren. Dabei geht es um die Qualität der Menschenführung, die Qualität der Unternehmenskultur und die Qualität der zwischenmenschlichen Beziehungen. Der Strukturwandel in der Wirtschaft ist z.T. mit Veränderungen im Krankheitsspektrum der Erwerbsbevölkerung verbunden (z.B. Zunahme psychosomatischer Erkrankungen) und stellt damit neue Anforderungen an die gesundheitswissenschaftlich-arbeitsmedizinische Forschung. Es bleibt aber dringend festzuhalten, dass eine zunehmende Verlagerung von Arbeit mit gefährlichen Arbeitsstoffen und Umwelttoxinen in die weniger kontrollierte und kontrollierende sog. dritte Welt erfolgt und dort von zunehmender Public Health Bedeutung sind (Martin 1983, Nickens 1992, Pearce et al. 1994). Gefährliche Expositionen in kleinen Betrieben, insbesondere in Entwicklungsländern, sind ein nach wie vor ernstes Problem. Außerdem ist die Frauengesundheit zunehmend im Fokus von Arbeitsepidemiologen, da Frauen einen immer größer werdenden Anteil der Arbeiterschaft repräsentieren (Checkoway et al. 2004). Damit wird das Gewicht von Epidemiologie im Kontext von „International Health“ als globale Herausforderung unterstrichen.

Mit ihrem starken gesundheitspolitischen Anwendungsbezug ist die Studie sicherlich der anglo-amerikanischen Tradition von New Public Health, mit ihrer konkreten krankheitsorientierten und weniger salutogenetischen Fragestellung eher dem klassischen Old Public Health zuzuordnen. Dennoch handelt es sich nicht um den vorrangigen Fokus auf spezifische Risikogruppen (Old Public Health) sondern betrifft auch die Gesundheit der Allgemeinbevölkerung (New Public Health). Es bleibt festzuhalten, dass gerade durch die Ottawa-Charta (1986) alle Lebensbereiche des Menschen zum Verständnis von Gesundheit und Krankheit berücksichtigt werden sollten und dabei insbesondere die Arbeitswelt von Interesse ist. In der Ottawa Charta der WHO werden für alle Menschen gesundheitliche Chancengleichheit und gesundheitsförderliche Lebenswelten gefordert. Menschen sollen befähigt werden, ihre Gesundheitsinteressen zu erkennen, zu vertreten, Kompetenzen zu entwickeln und sich zu organisieren. Insofern steht diese Studie auch im Kontext überaus moderner Public Health Ansätze in den „Health sciences“ und wird neben der naturwissen-

schaftlich-paradigmatischen Prägung auch dem sozialwissenschaftlichen Paradigma durch Verhältnisprävention gerecht (z.B. durch strukturelle Einflüsse in Form von Gesetzgebung durch Festlegung von Grenzwerten in der Gefahrstoffverordnung). Grundsätzlich geben Hurrelmann et Laaser (1998) bei starker politischer Anwendungsorientierung von Public Health und damit verbundener Interessensorientierung zu bedenken, die wissenschaftliche Unabhängigkeit objektiver Forschungstätigkeit nicht zu verlieren. Dem hält Coughlin (1996) aus umweltepidemiologischer Perspektive entgegen, dass sich Epidemiologen nicht im sozialpolitischen Vakuum befinden, da empirisch gezeigt wurde, dass ethnische Minderheiten und sozioökonomisch benachteiligte Bevölkerungsanteile innerhalb der USA deutlich häufiger von Umweltbelastungen- und giften und damit einhergehender Morbidität und Mortalität betroffen sind (United Church of Christ 1987, US General Accounting Office 1983, Bullard 1983, Roque 1993), während die systematische Erfassung von sozialräumlicher Umweltungleichheit in Deutschland bislang eine untergeordnete Rolle spielt (Maschewsky 2001). Sogar Schadensersatzansprüche aufgrund der Verletzung von Umweltgesetzen fallen in Gegenden, die vorrangig von Minderheiten bewohnt werden, deutlich geringer aus (Lavelle et Coyle 1992). Diese Ungleichheit setzt sich durch rigidere Gesetzesvorgaben in den westlichen Industrienationen mit der Verlagerung von Müll und gefährlichen Arbeitsplätzen von der ersten in die dritte Welt weiter fort (Martin 1983, Nickens 1992, Suite 1990, Uva et Bloom 1989, Viswanathan et Misra 1989, Eckholm et Scherr 1978, Thrupp 1988). Deshalb gründete sich im Zuge der Bürgerrechtsbewegung in den USA die von Epidemiologen mitgetragene sog. „Environmental Justice Movement“, um im Sinne von Gesundheit für alle Bevölkerungsgruppen sich insbesondere benachteiligten Gruppen zuzuwenden, was in den Leitlinien der International Epidemiological Association (IEA) 1990 verwirklicht wurde (American Public Health Association 1990/1991) und von Environmental Protection Agency, National Institute of Environmental Health Science, National Institute of Statistical Science und Agency for Toxic Substances and Disease Registry durch Studien umgesetzt wird (US EPA 1992, Olden 1993, Sexton et Anderson 1993a,b, Sacks et Steinberg 1994). Coughlin betont die Notwendigkeit ethischer Leitlinien, in denen grundsätzliche Wertigkeiten und humanitäre Interessen explizit genannt werden und dazu gehört auch die besondere Zuwendung und Berücksichtigung von wenig einflussreichen, sozioökonomisch benachteiligten Gruppen und Staaten als Ideal und Eckpfeiler moralischer Philosophie von Public Health und Epidemiologie. Dabei

können Epidemiologen durch die Auswahl ihrer Forschungsfragen, die Durchführung dieser Studien und durch Information sowie hohen Kommunikationsgrad der Ergebnisse wesentlich zur öffentlichen Meinungsbildung und politischen Entscheidungsfindung beitragen, um nach IEA durch das Verstehen von Einflussfaktoren die Gesundheit der Bevölkerung zu fördern, zu schützen und wieder herzustellen.

Die vorliegende Untersuchung lässt sich in der Terminologie der Lernspirale des „Public Health Action Cycle“ mit den Stufen Problemabschätzung (Assessment), gefolgt von Strategieformulierung (Policy Formulation), Umsetzung (Assurance) und Evaluation (Rosenbrock 1995, National Academy 1988), um dann erneut mit Assessment usf. zu beginnen, bei der Problemabschätzung einordnen. Prinzipiell wird in dieser sich beständig weiterentwickelnden Aktionsspirale ein multidisziplinär erarbeitetes rationales Handlungsprogramm mit gesundheitlicher Wirkung (Policy) entworfen, welches in der Realität oftmals Ergebnis von Interessenaueinandersetzungen (Politics) ist, die wiederum nach den Regeln des jeweiligen Handlungsfeldes (Polity) stattfinden. Zu wünschen wäre die Ausgewogenheit von Unabhängigkeit, Anwendung objektivierbarer Methoden und die Umsetzung von Konsequenzen für ein ohne Gesundheitspolitiken nicht zu denkendes bzw. veränderndes Gesundheitssystem. Diese Promotionsarbeit folgt den Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (1999), um durch Darlegung theoretischer und empirischer Plausibilität der Fragstellung, detaillierte transparente Darstellung des methodischen Vorgehens sowie Berücksichtigung ethischer Prinzipien und Datenschutzaspekten als auch möglichen Interessenskonflikten die wissenschaftliche Unabhängigkeit und Objektivität zu wahren. So wird Public Health Praxisnähe durch den engen gesundheits- und umweltpolitischen Bezug und wissenschaftliche Arbeit produktiv miteinander vernetzt ohne Interessenkollision. Ohnehin sind Aufgaben der BAuA als Ressortforschungseinrichtung naturgemäß anwendungsorientiert, um politischen Entscheidungen eine wissenschaftliche Grundlage verfügbar zu machen (BMGS 2006).

Epidemiologische Forschung kann grundsätzlich in zwei Achsen unterteilt werden, als da seien die Betrachtung von verschiedenen Erkrankungen wie z.B. die Herz-Kreislauf- oder Infektionsepidemiologie, die auf bestimmte Gesundheits- bzw. Krankheitsergebnisse (Health Outcomes) zielen. Zum anderen findet sich die Definition über den Weg der Exposition, wie z.B. Umwelt-, Ernährungs-, Pharmako- oder eben

Arbeitsepidemiologie. So gehört die Arbeitsepidemiologie zu den expositionsorientierten Subdisziplinen. Dabei sind aber die vielen Überschneidungen zwischen beiden Perspektiven bezüglich ihrer inhaltlichen und methodischen Orientierung nicht zu trennen. Es geht in beiden Achsen um die Feststellung der Verbreitung von Krankheitsphänomenen in Populationen mit ihren demographischen Aspekten und deren Bezug zu Person, Zeit und Ort, sprich ursächlichen Expositionen.

Die Besonderheit der Arbeitsepidemiologie gegenüber anderen epidemiologischen Subdisziplinen liegt in dem Vorkommen spezifischer Berufskrankheiten, deren Ursache in der Arbeit liegt (z.B. Pneumokoniosen durch Silikate und Asbest). Berufskrankheiten sind ein Teil der arbeitsbedingten Erkrankungen (BAuA, 2002). Letztere werden generell als Gesundheitsstörungen verstanden, die durch Arbeitsbedingungen ganz oder teilweise verursacht sind bzw. durch diese in ihrem Verlauf ungünstig beeinflusst werden können. Zwischen den Berufskrankheiten und arbeitsbedingten Erkrankungen gibt es eine ausschließlich aus versicherungsrechtlicher, nicht aber aus medizinischer Sicht begründete Abgrenzung. Arbeitsbedingte Erkrankungen können zu hohen Ausfallzeiten der Beschäftigten, Störungen im Betriebsablauf, zu Produktionsausfällen und letztendlich zu eingeschränkter Wettbewerbsfähigkeit der Betriebe führen. Eine besondere Herausforderung besteht darin, die Vermischung von arbeits- und nicht spezifisch arbeitsbedingten Risiken zu berücksichtigen, um die Wirkung bestimmter Expositionen herauszukristallisieren. Ein weiterer wichtiger Unterschied besteht in der Untersuchung von Erwerbstätigen. So handelt es sich um hochselektierte Populationen, die in der Regel gesünder als die Allgemeinbevölkerung sind und dieser Healthy worker effect impliziert eine ernste methodische Herausforderung, um tatsächlich vorhandene berufliche Gesundheitsrisiken zu identifizieren. Darüber hinaus wird das Verständnis von Gefahren in der Arbeitswelt von Produktionsprozessen abgeleitet, da es sich bei den Gesundheitsrisiken um meist unbeabsichtigte Folgen handelt, die nicht zufällig passieren, sondern aufgrund von Produktionsprozessen vorbestimmt sind. Die Quantifizierung von Expositionen ermöglicht die Generierung von Dosis-Wirkungsbeziehungen, um gesundheitsbezogene Grenzwerte festzulegen. So ist die qualitative und quantitative Expositionsbeurteilung von Betriebs- und Arbeitsmedizinern essentiell für die Validität arbeitsepidemiologischer Forschung, was in der sog. „Job-Exposure-Matrix“ zur Abschätzung

des Expositionslevels nach Arbeitsplatz und Zeit seinen Niederschlag findet und auch in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kommt. (Checkoway et al. 2004).

Bereits in der Antike verwiesen große Gelehrtenpersönlichkeiten wie Hippokrates auf die Berücksichtigung von Umwelt, Lebensstil und Beruf zur Diagnose und Behandlung von Krankheiten (Rom 1992). Als Begründer der Arbeitsmedizin beschrieb der italienische Arzt Bernardino Ramazzini in seinem Buch *De Morbis Artificum* aus dem Jahre 1700 zahlreiche Berufskrankheiten (Wright 1964), wie z.B. Atemtraktkrankungen (Silikose) bei Steinmetzen, Augenkrankheiten unter Glassbläsern und neurologische Erkrankungen bei Händlern mit Quecksilberexpositionen. Bereits im 16. Jahrhundert wies Agricola auf die vorzeitige Mortalität von Silber- und Goldminenarbeitern an Silikosen im deutschen Erzgebirge hin (Corn 1980) und 1879 stellten Hesseling und Hartung deutlich erhöhte Atemtrakt-Kanzerosen unter Bergarbeitern fest (Hunter 1978), was über zahlreiche weitere epidemiologische Studien zu der kausalen Erkenntnis zwischen Radon-Exposition und Lungenkrebs führte (Pirchan et Sikle 1932, Peller 1939; National Research Council 1999). Eine ähnlich lange Geschichte von der Entdeckung karzinogener Effekte findet sich zur Exposition von Ruß bei Schornsteinfegern. Bereits 1775 wurde Ruß als Ursache für Hodenkrebs erkannt (Pott 1775), was schließlich 1840 zum Verbot der Tätigkeit für Jungen führte (Waldron 1983). Vom Ende des 19. Jahrhunderts konnte bis heute der kausale Zusammenhang von inhalativen Kohle-, Teer- und Pechprodukten, insbesondere polizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) und Lungen- sowie Blasenkrebs etabliert werden (Decoufle 1982, Boffetta 1997). Ebenso wurde der Begriff der Asbestose erstmals 1927 von Cooke et al. verwandt und führte zu umfangreicher epidemiologischer Forschung hinsichtlich der Expositionsprävalenz und Karzinogenität, die nunmehr nachgewiesen ist (Merewether et Price 1930; Dreesen et al. 1938, Becklake 1991, Lee et Selikoff 1979, Steenland et Stayner 1997). So steht die vorliegende Bergarbeiterkohortenstudie in einer langen Tradition epidemiologischer Forschung zu Gefahrstoffen, die auch in dieser Arbeit von Belang sind (Ruß, PAH und mögliche Confounder wie Asbest oder Radon).

Die methodischen Herangehensweisen der Arbeitsepidemiologie umfassen Fall-Serien-Berichte, insbesondere bei seltenen und dramatischen Krankheitsmanifestationen (Krebsleiden; z.B. aromatische Amine und Blasenkrebs in einer Faschingfar-



benfabrik: Rehn 1895). Methodischer Standard sind historische Kohortenstudien, die durch wichtige Untersuchungen wie z.B. zu Asbestwirkungen oder dem Lungenkrebsrisiko bei Gas-Arbeitern von DOLL (1952, 1955) als Meilensteine in der Mitte des 20. Jahrhunderts etabliert wurden. Um kostensparende Möglichkeiten zur Expositions-Wirkungsbeziehung einzusetzen, wurde zusätzlich das Fall-Kontroll-Design entwickelt, was bei Arbeitsepidemiologen insbesondere als in Kohorten eingebettete Studien Anwendung findet (Checkoway et Demers 1994). Fall-Kontroll-Studien erlauben eine detaillierter Erhebung bei viel weniger Personen. Sie sind damit ggf. effizienter als Kohortenstudien, haben aber eine größere Anfälligkeit gegenüber Selektionsverzerrungen, was die Repräsentativität in Frage stellen kann. Das Querschnitt-Design als auch longitudinale Studien mit Messwiederholungen werden v.a. bei Untersuchungen zur Krankheitssymptomatik und Einschränkung physiologischer Funktionen eingesetzt.

Ein weiterer Ansatz zur Erfassung der arbeitsbedingten Krankheitslast („disease burden“) sind die betriebliche oder bevölkerungsweite Gesundheitsberichterstattung, wobei die Berufserfassung in die üblichen Vitalstatistiken integriert ist, wie dies z.B. in Skandinavien oder England der Fall ist. Auch geben tier- und zellkulturexperimentelle Ergebnisse, z.B. in der Toxikologie, Anlass zur ätiologischen Frage, ob dies beim Menschen – dann in epidemiologischer Arbeit – auch zu finden ist. Oft sind Arbeitsplatzkonzentrationen von bestimmten Gefahrstoffen höher als Expositionen in der Allgemeinbevölkerung, so dass Arbeitskohorten dann bevorzugte Untersuchungspopulationen darstellen (Ausnahme: Wasserkontaminationen und lokalisierte hohe Industrieemissionen). Darüber hinaus lassen sich Arbeitsexpositionen oftmals genauer schätzen. Soweit dann die Expositionsmessung adäquat ist, ist der nächste logische Schritt die quantitative Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung, woraus arbeitsplatz- und umweltbezogene Grenzwerte festgelegt werden können, was auch in dieser Studie geprüft soll (Checkoway et al. 2004).

So kann man epidemiologische Arbeit einteilen in hypothesengenerierend (z.B. Zeitreihen, Fallberichte, Surveys/Querschnittsdesigns) und hypothesentestend (Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mit genauer qualitativer und möglichst auch quantitativer Erfassung der Exposition, so dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung beschrieben wer-

den kann). Diese Einteilung sollte aber nicht zu rigide gehandhabt werden, da es sich in der Berufsepidemiologie um beobachtende und nicht experimentelle Forschung handelt, weil letzteres aus ethischen Überlegungen nicht möglich ist, so dass ein randomisiertes, kontrolliertes Design mit seinem höchsten Kausalitätsniveau in der Ätiologieforschung keine Anwendung findet. In randomisierten Studien werden Exposition und Population in der Weise ausgewählt und durch Zufallsverteilung der Personen in den Vergleichsgruppen so kontrolliert, dass der Einfluss von anderen Faktoren, die nicht Untersuchungsgegenstand sind, möglichst ausgeschlossen werden kann. Dieser Technik kann sich ein/e beobachtende/r Epidemiologe/in im Gegensatz zur klinisch-therapeutischen oder bevölkerungsbezogenen Interventions-Epidemiologie nicht bedienen. Dennoch gibt es qualitative Unterschiede in der Expositions- und Krankheitserfassung, wobei dem Kohortendesign und die Möglichkeit einer genauen Dosis-Wirkungs-Beschreibung höchstes Kausalitätsniveau zukommt als Beweis für oder gegen eine bestimmte Assoziation (Checkoway et al. 2004). So ist eine gründliche Diskussion potentieller nicht-kontrollierter Confounder, also weiterer Einflussgrößen in der beobachtenden Epidemiologie essentiell.

Nach der simplen Feststellung, ob überhaupt ein Gefahrstoff existiert, folgt erst die quantitative Erfassung und Risikobewertung. Damit können Extrapolationen auf große Populationen verbunden sein, wie z.B. in einer Arbeit von Wichman (2004) anhand des Präventionspotentials beim flächendeckenden Einsatz von Dieselpartikelfiltern für die bundesdeutsche Bevölkerung demonstriert wird („health impact“). Häufig werden nur relativ kleine Risiken entdeckt, was oftmals in ungenauer, grober Expositionserfassung und unzureichender Confounderkontrolle begründet ist. Die Wiederholbarkeit und Konsistenz in weiteren epidemiologischen Studien sowie toxikologischen Erkenntnissen ist dabei unerlässlich. Gerade die Konsistenz von Ergebnissen, die bei beobachtenden Studien immer in Bezug auf Zeit, Ort und demographischer Charakteristika der Untersuchungspopulationen variable ist, kann einen aussagekräftigen, empirischen Beweis kausaler Hypothesen darstellen. (Checkoway et al. 2004).

## 1.2 Vorkommen von Dieselmotoremissionen (DME) und deren gesundheitliche Gefahren für die Bevölkerung

### 1.2.1 Vorkommen und Zusammensetzung von DME

Dieselmotoren spielen im weltweiten Transport und der industriellen Infrastruktur eine bedeutende Rolle, was die Bedeutung des „klassischen“ Arbeitsschutzes auch hierzulande unterstreicht. Allein in den USA sind 1.35 Mio. Arbeiter beruflichen DME ausgesetzt (Frumkin et Thun 2001). Dieselmotoremissionen (DME) stellen ubiquitäre Umweltbelastungen in der Luft dar, die nicht nur für bestimmte Berufsgruppen mit besonders hohen Belastungen wie bei Gruben- und Tunnelarbeitern oder Berufsfahrern im Transportgewerbe relevant sind, sondern auch für die Allgemeinbevölkerung Gefahren darstellen. So liegt die Hintergrundkonzentration von Dieselpartikeln – vornehmlich durch Straßenverkehr verursacht – in städtischen Regionen etwa doppelt so hoch wie in ländlichen (Lambrecht et al. 1999).

Bei der Untersuchung der Auswirkungen von Kraftfahrzeugabgasen auf die menschliche Gesundheit steht die Diskussion über die Toxizität von Rußpartikeln aus Dieselmotorabgasen im Mittelpunkt des Interesses. Dabei hat sich in der Vergangenheit die wissenschaftliche Kontroverse von der speziellen Betrachtung der Kanzerogenität von Dieselrußpartikeln hin zur gesundheitlichen Bedeutung verschiedener partikulärer Feinstäube verschoben. Die Dieselrußproblematik ist damit in die Feinstaubproblematik eingebettet (Herr 2002). Demnach sind der Gesamtschwebstaub (Total Suspended Particulates:  $<15$  bzw.  $<35$   $\mu\text{m}$ ), Grobe Partikel (coarse particles:  $2,5$ - $100$   $\mu\text{m}$ ), inhalierbarer/thoraxgängiger Schwebstaub ( $<10\mu\text{m}$ :  $\text{PM}_{10}$ ), lungengängiger/alveolengängiger Schweb-/Feinstaub ( $<2,5$   $\mu\text{m}$ :  $\text{PM}_{2,5}$ ) und ultrafeine Partikel ( $<0,1$   $\mu\text{m}$ ) voneinander zu unterscheiden (DIN EN 481 1993; WICHMANN, 2004). In Bezug auf gesundheitliche Risiken stehen  $\text{PM}_{2,5}$ -Partikel im Vordergrund (WHO, 2003). Diese Partikel setzen sich aus einem unlöslichen Kohlenstoffkern (Rußteilchen) und adsorbierten Sulfaten, Nitraten und organischen Komponenten (u.a. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe: PAH) zusammen. Es handelt sich um 75 % (33-90 %) elementaren Kohlenstoff (EC, elemental carbon: Ruß), 19 % (4-49 %) organischen Kohlenstoff (OC, organic carbon), 1 % Sulfate/Nitrate, 2 % Metalle/Elemente

und 3 % anderes (Health Effects Institute, 2003). Wie und ob nun die Partikel selbst (overload) oder die adsorbierten organischen oder Gas-Komponenten zum Mechanismus der Mutagenität und Kanzerogenese maßgeblich beitragen, befindet sich noch in wissenschaftlicher Diskussion (HEI 2003, Singh et al. 2004, DeMarini et al. 2004).

Repräsentative TC-Feinstaub-Konzentrationen (total carbon: EC und OC) belaufen sich im Kalibergbau unter Tage auf 0.12 bis 0.39 mg/m<sup>3</sup> (Säverin et al. 1998, 1999). Die Luftgrenzwerte in der Gefahrstoffverordnung liegen nach den technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 900, TRGS 554 „Dieselmotoremissionen“ 2004) im Nichtkohlebergbau und für Bauarbeiten unter Tage (Tunnelarbeit) derzeit bei 0,3 mg/m<sup>3</sup> EC bezogen auf die alveolengängige Fraktion entsprechend dem Messverfahren des Gesamtkohlenstoffs im Feinstaub, und bei 0,1 mg/m<sup>3</sup> für andere Arbeitsplätze.

Demgegenüber ist bei der allgemeinen Luftbelastung der Bundesrepublik von einer mittleren PM<sub>10</sub>-Belastung von 25 µg/m<sup>3</sup> und PM<sub>2,5</sub>-Konzentration über 15µg/m<sup>3</sup> auszugehen, wovon sich ca. 3 µg/m<sup>3</sup> auf Dieselabgase zurückführen lassen (Wichmann et al. 2004, Arbeitsgruppe „Wirkung von Feinstaub auf die menschliche Gesundheit“ der Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN 2003, Lambrecht 1999). Für Deutschland schätzt der Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI 2001), dass der Straßenverkehr insgesamt ca. 45-65 % der in Verkehrsnähe auftretenden PM<sub>10</sub>-Spitzenbelastungen verursacht. Der Massenanteil der PM<sub>2,5</sub>-Fraktion beträgt vermutlich in Innenstädten zwei Drittel der PM<sub>10</sub>-Fraktion und wird vorsichtig auf 22 µg/m<sup>3</sup> geschätzt (Umweltbundesamt/UBA, 1997; Herr 2002). Die konkreten Messungen beziehen sich in Deutschland lediglich auf die PM<sub>10</sub>-Fraktion. Andere anthropogene Quellen für Partikelbelastungen sind neben dem Verkehr Industrieemissionen sowie Kraft- und Heizwerke, Müllverbrennungen, Gewerbebetriebe sowie Gas- und Ölheizungen (Peters 1998). Natürliche Emissionsquellen stellen der Vulkanismus, Winderosion, Staubaufwirbelungen, Verbrennung von Biomasse durch natürliche Ursachen sowie Sporen, Pollen und Pflanzenabrieb dar.

Die Public Health Relevanz des Themas wird auch dadurch unterstrichen, dass der Einsatz von Dieselmotoren steigt und damit DME Belastungen zunehmen, so dass die Gefahr von Gesundheitsschäden nicht absondern zunehmen werden (Zunahme des Güterverkehrs, Verlagerung dessen von der Schiene auf die Straße, Förderung von Dieselmotoren durch eine geringere Mineralölsteuer). So hat sich beispielsweise der Anteil an Diesel-PKW bei den Neuzulassungen in den vergangenen Jahren verdoppelt und liegt bei derzeit ca. 40 % (Umweltbundesamt 2003; Teufel et al. 2003).

### **1.2.2 Gesundheitsrisiken**

Insgesamt steht bei der Diskussion um Gesundheitsgefahren durch DME die Frage der Lungenkanzerogenität im Vordergrund. Hinzu kommen ein erhöhtes Sterberisiko für Herz-Kreislauf- und weitere Atemwegserkrankungen (Pope et al. 1995, 2002, Wichmann 2004). Es gibt aber auch Hinweise auf die Entstehung von Blasen-, Nieren-, Larynx-, Magen-, Pankreas-, Prostata-, Colon- und Rektumkrebs, multiple Myelome, lymphoide Leukämie, Hodgkin Erkrankung, Non-Hodgkin Lymphome, zerebrovaskulärer Erkrankungen, Arteriosklerose, Pneumonie, Influenza, Leberzirrhose, Emphyseme sowie Atemwegsirritationen und chronische Atemwegserkrankungen (Järholm et al. 2003, ELCI et al. 2003, Lee et al. 2003, Ulvestad 2003, 2000, Gluck et al. 2003, Zeegers et al. 2001, Baris et al. 2001, Nightingale et al. 2000, Boffetta et al. 2001a,b, McDuffie et al. 2002, International Agency for Research on Cancer 1989, Howe et al. 1983, Wong 1985, Boffetta et al. 1988, Garshick et al. 1987). In Bezug auf Kurzzeiteffekte sind insbesondere die Exazerbation von Asthma und allergischen Erkrankungen hervorzuheben (Duhme et al. 1996; Edwards et al. 1994, Nordenhäll et al. 2000, 2001, Salvi et al. 1999, van Vliet et al. 1997, Weiland et al. 1994, Wjst et al. 1993).

Die Literatur zur Kanzerogenität von Dieselemissionen wurde in verschiedenen Arbeiten vom US-amerikanischen Health Effects Institute (HEI) und der Environmental Protection Agency zusammengefasst (HEI Diesel Working Group 1995, California EPA 1998 und EPA 2002). Langzeittiersversuche bei Ratten, aber nicht bei Mäusen

und Hamstern, zeigen auf hohem Expositionsniveau (mehrere  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) die Entstehung von Lungentumoren (Mauderly et al. 1994; Heinrich et al. 1986, 1995).

Verschiedene Arbeitsmedizinisch-epidmiologische Studien finden einen moderaten Zusammenhang zwischen DME Exposition und Lungenkrebs (Cohen et Higgins 1995). Dabei sind v.a. die mangelnde Confounder-Kontrolle und unpräzise Expositionsmessung zu bemängeln. Letzteres begründet eine derzeit lebhaft geführte Diskussion, inwieweit sich die vorliegenden Studien zur quantitativen Risiko-Abschätzung eignen (QRA: Quantitative Risk Assessment; HEI 2003). Die aktuelle Bewertung der EPA kommt zu dem Schluss, dass DME für den Menschen „wahrscheinlich“ karzinogen wirkt („likely to be carcinogenic by inhalation“: EPA, 2002), aber die vorliegenden Expositions-Wirkungs-Daten zu unsicher sind, um einen definitiven quantitativen Schätzer des „Cancer Unit Risk“ festzulegen. Unter Einbeziehung aller relevanten epidemiologischen Daten geben sie eine Spannweite von 0.1 bis 10 zusätzliche Todesfälle (excess deaths) pro 10.000 Einwohner und pro  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Diesel-Partikel als Lebenszeit-Exposition an. Eine ausführliche Darstellung des spezifischen Wissensstandes zum Zusammenhang von DME und Lungenkrebs sowie weiterer gesundheitsrelevanter und insbesondere arbeitsepidemiologischer Daten folgt im Kapitel Forschungsstand dieser Promotionsarbeit.

Die volkswirtschaftlichen Kosten durch Dieselrußemissionen des Verkehrs werden in der BRD allein für Lungenkrebs vorsichtig auf jährlich 2,3 Mrd. € (Teufel et al. 2003) geschätzt. Darin enthalten sind die Reproduktionskosten wie stationäre/ambulante Behandlung, Medikamente etc. und die Ressourcenausfallkosten durch Minderung der wirtschaftlichen Wertschöpfung aufgrund chronischer Gesundheitsschäden DME verursachter Lungenkarzinome. Der zugrunde liegende Unit-Risk-Wert bezieht sich auf eine Fall-Kontroll-Studie über US-LKW-Fahrer von Steenland et al. (1998).

## 1.3 Epidemiologie des Lungenkrebses

### 1.3.1 Zur Krankheitsentität Lungenkrebs

In der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2006) werden unter dem Begriff „Lungenkrebs“ Tracheal-, Bronchial- und Lungenkarzinome subsummiert, was der 9. Version der International Classification of Diseases (ICD) entspricht (ICD-9 162). Seit 1998 wird in der 10. Version der ICD nach Tracheal- (ICD-10 C33) sowie Bronchial- und Lungenkarzinom (C34) getrennt. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2007a) definiert das Lungenkarzinom als eine bösartige Tumorerkrankung der Lungen, die meist von der Bronchialschleimhaut ausgeht (Bronchialkarzinom). Nach Art des entarteten Gewebes werden verschiedene Hauptarten unterschieden: Dazu gehören die sehr schnell Tochtergeschwülste ausbildenden kleinzelligen Karzinome, die seltenen großzelligen Karzinome und die von der Schleimhaut oder dem Plattenepithel ausgehenden Karzinome. Entsprechend den therapeutischen Möglichkeiten wird v.a. die Einteilung in kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Karzinom vorgenommen. Zu den uncharakteristischen Beschwerden von Lungenkrebs im Frühstadium gehören Auswurf, chronischer Reizhusten, eventuell leichte Atembeschwerden. Sie entsprechen denen eines Bronchialkatarrhs und bei Rauchern, die mehr als 85 % der Erkrankten ausmachen, denen eines Raucherkatarrhs. Daher wird der Lungenkrebs oft zu spät erkannt. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu rapidem Gewichtsverlust, blutigem Auswurf, Atembeschwerden oder Fieber. Nach meist röntgenologischen oder computertomographischen Zufallsbefunden erfolgt eine sichere Diagnose durch eine Gewebeuntersuchung per Bronchoskopie (Endoskopie). Verursacher von Lungenkrebs sind eingeatmete krebserregende Stoffe (Inhalationskarzinogene) wie der im Tabakrauch enthaltene Teer, Asbeststäube, Arsen-, Chrom- und Nickelverbindungen als auch radioaktive Stoffe. Man vermutet zusätzlich eine genetische Disposition. Häufig handelt es sich auch um Lungenmetastasen anderer Krebsgeschwülste.

Je nach Art und Stadium des Tumors erfolgt die Behandlung durch eine Strahlen- oder Chemotherapie, seltener kann der Tumor operativ entfernt werden (25-30 % der Fälle). Für die Prognose ist neben der Unterscheidung des Tumortyps die genaue Lokalisation des Primärtumors ausschlaggebend. Ob ein thoraxchirurgischer Eingriff

möglich ist, hängt von der Beziehung des Tumors zu den Nachbarorganen ab. Die Lebensqualität ist weniger vom histologischen Typ als von Lokalisation und Ausbreitung abhängig. Der Sitz des Tumors in schmerzsensitiver Umgebung kann Beschwerden verursachen. Aber auch zentrale Verlegung der Atemwege oder große Rippenfellergüsse können zu subjektiv belastenden Symptomen wie Atemnot oder hormoneller Dysregulation führen. Hier ist es durch den Einsatz von lokalen Therapiemaßnahmen möglich, das Allgemeinbefinden des Patienten erheblich zu verbessern. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit Lungenkrebs ist für beide Geschlechter ähnlich, mit etwa 12 % bei Männern und 14 % für Frauen. Damit gehört der Lungenkrebs zu den prognostisch ungünstigsten Krebsformen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2004, 2006).

### **1.3.2 Epidemiologie**

Nach den Angaben des Weltgesundheitsberichts (WHO 2004b) ist der Lungenkrebs die häufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen, und dies insbesondere bezogen auf die männliche Bevölkerung. Auch bei Frauen ist eine weltweite Zunahme zu verzeichnen. Jährlich versterben über 1 Millionen Menschen an dieser Krankheit. Für das Jahr 2002 sind 1243000 Todesfälle zu verzeichnen. In den USA ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache und dritthäufigste Todesursache überhaupt (Heron et Smith 2007).

Noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts als Rarität beschrieben, ist der Lungenkrebs in Deutschland bei Männern nunmehr die häufigste Todesursache 26,3% an allen Sterbefällen aufgrund bösartiger Erkrankungen (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2004, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006). Bei Frauen handelt es sich mit 10,4 % um die dritthäufigste Todesursache an Krebssterbefällen. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate lag im Jahre 2003 für Männer bei 57,2 Fälle/100000 Einwohnern, während bei Frauen 16,5/100000 ermittelt wurden. Die altersstandardisierte Lungenkrebssterblichkeit ist in Deutschland bei Frauen seit 1990 bis 2003 von 11,5 auf 16,35 Todesfälle pro 100 000 Einwohnerinnen gestiegen. Bei Männern ist sie dagegen von 71,9 auf 57,2 Todesfälle pro



100 000 Personen gefallen und folgt damit dem Trend der Neuerkrankungsraten (Robert Koch Institut 2007a).

Im internationalen Vergleich hat sich die Lungenkrebssterblichkeit bei Frauen dem EU-15-Durchschnitt angenähert, bei Männern liegt sie unter dem EU-Vergleichswert. Eine deutlich höhere Lungenkrebssterblichkeit findet sich bei Frauen in Großbritannien und den Niederlanden (siehe Abbildung 1.2.21). Die höchste Lungenkrebssterblichkeit hatten im Jahr 2001 dänische Frauen und niederländische Männer (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006).

Der Lungenkrebs ist in Deutschland das dritthäufigste Krebsleiden. Im Jahr 2002 erkrankten etwa 32 550 Männer an Lungenkrebs, das sind knapp 15 Prozent aller Krebserkrankungen beim männlichen Geschlecht, die mehr als ein Viertel aller Krebstodesfälle bei Männern verursachen. Bei den Frauen macht der Lungenkrebs mit jährlich rund 12 450 Neuerkrankungen derzeit nur sechs Prozent aller bösartigen Tumoren aus und verursacht etwa sechs Prozent der Krebstodesfälle. Das mittlere Erkrankungsalter bei Lungenkrebs liegt für Männer und Frauen bei 68 Jahren und ist damit nahe am durchschnittlichen Krebserkrankungsalter (Männer 68,5, Frauen 69 Jahre, (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006). Die altersstandardisierte Inzidenzrate für Männer beläuft im Jahr 2002 sich auf 66.8 Fälle pro 100000 Einwohner, die sich bei Frauen in 21.0 Fällen pro 100000 ausdrückt (Robert Koch Institut 2007b).

Im europäischen Vergleich ist die Inzidenz für Lungenkrebs in Deutschland für beide Geschlechter im mittleren Bereich einzuordnen. Die höchsten Raten findet man für Männer in Belgien, den Niederlanden und Italien, für Frauen in Dänemark, Großbritannien und Irland. Die niedrigste Inzidenz wird für Männer in Schweden und Portugal ermittelt, für Frauen in Spanien und Portugal.

Für Lungenkrebs ist der Hauptrisikofaktor seit langem bekannt. Bei Männern sind bis zu 90 %, bei Frauen bis zu 60 % auf das Rauchen zurückzuführen. (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2004). Dabei steigt das Erkrankungsrisiko mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, der Dauer des Rauchens sowie der Inhalationstiefe und der Teer- und Nikotinkonzentration. Einer der legendärsten epidemiologischen Kohortenstudien von Doll et Peto (2004) mit 34439

britischen Ärzten, die von 1951 bis 2001 verfolgt wurden, hat diese Zusammenhänge in einer neuerlichen Veröffentlichung dargelegt: Während jahrzehntelanges fortgesetztes Rauchen die altersspezifischen Mortalitätsraten verdreifacht, bedeutet die Aufgabe des Rauchens im Alters von 50 Jahren eine Halbierung des Risikos und die Aufgabe mit 30 bedeutet fast keine Erhöhung der Sterblichkeit.

Ein erhöhtes Risiko liegt auch beim Passivrauchen vor. Ein vergleichsweise geringerer, aber dennoch bedeutender Teil aller Lungenkrebsfälle wird auf berufliche Expositionen gegenüber verschiedenen kanzerogenen Stoffen zurückgeführt (Asbest, Arsen, Chrom, Nickel, PAH). Auch Dioxin, Dieselruß und künstliche Mineralfasern sind unter Verdacht. Demnach ist fast jeder 10. Lungenkrebsfall arbeitsbedingt (Nowak 2003). Die genannten Schadstoffe kommen auch in geringerer Konzentration in der Außenluft vor, so dass im Gesundheitsbericht für Deutschland (Statistisches Bundesamt 1998) jährlich 5-10 Lungenkrebsfälle pro 100000 Einwohner geschätzt werden. Ob Dieselruß als sehr ubiquitärer Schadstoff mit steigender Umweltbelastung durch Zunahme des Einsatzes von Dieselmotoren tatsächlich kanzerogen wirkt, bleibt darin ebenfalls offen. Synergistische Effekte von Schadstoffen und Rauchen sind nachgewiesen (wie z.B. Asbest und Rauchen in Bezug auf Lungenkrebs). Entsprechend soll auch in dieser Dissertation der Frage nach möglichen Interaktionen von Dieselruß und Rauchen nachgegangen werden.

Radonbelastungen in Wohnhäusern, die radioaktive Strahlung freisetzen, stellen ebenso ein Risiko dar (v.a. in der Eifel, im Bayrischen Wald und Erzgebirge).

Die weltweiten Unterschiede in der Lungenkrebsmortalität lassen sich allerdings nicht nur durch unterschiedliche Rauchgewohnheiten erklären. So ist trotz gleichen Tabakkonsums die Lungenkrebsmortalität bei Männern in Japan sehr viel niedriger als in den westlichen Industrieländern. Als Gesundheitsindikatoren, die vor Lungenkrebs schützen, gelten einer hoher Obst- und Gemüseverzehr.

In Deutschland wurde die höchste Inzidenz bei Männern Mitte der 70er bis Ende der 80er Jahre erreicht. Seitdem ist ein rückläufiger Trend erkennbar. Bei den Frauen steigt dagegen die Inzidenz weiterhin kontinuierlich an. Die unterschiedliche Trendentwicklung wird auf veränderte Rauchgewohnheiten bei Frauen und Männern zurückgeführt. Allein die direkten Krankheitskosten des Lungenkarzinoms werden für

2004 auf rund 1,4 Mrd. Euro geschätzt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2007b).

Aufgrund der insgesamt guten Kenntnislage zu den Risikofaktoren könnten bei keiner anderen bösartigen Erkrankung mehr Todesfälle durch wirksame (Rauch-) Prävention vermieden werden. Bei Männern kann man zwar erste Ansätze erkennen, großflächige Auswirkungen sind jedoch wegen der langen Latenzzeit (ca. 10-20 Jahre) in naher Zukunft nicht zu erwarten.

## **1.4 Die vorliegende Kohortenstudie: Hintergrund für eine weitere, zweite Follow-Up-Untersuchung in der Bergbau-Industrie**

1995 wurde mit der vorliegenden epidemiologischen Kohortenstudie an der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) der Zusammenhang zwischen Lungenkrebsmortalität und der langjährigen Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen untersucht (Säverin et al. 1999, 1998). Die von 1970 bis 1994 beobachtete historische Kohorte bestand aus 6079 ursprünglich erfassten Kalibergleuten, wobei 5981 Personen das Einschlusskriterium mindestens einjähriger Betriebszugehörigkeit erfüllten. Dabei stellte sich eine – wenn auch nicht signifikante – Risikoerhöhung mit dem relativen Risiko (RR) von 2.2 und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) über 0.8-6.0 aufgrund von Dieselemissionen heraus, was sich auf den internen Vergleich zweier unterschiedlich exponierter Teilpopulationen bezog (hohe versus niedrige DME Belastung). Mit Hilfe der Cox-Regression wurde für eine zwanzigjährige Tätigkeit an Arbeitsplätzen mit der höchsten Belastung im Vergleich zu einer nationalen Referenz-population das RR für Lungenkrebs von 1.7 (95%-KI=0.5-5.8) berechnet, was sich beim internen Vergleich der gegensätzlich exponierten Subkohorten auf 2.7 (95%-KI=0.5-14.2) beläuft. Da es sich um eine dynamische Kohorte handelte, war für viele Personen der Beobachtungszeitraum zu gering, um eindeutige Aussagen treffen zu können. Gemäß Powerkalkulationen kann erst zu einem späteren Zeitpunkt ein signifikantes Studienergebnis erwartet werden, so dass in einer zweiten Follow-Up-Untersuchung die weitere Erfassung der Sterblichkeit bis

Herbst 2001 erfolgt. Darüber hinaus sind für 3087 Personen der Kohorte Validierungsdaten zur kumulativen Exposition, zum Rauchverhalten und der beruflichen Vorbelastung (auch außerhalb des Kalibergbaus) vorhanden, die zwischen 1995-2001 erhoben wurden. Diese Validierungsstudie ist erst teilweise ausgewertet und steht im zweiten Follow-Up zur Datenüberprüfung bzgl. Richtung und Ausmaß systematischer Verzerrungen komplett zur Verfügung. Damit wird die Expositionsbewertung nochmals deutlich präzisiert.

Im Vergleich zu den international bislang vorliegenden Arbeiten, zeichnet sich diese Studie vor allem durch die genaue Expositionsbestimmung, Confounderkontrolle (Rauchen, Co-Kanzerogene wie z. B. Radon) und die Berücksichtigung der für Krebserkrankungen wichtigen, ausreichend langen Latenzzeit aus. Schließlich ist auch der Kohortenansatz mit dem in der arbeitsepidemiologisch-ätiologischen Forschung höchsten Kausalitätsniveau besonders hervorzuheben, welcher aufgrund des damit verbundenen Aufwands seltener vorzufinden ist. Trotz hoher beruflicher DME Belastung existieren nur wenige, biasanfällige Studien im Bergbau (Waxweiler et al. 1973, Chau et al. 1993).

Um eine Vorstellung der Belastung durch Deselemissionen im Kalibergbau zu bekommen, sind folgende Eckdaten nach einer persönlichen Werksbesichtigung anzuführen: Entsprechend den Informationen der zuständigen Werksleitung vor Ort (Juni 2004) liegt der Verbrauch von Diesel der noch aktiven Kaligrube Zielitz (bei Magdeburg), einer der weltweit größten Kaligruben nach Kanada und Rußland, bei 16.000 Litern täglich, um pro Tag 42.000 Tonnen Rohsalz abzubauen. Dies entspricht einer Fahrleistung von ca. 252.000 km täglich. Dabei handelt es sich um einen ca. 700 m tiefliegenden Untertageabbau mit einer Fläche vergleichbar der Stadt Magdeburg, in der ca. 950 Mitarbeiter im 3-Schicht-System tätig sind (K&S Gruppe 2004).

Die Bedeutung des Kalibergbaus geht auf den Chemiker Justus Liebig im Jahre 1840 zurück, der für die Landwirtschaft der Folgezeit feststellte, dass die Ernährung der Pflanzen nicht auf dem Humus, sondern auf bestimmten mineralischen Stoffen im Boden basiert (Lukas 2002). Demnach gehört Kalium neben Stickstoff und Phosphorsäure zu den Hauptnährstoffen der Pflanzen, mit denen der Boden ausreichend versorgt sein muss, um gute Erträge hervorbringen zu können. Kalium steuert le-

benswichtige Stoffwechselfvorgänge der Pflanzen und ist maßgeblich am Auf- und Umbau der organischen Substanz beteiligt. Auch der Wasserhaushalt wird vom Kalium reguliert. Schließlich trägt es zur Festigung des Zellgewebes und zur Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegen Schädlinge bei. Kalium, als Düngemittel Kali genannt, kommt in Salzmineralen vor und wird bergmännisch gewonnen. In Deutschland enthalten die abgebauten Kalisalze vielfach auch Magnesium und Schwefel. Der Nährstoff Magnesium, ebenfalls wichtig für die gesunde Entwicklung von Boden, Pflanze, Tier und Mensch, ist in vielen Kali-Einzeldüngern enthalten und macht sie besonders wertvoll. Magnesium ist Bestandteil des für die Assimilation der Kohlensäure zur Stärke unerlässlichen Chlorophylls. Es ist ferner für den Phosphathaushalt der Pflanzen von großer Bedeutung. Da es auch an der Zersetzung der organischen Substanz im Boden beteiligt ist, wirkt es verbessernd auf die Bodenstruktur. 95 % der Kaliprodukte werden als Düngemittel verwendet. Der Rest dient industriellen Zwecken, v.a. der chemischen Industrie (Lukas 2002). Wichtige Salzlagerstätten finden sich in verschiedenen Teilgebieten Deutschlands. Kalisalz wird in Tiefen bis zu 1000 m in mehreren Revieren in Hessen, Thüringen, Sachsen-Anhalt und Niedersachsen abgebaut (Lange et Reiss 2004).

Die wirtschaftliche Bedeutung der Kalisalzproduktion zeigt sich auch an der Zahl von weltweit 20 Mio. t  $K_2O$  allein für das Jahr 1993. Mit bauwürdigen geologischen Vorräten von 400-800 Mio. t  $K_2O$  und einer derzeitigen Abbau-Kapazität von 3,5 Mio. t jährlich stehen Lagerstätten für eine langanhaltende Zukunft in Mitteleuropa zur Verfügung. Seit 1861 bis 1993 wurden allein in Deutschland 252 Mio. t  $K_2O$  produziert, was damit international den Spitzenplatz einnimmt (28 % von insgesamt 889 t  $K_2O$  weltweit). Die BRD steht mit ihrer jährlichen Abbaurate weltweit nunmehr an dritter Stelle hinter Kanada (6,8 Mio. t) und Russland (GUS, 4,7 Mio. t), gefolgt von den USA (1,5 Mio. t) und Frankreich (0,9 Mio. t), während in Frankreich und den USA die Vorräte bald erschöpft sein werden (Lukas 2002).

Gleichwohl der Bergbau in Deutschland im internationalen Vergleich ein insgesamt rückläufiger Industriezweig ist, sind immer noch 41721 Personen (2002) nach Angaben des Instituts für Arbeitsmarkt- und Sozialforschung (2005) in dieser Branche beschäftigt. Und der Kalibergbau hat sogar Zukunft (Lukas 2002). Allein das Bergbau-

unternehmen Kali und Salz (K&S Gruppe 2004) verzeichnete im Jahre 2003 einen Umsatz von 2,3 Mrd. €.

Während es sich in der deutschen Bevölkerung bei Bergarbeitern um eine relativ kleine Berufsgruppe handelt, hat sie in Bergbauländern wie Südafrika, Kanada oder Russland weitaus größerer Bedeutung. Allein in den USA finden sich 265 aktive Minen (Frumkin et Thun 2001).

## **1.5 Zusammenfassende Bewertung der Public Health**

### **Relevanz: Anwendungsbezug und Präventionspotential**

Wie in der angloamerikanischen Tradition von Public Health handelt es sich um eine sehr anwendungsorientierte Studie mit unmittelbarem Bezug zur aktuellen Gesundheits- bzw. umweltpolitischen Diskussion.

Epidemiologische Studien zu DME zeigen im Sinne von Langzeiteffekten in Gegenden mit erhöhter Feinstaubbelastung durch  $PM_{2,5}$  ein erhöhtes Sterberisiko für Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen sowie Lungenkrebs. Hier ist u.a. die umwelt-epidemiologische Studie der American Cancer Society von Pope et al. (1995, 2002) anzuführen, worin 550.000 Erwachsene in 154 Städten in einem Zeitraum von 16 Jahren untersucht wurden. Auf Grundlage deren Effektschätzung (für Lungenkrebs RR 1.14, 95%-KI=1.04-1.23 und für kardiopulmonale Mortalität RR 1.09, 95%-KI=1.03-1.16) berechnet Wichmann (2004) für Deutschland eine Reduzierung von 10000-19000 Todesfällen pro Jahr beim Einsatz von Partikelfiltern, wobei das Minderungspotential bei  $3\mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{2,5}$  liegt. Dabei betreffen 1100-2200 Todesfälle Personen mit Lungenkrebs. Nach Lambrecht et al. (1999) ist davon auszugehen, dass das reale Einsparpotential bei der Partikelkonzentration (Ruß) durch Partikelfilter um 92-95 % liegt.

Aufgrund des überaus häufigen Vorkommens von Dieselbelastungen und empirischer – wenn auch lückenhafter – Hinweise auf zahlreiche gesundheitliche Gefahren besonders belasteter Berufsgruppen und der Allgemeinbevölkerung, ist dieses Thema von Public Health Relevanz. Diese Studie steht im Kontext mit der aktuellen

umweltpolitische Diskussion um die verbindliche Einführung von Dieselpartikelfiltern und leistet einen Beitrag zur rationalen gesundheits- und umweltpolitischen Entscheidungsfindung.

Partikelfilter sollen ab 2005 steuerlich begünstigt werden. Und ab 2010 soll die insgesamt deutlich geringere EURO V Abgasnorm verbindlich sein (BMU 2004). Erfreulicherweise zeigt eine aktuelle Forsa-Umfrage (Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH, 2004) auch weite Akzeptanz dieser Zielsetzung in der Bevölkerung, was die Umsetzung des Präventionspotentials maßgeblich unterstützt. So ist die Umweltverträglichkeit und niedriger Treibstoffverbrauch eines Fahrzeugs für Autokäufer in Deutschland wichtiger als ein niedriger Anschaffungspreis oder die Motorleistung. Die große Mehrheit der Autofahrer wünscht v.a. saubere Dieselfahrzeuge und ist dafür zum Wechsel der Automarke bereit. Außerdem geben Dieselfilter für die Autoindustrie einen wichtigen Impuls staatlicher Konjunkturpolitik, der durch Stärkung eines neuen Zulieferermarktes und Belebung des Automarktes insgesamt einen wirtschaftlichen Nutzen bedeutet (Dudenhöffer 2003).

Während einige Autoren von der sicheren Verursachung von DME bzgl. Lungenkrebs als einer der bedeutendsten Krebserkrankungen sowie weiterer Gesundheitsrisiken ausgehen und das Präventionspotential quantifizieren (vermeidbare Todesfälle aufgrund von DME: Wichmann et al. 2004; Kosten: Umwelt-Prognose-Institut/ Teufel et al. 2003), sind andere internationale wissenschaftliche Einrichtungen bislang zurückhaltender (HEI, DFG, IARC) und sprechen von der „Wahrscheinlichkeit“ eines Zusammenhangs.

Der epidemiologische Nachweis eines zwischen DME Exposition und Krebsentstehung beim Menschen ist trotz großen heuristischen Aufwands bislang noch lückenhaft. Nach aktueller Gefahrstoffverordnung (TRGS 905) entsprechend der europäischen EG Richtlinie RL 67/548/EWG sind DME als krebserzeugend eingestuft. Die MAK-Kommission der deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG 1999, 2003) und die International Agency for Research on Cancer (IARC 1989) halten ein kanzerogenes Risiko im Tierversuch für gegeben. Deshalb werden DME in der MAK-Liste als Kategorie 2 eingestuft, d.h. als Stoffe, die für den Menschen als krebserzeugend anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse im Tierversuch davon

auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Derzeit wird diese Einstufung anhand der neu hinzugekommenen Daten überprüft (IARC, DFG). Für die höchste Stufe K1, d.h. für Stoffe, die „für den Menschen bekanntermaßen krebserzeugend wirken“, ist der dazu erforderliche eindeutige epidemiologische Nachweis noch zu erbringen, wozu die aktuelle Studie einen Beitrag leisten soll, um dem fundamentalen Public Health Gedanken der Primärprävention gerecht zu werden. So sind konkrete Rückfragen von Seiten des IARC zur erneuten Erstellung einer Monographie über die Wirkung von Dieselemissionen unter Berücksichtigung der vorliegenden Studie und einer Kohortenstudie am US-amerikanischen National Institute of Occupational Health (NIOSH) erfolgt, was deren internationale Bedeutung unterstreicht.

Dass in der Zwischenzeit seit dem ersten Follow-Up eine Reihe weiterer Arbeiten hinzugekommen sind, die im Kapitel Forschungsstand einer detaillierten Betrachtung unterzogen werden, ist ein sozusagen methodenimmanentes Phänomen von Kohortenstudien, durch deren Aufwand im Vergleich zu Querschnitts- und Fall-Kontroll-Designs es weitaus mehr Zeit bis zur Ergebnisgenerierung bedarf, die dafür aber verlässlicher sind. Wie oben ausgeführt, ist jedoch gerade das Vorliegen verschiedener Studien an unterschiedlichen Populationen für einen gesicherten Erkenntnisgewinn in der Epidemiologie unerlässlich. Von ganz besonderem Interesse ist dabei die vorgenannte historische Kohorte mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang von Lungenkrebsmortalität und DME bei Nicht-Metall-Bergarbeitern von Attfield (2004) am NIOSH, deren erste Auswertung zeitgleich mit der hier vorliegenden Arbeit stattfindet. Nach persönlicher Kontaktaufnahme und Durchsicht des Studienprotokolls zeichnet sich diese parallele Kohorte mit ca. 8000 Teilnehmern ähnlich der Kohortenstudie der BAuA durch sehr genaue Quantifizierung der Exposition und durch adäquate Confounderkontrolle aus. Genau diese präzise Herangehensweise bildet wesentliche Argumentationsgrundlage für ein zweites Follow-Up der vorliegenden Arbeit, was es im folgenden Methodenteil zu erläutern gilt. Durch die Quantifizierung der Exposition und entsprechender Berechnungsmöglichkeiten einer Dosis-Wirkungsbeziehung kann ein wichtiger Beitrag zur arbeitsplatzbezogenen Grenzwertdiskussion geleistet werden.



## 2. Forschungsstand

Inhalt	Seite
Einführung	34
2.1. Ziel der systematischen Literaturübersicht	34
2.2. Methodisches Vorgehen	36
2.3. Ergebnisse der Studienbewertung	38
2.3.1 Kohortenstudien	38
2.3.2 Zusammenfassung Kohortenstudien	58
2.3.3 Fall-Kontroll-Studien	60
2.3.4 Zusammenfassung Fall-Kontroll-Studien	76
2.3.5 Systematische Reviews	78
2.3.6 Laufende Studien	80
2.4. Diskussion und Schlussfolgerung	80

# Einführung

So weit wie eine umfassende Einordnung des Dissertationsthemas in die Gesundheitswissenschaften/Public Health im vorangehenden Kapitel erfolgte, so fokussiert wird dieses Kapitel Forschungsstand erarbeitet, um evidenzbasierte Aussagen zur epidemiologischen Datenlage bzgl. des Zusammenhangs von Dieselmotoremissionen (DME) und Krebserkrankungen zu treffen. Ziel ist, genau die wissenschaftlichen Lücken darzustellen, an der die Forschungsfrage der Promotion anknüpft. Dabei steht der Lungenkrebs im Vordergrund. Es wird ein systematisches Review (SR) zur beruflichen DME-Belastung und Krebserkrankungen vorgestellt. Zunächst wird die spezifische Frage des systematischen Reviews begründet. Sodann erfolgt die Beschreibung der Methodik des SR in Bezug auf Literatursuche, Selektionskriterien und Qualitätsbewertung der gefundenen Studien, um dann die Vorzüge und Limitierungen der einzelnen Studien darzustellen. Dies wird mit den daraus resultierenden Schlussfolgerungen und Aufgaben für zukünftige Forschung abgerundet.

Damit folgt ein sehr methodisch-technisch orientiertes Kapitel zum Forschungsstand. Die Fokussierung auf die Studienqualität gemessen an den immer gleichen Standards ist nüchtern und zuweilen langatmig, stellt aber zur Abbildung empirischer Evidenz ein unerlässliches, mühsames Handwerkzeug der Epidemiologie dar. (Stroup et al. 2000; Egger et al. 1998, 2002, Dickersin 2002, NHS Appraisal Tools 2007). Das Vorgehen entspricht der letzten Bewertung durch die US-amerikanische Environmental Protection Agency zum Zusammenhang von DME und Lungenkrebs (EPA 2002) und schreibt diese fort.

## 2.1 Hintergrund und Ziel der systematischen Literaturübersicht

Wie bereits im Kapitel Public Health Relevanz/Hintergrund dargestellt, werden verschiedene Gesundheitsrisiken im Zusammenhang mit DME-Belastungen diskutiert – insbesondere Lungenkrebs. Auf der Grundlage umweltepidemiologischer Arbeiten zeigt sich in Großstädten neben einer erhöhten Lungenkrebssterblichkeit auch eine erhöhte Herz-Kreislauf-Mortalität (Dockery et al. 1993, Pope et al. 1995, 2002), die

auf Feinstaubbelastungen zurückgeführt werden. Dabei sind besonders Personen mit vorbestehenden Atemwegs- und Herz-Kreislaufkrankungen betroffen. In Bezug auf Kurzzeiteffekte von Partikelbelastungen sind die Exazerbation von Asthma und allergischen Erkrankungen zu nennen (HEI 2003). Als Wirkmechanismen zur Kanzerogenität werden verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen. In Frage kommen direkte mutagene und genotoxische Effekte der organischen Komponenten des Partikels wie auch indirekte DNA-Schäden über die Produktion von „reactive oxygen species“ (ROC). Eine partikel-induzierte chronisch-entzündliche Reaktion, die oxidative DNA-Schäden durch gesteigerte Produktion von Zytokinen und ROC zur Folge hat und einen Anstieg der Zellproliferation verursacht, wäre auch denkbar (EPA 2002, HEI 2003). Darüber hinaus wäre ein möglicher Zusammenhang mit Blasenkrebs plausibel, da sich Metaboliten von PAH (polychlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe) als Bestandteil von DME im Urin konzentrieren und mit dem Urothel interagieren können. Aktuelle These zum Wirkmechanismus der kardiovaskulären Toxizität ist die Annahme, dass Partikel – insbesondere der elementare Kohlenstoff – einen reversiblen Anstieg der Gerinnung und entzündliche Prozesse hervorrufen, was in tierexperimentellen Arbeiten bestätigt werden konnte (Kappos et al. 2004). Ausgangslage für das Kapitel Forschungsstand dieser Dissertation ist das systematische Health Risk Assessment zu Dieselmotoremissionen (DME) der US-amerikanischen Environmental Protection Agency (EPA 2002). Darin wird sämtliche wissenschaftliche Literatur zur Wirkung von DME, von zell- und tierexperimentellen wie auch toxikologischen Arbeiten, über Expositionshäufigkeit, verschiedene Hypothesen möglicher kanzerogener und nicht-kanzerogener Gesundheitseffekte bis hin zur ausführlichen Evaluation epidemiologischer Evidenz vorgenommen. Die einfließende Literatur datiert bis Januar 2000. Es findet sich eine umfangreiche und nach transparenten Kriterien erstellte epidemiologische Bewertung zu lungenkanzerogenen Wirkungen von DME. Danach ist das Vorliegen einer Wirkungs-Beziehung wahrscheinlich. Es wird gezielt auf berufs-epidemiologische Arbeiten zurückgegriffen, da in umwelt-epidemiologischen Studien eine differenzierte Darstellung spezifischer Gesundheitseffekte durch Dieselemissionen nicht möglich ist. Wie im Kapitel Public Health Relevanz/Hintergrund dargestellt, geht es in umwelt-epidemiologischen Untersuchungen um Feinstaub, der sich u.a. aus DME und einer Vielzahl anderer anthropogener und natürlicher Emissionsquellen zusammensetzt. Im Durchschnitt beträgt der Anteil von DME 20%, welcher in städtischen Gebieten deutlich höher liegen kann. Da es in

dieser Arbeit um den Einfluss von DME auf Lungenkrebs und nicht um den aller möglicher anderer Emissionen geht, folgt das nachfolgende systematische Review dieser Logik. Außerdem finden sich im Vergleich zur Umwelt neben der Spezifität weitaus höhere DME-Belastungen in Arbeitswelt.

Um die umfassende epidemiologische Bewertung zur Lungenkanzerogenität der EPA zu aktualisieren, wurde eine systematische Übersichtarbeit für die Jahre von 2000 bis 2007 über die epidemiologische Literatur zum Zusammenhang von DME und Lungenkrebs erfasst und bewertet. Darin inbegriffen sind auch alle anderen Neubildungen, um den derzeitigen Diskussionsstand wiederzugeben.

## **2.2 Methodisches Vorgehen**

Das systematische Review orientierte sich an den Leitlinien zur Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten von beobachtenden Studien der MOOSE group (meta-analysis of observational studies in epidemiology) und wurde unter Berücksichtigung der EPA „guidelines for carcinogenic risk assessment“ zur Evaluation epidemiologischer Studien verfasst (Stroup et al. 2000, EPA 2003).

Die Literatursuche erfolgte über eine PubMed-Recherche für die Jahre von Anfang 2000 bis Juni 2007 mit folgenden Suchbegriffen: „diesel AND [cohort OR case-control OR case-referent OR systematic review OR mortality OR morbidity OR incidence]“. Darüber hinaus wurden Expertenkontakte zum US-amerikanischen National Institute of Occupational Health (NIOSH), Health Effects Institute (HEI) und der International Agency for Research on Cancer (IARC) aufgenommen. Alle Referenzlisten wurden auf weiterführende Literatur geprüft. Demnach wurden nur analytische Studien mit Kohorten- oder Fall-Kontroll-Ansatz sowie systematische Reviews berücksichtigt, um möglichst hohes Evidenzniveau zu erreichen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2001). Narrative Reviews wurden zwar prinzipiell ausgeschlossen, aber durchgesehen, um möglicherweise relevante Referenzen berücksichtigen zu können. Eingeschlossen wurden Artikel in englischer Sprache, gleichwohl bei der Suche auch für die Review-Frage möglicherweise relevante Abstracts in anderen Sprachen angeschaut wurden, um deren Referenzen zu berücksichtigen. Die Datenextraktion und Bewertung der Studienqualität erfolgte mittels der britischen

NHS „Appraisal Tools“ der „Learning und Development Public Health Resource Unit“ (2007, CASP: Critical Appraisal Skills Programme) und orientierte sich am TREND- (Transparent reporting of evaluations with nonrandomized designs, Des Jarlais et al. 2004) und STROBE-Statement (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology, von Elm et al. 2007). Bei den NHS Appraisal Tools handelt es sich um Checklisten zur Bewertung von Kohorten- und Fall-Kontrollstudien als auch systematischen Reviews, die für jede einzelne Studie eingesetzt wurden. Für Kohortenstudien wird darin die Rekrutierung (externe Validität), die Expositions- und Outcome-Erfassung (Missklassifikation), die Berücksichtigung von Confoundern sowie die Analysemethoden geprüft. Überdies wird darin der Beobachtungszeitraum zur ausreichenden Latenzzeitbestimmung, die Ergebnisse und ihre Konsistenz mit vorhandener Evidenz sowie ihre Public Health relevanten Anwendungsmöglichkeiten abgefragt. Für jede Studie wurden die Bradford Hill Kriterien geprüft. Wichtigstes bzw. unerlässliches Kriterium war dabei die temporale Beziehung der Exposition, die der Zielgrößen vorausgehen muss. Hinzu kommt die Konsistenz mit anderen Studien, Stärke der Assoziation, Dosis-Wirkungsbeziehung und biologische Plausibilität, Kohärenz mit Befunden aus anderen Disziplinen, Analogie der Substanzstrukturen zu anderen Stoffen und experimentelle Evidenz am Menschen. Letzteres ist allerdings nur selten für potentiell kanzerogene Stoffe verfügbar (EPA 2003, Checkoway 2004). Während in Kohortenstudien Confounding eines der wichtigsten Verzerrungsquellen darstellt, sind bei Fall-Kontroll-Studien Selektionsverzerrungen häufiger. Es wurde die Fall- und insbesondere Kontrollrekrutierung genau untersucht, um zu gewährleisten, dass die Kontrollen aus der gleichen Grundgesamtheit stammen wie die Kontrollen. Ergebnisprotokoll und die weiteren Bewertungskriterien waren der Erfassung der Kohortenstudien analog. Für systematische Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen waren eine präzise Fragestellung, transparente Literatursuche, und Benennung der Vorab-Kriterien zur Bewertung der gefundenen Literatur, wie auch eingehende Heterogenitätsprüfungen wichtig.

Berücksichtigt wurden alle Studien, die in einer redigierten Fachzeitschrift erschienen sind und/oder von einer staatlichen Gesundheitseinrichtung erstellt wurden. Umwelt-epidemiologische Arbeiten, die auf Feinstaub abzielen, wurden ausgeschlossen.

## 2.3 Ergebnisse der Studienbewertung

### 2.3.1 Kohortenstudien

Wie Tabelle 2.3.1a zu entnehmen ist, wurden insgesamt 16 Publikationen neueren Datums über sechs Kohortenstudien, einer Case-Cohort-Studie und einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie gefunden. Da die Populationen bei mehreren Publikationen zu einer Studie nicht unabhängig voneinander sind, gehen die Studien mit mehreren Populationen selbstverständlich nur einmal in die Bewertung für eine Krankheitsentität ein. Somit wird auch nur ein Kreuz (+) bei mehreren Publikationen der gleichen Studie für qualitativ hochwertige Studien vergeben. Die gestrichelten Linien in der Tabelle signalisieren, dass es sich um weitere Publikationen bzw. Re-Analysen der gleichen Studienpopulation handelt. Die Studien des EPA-Berichts sind zur Information angehängt (Tab. 2.3.1b).

In der historischen Kohorten-Studie von Garshick et al. (2004a) handelt es sich um ein erneutes Follow-Up von Garshick et al. aus dem Jahr 1988. Es geht es um die Überprüfung der konfirmatorischen Hypothese des Zusammenhangs von DME und Lungenkrebsmortalität bei 55407 weißen, männlichen US-amerikanischen Eisenbahnern. 1981 wurde aus Personalakten des US Railroad Retirement Board (RRB), die seit 1959 umfassend geführt wurden, die Berufsgeschichte für Bahnarbeiter im Alter von 40-64 Jahren mit 10-20 Jahren Beschäftigung erhoben. Die Berufsgeschichten wurden nach Job-Kategorien mit dichotomen DME Expositionen verbunden, die in einem Industrial Hygiene Survey mittels Befragung von Woskie et al. (1988a,b) erhoben wurden. Zeitliche Veränderungen in der Dieselseitechnologie wurden nicht berücksichtigt. Die Berufsgeschichte war für 99,2 % verfügbar.

Es wurden 75 % der Arbeiter per Zufallsverfahren in DME exponierten Arbeitsplätzen und 25 % ohne berufsbezogene DME-Exposition gezogen. Die Erfassung der Zielgröße erfolgte über Todesursachenbescheinigungen des National Death Index, die für über 98 % recherchiert und nach ICD 9 elektronisch kodiert werden konnten. Falls dies über den Computer nicht möglich war, wurde von einem verblindeten Nosologen die Kodierung durchgeführt. Zuvor war der Vitalstatus maßgeblich unter mithilfe des RRB und Social Security Death Master erfasst worden. Besondere Stärke dieser Ar-

Tab. 2.3.1a Epidemiologic studies of the cancer effects of exposure to DME: cohort studies (published 2000-2007)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results with 95 %CI (for highest exposure groups, if applicable)	Limitations	High study quality
Garshick et al. 2004a	55407 US Railroad workers followed 1959-1996, white men	Job categories from personnel railroad record dichotomously categorized by Industrial Hygiene data, CE by years of work	RR of <b>lung cancer mortality</b> : 1.4 (1.3-1.51) with 5-year-lag, no dose-response, still significant elevation when adjusted for smoking by ecological job-specific smoking data	Not smoking adjusted No direct quantitative measures used	+
Larkin et al. 2000	55395 of the railroad workers		Re-analysis of Follow-Up until 1976 (GARSHICK et al., 1988) by adjusting for job-specific smoking data derived from other railroad studies: Unadjusted RR for <b>lung cancer mortality</b> 1.58 (1.14-2.20), adjusted 1.44 (1.01-2.05) for workers with longest exposure		
Laden et al. 2006	52812 of the railroad workers	Re-analysis with more detailed exposure assessment distinguishing between workers hired before and after 1945 as diesel locomotives were introduced	RR of <b>lung cancer mortality</b> for any exposure: Workers hired after 1945: 1.77 (1.50-2.09) with exposure response by duration Workers hired before 1945: 1.30 (1.19-1.43) with no dose response by duration		
Garshick et al. 2006	39388 of the railroad workers		Re-analysis with smoking imputation from a companion case-control study RR of <b>lung cancer mortality</b> 1.35 (1.24-1.46) unadjusted for smoking 1.22 (1.12-1.32) smoking adjusted		
Guo et al. 2004a	Census of all economically active Finns born 1906-1945, followed 1971-95 for cancer incidence (record-linkage); men and women; 30 million person-years	Jobs held longest in Census 1970 transferred to FINJEM with 4 quantitative exposure levels	<b>Ovarian cancer</b> : RR 3.69 (1.38-9.86) adjusted for number of children, BMI, SES, age, calendar period; delay 10 years; positive dose-response No significant risk for <b>esophageal, testicular, kidney, bladder cancer and leukemia</b>	Concurrent exposure to gasoline exhaust Length of whole exposure unknown Maybe insufficient adjustment in the analysis of bladder cancer	+

CE: cumulative exposure, CI: Confidence interval; DME OR: Odds ratio; OC: Occupational; SES: socio-economic status, SIR: Standardized incidence ratio; SMR: Standardized mortality ratio; RF: Risk factor; RR: Relative risk

Tab. 2.3.1a Epidemiologic studies of the cancer effects of exposure to DME: cohort studies (published 2000-2007)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results with 95 %CI (for highest exposure groups, if applicable)	Limitations	High study quality
Guo et al. 2004b			All adjusted for smoking, asbestos, Quartz dust, SES, calendar period <b>Lung cancer</b> (women): RR 1.42 (0.94-2.13) for middle/high level, delay 10 years, 1.13 (0.67-1.88) delay 20 years <b>Lung cancer</b> (men): RR 0.95 (0.83-1.10) for high level, delay of 10/20 years, 1.04 (0.97-1.12) for middle level, delay of 10/20 years;	Low exposure levels	
Järholm et Silverman 2003	Within a cohort of Swedish male construction workers registered by national health examination 1971-1992 followed up to 1995: 14364 heavy equipment operators and 6364 truck drivers as compared to non-exposed 119984 carpenters/electricians	By Job titles assigned to the 3 subkohorts	As compared to carpenters/electricians: Heavy equipment operators: SIR for <b>lung cancer</b> 0.87 (0.66-1.11) SMR for lung cancer 0.83 (0.61-1.09) Truck drivers: SIR for <b>lung cancer</b> 1.29 (0.99-1.65) SMR for lung cancer 1.37 (1.04-1.78) As compared to general population: SIR for <b>prostate cancer</b> 1.24 (1.03-1.48), no significant risk elevation for <b>other cancer</b> sites	Cohort not fully enumerated Lack of information on exposure duration No latency analysis Exploratory	
Lee et al. 2003	Whole construction worker cohort (N=365424) followed up to 1999	Occupational exposure by semi-quantitative JEM, 3 exposure levels	RR for <b>multiple myeloma</b> 1.3 (1.00-1.77) adjusted for other occupational exposures, no monotonic increase of dose-response	Cohort not fully enumerated No latency analysis	+
Kauppinen et al. 2003	9643 Finish road paving workers employed before 1985, followed 1969-94, men and women; subcohort of a cohort 72822 European asphalt workers	Detailed job histories from personnel records transferred to validated IARC-JEM with quantitative measures, 5 exposure levels	Internal comparison: RR for <b>lung cancer mortality</b> 2.4 (0.62-9.29) adjusted for age, calendar period, duration of employment, country, 15-year lag, no dose-response SMR for lung cancer 1.39 (1.03-1.84) of all exposed workers as compared to national reference; Overall SIR for lung cancer 1.36 (0.93-1.92)	Not adjusted for smoking, radon, asbestos Concurrent exposure with silica dust Power calculation not mentioned Not diesel specific	

CE: cumulative exposure, CI: Confidence interval; DME OR: Odds ratio; OC: Occupational; SES: socio-economic status, SIR: Standardized incidence ratio; SMR: Standardized mortality ratio; RF: Risk factor; RR: Relative risk



Tab. 2.3.1a Epidemiologic studies of the cancer effects of exposure to DME: cohort studies (published 2000-2007)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results with 95 %CI (for highest exposure groups, if applicable)	Limitations	High study quality
Boffetta et al. 2003	Whole cohort, men		Measures as explained above: RR < 1, SMR: 1.05 (0.97-1.13)		
Soll-Johanning et al. 2003	Nested case-control-study in a cohort of 18174 bus drivers and tramway employees employed 1900-1994 in Copenhagen Cases: 153 <b>lung</b> , 84 <b>bladder cancer</b> Controls: 606 (density sampling)	Cumulated "years of employment as a bus driver" from personnel records as DME surrogate	No significant excess risk at all RR based on cancer incidence: Lung cancer: 20+years: 0.63 (0.32-1.14) Bladder cancer: 20+years: 1.13 (0.47-2.68) Both with negative dose-response, Smoking Adjusted	Cases, controls not representative for the cohort Crude exposure measure Healthy worker reversal phenomenon Almost whole study population smokers For other occupational RF not controlled High non-response	
Baris et al. 2001	8511 Philadelphia firefighters employed 1925-1986, men	Runs matrix by duration of employment (personnel records), no. of runs (annual statistics), building design of fire station; 4 exposure levels	Internal comparison: RR for <b>lung cancer mortality</b> 1.18 (0.86-1.63), no dose-response Overall SMR for lung cancer 1.13 (0.97-1.32) For all <b>other cancer</b> sites also no significant elevated risk	High Loss-to-Follow-Up Misclassification bias for exposure likely, Exploratory, Less Power Insufficient control for confounding	(Very low)
Boffetta et Silverman et al. 2001	Census in 1960 and 1970 of economically active Swedish population followed up 1979-1989 by record-linkage to cancer registry, men: 28, women: 15 million person-years	Job and industry titles of census questionnaire classified by probability and intensity within JEM, 4 exposure levels	Men: RR for <b>lung cancer</b> 1.3 (1.26-1.12) for highest intensity, with positive dose-response; no dose-response: SIR for stomach cancer 1.06 (1.03-1.10), SIR for <b>laryngeal cancer</b> 1.09 (1.01-1.17), SIR for <b>kidney cancer</b> 1.06 (1.02-1.11) Women: RR for <b>cervical cancer</b> 1.6 (1.01-2.56) by intensity with positive dose-response; SIR for <b>oral/pharynx cancer</b> 1.64 (1.22-2.33), no dose-response No increased risk for <b>other cancer</b> sites, including <b>bladder cancer</b>	Not controlled for smoking, silica dust, asbestos, dietary factors, human papilloma virus No test for trend No quantitative exposure data	+

CE: cumulative exposure, CI: Confidence interval; DME OR: Odds ratio; OC: Occupational; SES: socio-economic status, SIR: Standardized incidence ratio; SMR: Standardized mortality ratio; RF: Risk factor; RR: Relative risk

Tab. 2.3.1a Epidemiologic studies of the cancer effects of exposure to DME: cohort studies (published 2000-2007)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results with 95 %CI (for highest exposure groups, if applicable)	Limitations	High study quality
Jianguang et al. 2005	Database of Census 1960, 1970, 1980 and 1990 with record-linkage to cancer registry 1961-2000 3.3 mill. men and 2.8 mill. women		Men : SIR for <b>lung cancer</b> : 1.59 (1.44-1.76) in miners, 1.20 (1.15-1.24) in drivers, 1.31 (1.19-1.43) in transport workers SIR for <b>kidney cancer total</b> : 1.57 (1.12-2.08) in miners; for renal parenchyma cancer: 1.11 (1.00-1.23) in drivers, 1.88 (1.05-2.96) in transport workers Women: SIR for <b>lung cancer</b> : 1.52 (1.22-1.86) in drivers; for other DME exposed occupations and cancer site not significantly elevated or not applicable		
Zeegers et al. 2001	Case-cohort design within a prospective population-based cohort of 58279 men, Netherlands, follow-up 1986-1992, men 55-69 years old (base line) Cases: 532 incident, microscopically confirmed <b>bladder cancer</b> from cancer registry by record-linkage Subcohort: 1630 randomly sampled at baseline	OC history assessed for exposure probability by hygienists, 4 exposure levels, Cumulative Probability by duration	For Highest exposure (highest tertile) vs. no exposure: RR 1.21 (0.78-1.88) adjusted for age, smoking RR 1.17 (0.74-1.84) adjusted for age, smoking and other OC exposures No dose-response	Qualitative Exposure assessment, duration of exposure not mentioned-> latency period remains unclear	+
Boers et al. 2005	Case-cohort study from the same cohort, men, Netherlands, follow-up 1986-1995 Cases: 1386 <b>prostate cancer</b> Subcohort: 2335		For Highest exposure (tertile) vs. no exposure: RR 0.81 (0.62-1.06) adjusted for age, family history and life style factors Similar with other tertiles		

CE: cumulative exposure, CI: Confidence interval; DME OR: Odds ratio; OC: Occupational; SES: socio-economic status, SIR: Standardized incidence ratio; SMR: Standardized mortality ratio; RF: Risk factor; RR: Relative risk

Tab. 2.3.1b Epidemiologic studies of the health effects of exposure to DME: cohort mortality studies (EPA 2002, published prior 2000)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results	Limitations	High study quality
Waller 1981	Approximately 20000 male London transportation workers Aged 45 to 64 years 25 years follow-up (1950-1974)	Five job categories used to define exposure Environmental B[α]P concentrations measured in 1957 and 1979	SMR = 79 for lung cancer for the total cohort SMRs for all five job categories were less than 100 for lung cancer	Exposure measurement of B[α]P showed very little difference between inside and outside the garage Incomplete information on cohort members No adjustment for confounding such as other exposures, cigarette smoking, etc. No latency analysis	
Howe et al. 1983	43286 male pensioners of the Canadian National Railway Company  Mortality between 1965 and 1977 among these pensioners was compared with mortality of general Canadian population	Exposure groups classified by a group of experts based on occupation at the time of retirement Three exposure groups: Nonexposed Possibly exposed Probably exposed	RR = 1.2 (p=0.013) and RR = 1.3 (p=0.001) for lung cancer for possible and probable exposure, respectively A highly significant dose-response relationship demonstrated by trend test (p<0.001)	Inbomplete exposure assessment due to lack of lifetime occupational history Mixed exposures to coal dust/ combustion products and DME No validation of method was used to categorize exposure Lack of data on smoking but use of internal comparison group to compute RRs minimizes the potential confounding by smoking No latency analysis	+
Rushton et al. 1983	8490 male London transport maintenance workers Mortality of workers employed for 1 continuous year between January 1, 1967, and December 31, 1975, was compared with mortality of general population of England and Wales	100 different job titles were grouped in 20 broad categories The categories were not ranked for DME exposure	SMR = 133 (p<0.03) for lung cancer in the general hand job group Several other job categories showed SS increased SMRs for several other sites based on fewer than five cases	Ill-defined DME exposure without any ranking Average 6-year follow-up i.e., not enough time for lung cancer latency No adjustment for confounders	

Abbreviations: RR = relative risk; SMR = standardized mortality ratio; SNS = statistically nonsignificant; SS = statistically significant; OA = occupationally active; GP = general population

Tab. 2.3.1b Epidemiologic studies of the health effects of exposure to DME: cohort mortality studies (EPA 2002, published prior 2000)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results	Limitations	High study quality
Wong et al. 1985	34156 male heavy construction equipment operators Members of the local union for at least 1 year between January 1, 1964, and December 1, 1978	20 functional job titles grouped into three job categories for potential exposure Exposure groups (high, low, and unknown) based on job description and proximity to source of DME emissions	SMR = 166 (p<0.05) for liver cancer for total cohort SMR = 343 (observed = 5, p<0.05) for lung cancer for high-exposure bulldozer operators with 15-19 years of membership, 20+ years of follow-up SMR = 119 (observed = 141, p<0.01) for workers with no work histories	No validation of exposure categories, which were based on surrogate information Incomplete employment records Employment history other than from the union not available 15 year follow-up may not provide sufficient time for lung cancer latency No data on confounders such as other exposures, alcohol, smoking, etc.	
Edling et al. 1987	694 male bus garage employees Follow-up from 1951 through 1983 Mortality of these men was compared with mortality of general population of Sweden	Three exposure groups based on job titles: High exposure, bus garage workers Intermediate exposure, bus drivers Low exposure, clerks	No SS differences were observed between observed and expected for any cancers by different exposure groups	Small sample size No validation of exposure No data on confounders such as other exposures, smoking, etc.	
Boffetta et Stellman 1988	46981 male volunteers enrolled in the American Cancer Society's Prospective Mortality Study of Cancer in 1982 Aged 40 to 79 years at enrollment First 2-year follow-up	Self-reported occupations were coded into 70 job categories Employment in high DME exposure jobs were compared with nonexposed jobs	Total mortality (SS) elevated for railroad workers (RR=1.43), heavy equipment operators (RR=1.7), miners (RR=1.34), and truck drivers (RR=1.19) Lung cancer mortality (SS) adjusted for age & smoking, elevated for total cohort (RR=1.31), miners (RR=2.67), and heavy operators (RR=2.6) Lung cancer mortality (SNS) elevated among railroad workers and truck drivers Truck drivers also showed a dose-response	Exposure information based on self-reported occupation for which no validation was done Volunteer population, probably healthy population	+

Abbreviations: RR = relative risk; SMR = standardized mortality ratio; SNS = statistically nonsignificant; SS = statistically significant; OA = occupationally active; GP = general population

Tab. 2.3.1b Epidemiologic studies of the health effects of exposure to DME: cohort mortality studies (EPA 2002, published prior 2000)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results	Limitations	High study quality
Garshick et al. 1988  Garshick (ltr to Chao Chen, EPA, dtd 8/15/91)	55407 white male railroad workers Aged 40 to 64 years in 1959 Started work 10-20 years earlier than 1959	Industrial hygiene data correlated with job titles to dichotomize the jobs as "exposed" or "not exposed"	RR = 1.45 (40-44 year age group) RR = 1.33 (45-49 year age group) Both SS After exclusion of workers exposed to asbestos RR = 1.57 (40-44 year age group) RR = 1.34 (45-49 year age group) Both SS  Dose response indicated by increasing lung cancer risk with increasing cumulative exposure Further analysis using attained age, limited through 1976 showed youngest workers still had the highest risk	Years of exposure used as surrogate for dose Not possible to separate the effect of time since first exposure and duration of exposure Lack of smoking data but case-control study showed very little difference between those exposed to DME versus those were not	+
Crump et al. 1991	Reanalysis of Garshick et al., 1988 data		Dose response found to be positive or negative depending upon how the age was controlled in the model Negative dose-response upheld in the latest analysis		
California EPA 1998	Reanalysis of Garshick et al., 1988		Positive dose response using age at 1959 and interaction term of age & calendar year		
Garshick et al. 1987	1319 lung cancer cases who died between March 1, 1981, and February 28, 1982 2385 matched controls (two each, age and date of death) Both cases and controls drawn from railroad worker cohort who had worked for 10 or more years (Garshick et al. 1988)	Personal exposure assessed for 39 job categories This was corrected with job titles to dichotomize the exposure into: Exposed Not exposed Industrial hygiene sampling done	SS OR = 1.41 (1.06, 1.88) ( $\leq$ 64 year age group) SS OR = 1.64 ( $\leq$ 64 year age group) for $\geq$ 20 years DME exposure group when compared to 0- to 4-year exposure group All ORs adjusted for lifetime smoking and asbestos exposure	Probable misclassification of DME exposure jobs Years of exposure used as surrogate for dose 13% of death certificates not ascertained Overestimation of smoking history	

Abbreviations: RR = relative risk; SMR = standardized mortality ratio; SNS = statistically nonsignificant; SS = statistically significant; OA = occupationally active; GP = general population

Tab. 2.3.1b Epidemiologic studies of the health effects of exposure to DME: cohort mortality studies (EPA 2002, published prior 2000)

<b>Authors</b>	<b>Population studied</b>	<b>DME exposure assessment</b>	<b>Results</b>	<b>Limitations</b>	<b>High study quality</b>
Gustavsson et al. 1990	695 male workers from 5 bus garages in Stockholm, Sweden, who had worked for 6 months between 1945 and 1970 34 years follow-up (1952-1986) Nested case-control study 17 lung cancer cases, six controls for each case matched on age $\pm$ 2 years	Four DME indices were created: 0 to 10, 10 to 20, 20 to 30, and >30 based on job tasks and duration of work	SNS SMRs of 122 and 115 (OA and GP), respectively Case-control study results showed dose response: RR = 1.34 (10 to 20) RR = 1.81 (20 to 30) RR = 2.43 (>30) All SS with 0-10 as comparison group	Exposure matrix based on job tasks (not on actual measurements) Small cohort, hence low power Lack of smoking data is unlikely to confound the results since it is a nested case-control study	+
Hansen 1993	Cohort of 57249 unskilled laborers, ages 15 to 74, in Denmark (nationwide census file) November 9, 1970 Follow-up through November 9, 1980	DME exposure assumed based on diesel-powered trucks	SS SMRs for lung cancer: SMR = 160 for total population SMR = 229 for age 55-59 years SMR = 227 for age 60-64 years	No actual exposure data available Lack of smoking data but population survey showed very little difference between rural and urban smoking habits Job changes may have occurred from laborer to driver Short follow-up period	+
Säverin et al. 1999	Cohort of 5536 potash miners who had worked underground for at least 1 year after 1969 Subcohort of 3258 who had worked for at least 10 years underground Follow-up from 1970 to 1994	DME exposure categories defined as: production (high) maintenance (medium) workshop (low) 225 air samples obtained: for total carbon, organics, & fine dust in 1992	SNS increased RRs adjusted for smoking: 1.68 and 2.7 for total cohort & subcohort, respectively	Small, young cohort Few deaths No latency analysis	+

Abbreviations: RR = relative risk; SMR = standardized mortality ratio; SNS = statistically nonsignificant; SS = statistically significant; OA = occupationally active; GP = general population

beit ist der Lange Beobachtungszeitraum von 1956-1996 (38 Jahre) einer so großen geschlossenen Kohorte mit sehr wenigen Follow-Up-Verlusten. Dies wird einer Latenzzeit von 20-30+ Jahren für Lungenkrebs gerecht. Die Auswertung beim internen Vergleich der exponierten versus nicht-exponierten Vergleichsgruppen (Proportional Hazard Analysis mit Kalenderzeit) ergab eine signifikante, moderate Risikoerhöhung mit negativer Dosis-Wirkungs-Beziehung auf Grundlage der kumulierten Arbeitsjahre. Letzteres wird von den Autoren als Healthy-Worker-Surviver-Effekt interpretiert, was auch rechnerisch mit einer neuen Analyse der „first hitting time“ (Lee et al. 2004) untermauert wurde, wobei Selektionsverzerrungen in epidemiologischen Studien nur bedingt „wegadjustiert“ werden können. Die signifikante Risikoerhöhung wurde in Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung von Asbest und SES bestätigt. Für das Rauchen konnte nicht kontrolliert werden, ist aber gewöhnlich mit SES korreliert (Brackbill et al. 1988). Eine mögliche Effektmodifikation zwischen Rauchen und DME ist nicht bestimmbar. Da es sich um einen internen Vergleich einer Berufskohorte mit höherer Wahrscheinlichkeit der Gleichverteilung von lebensstilbedingten Risikofaktoren in den Vergleichsgruppen handelt, ist diese Verzerrungsquelle begrenzt. Für alle Todesursachen zeigte die SMR-Analyse mit einer nationalen Referenzpopulation über die Jahre einen Anstieg von 0.81 bis 1.01, was durch ein Schwinden der Healthy-Worker-Eingangs-Selektion zu erklären ist. Insgesamt unterstützt diese Studie die Assoziation von den DME und Lungenkrebs, auch wenn Residual-Confounding nicht auszuschließen ist und die Expositionserfassung qualitativer Natur ist.

Larkin et al. (2000) führten eine Re-Analyse der früheren Auswertung von Garshick et al. (1988) mit einem Follow-Up-Zeitraum bis 1976 durch, in dem sie Job-spezifische Raucherangaben von Eisenbahnern aus anderen Studien auf die Kohorte übertrugen. Dabei wurden die für Rauchen unadjustierten Ergebnisse bestätigt. Die gleiche Eisenbahnerkohorte (Garshick 1988, 2004a) wurde auch von Laden et al. (2006) und Garschick et al. 2006 noch mal re-analysiert. Laden et al. differenzierten dabei die relativen Risiken für die Zeiträume vor und nach 1945, als Diesellokomotiven eingeführt wurden. Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Risikoanstieg nach 1945. Die erneute Analyse von Garshick et al. (2006) bezieht sich auf eine Teilkohorte, für die Rauchangaben anhand einer begleitenden Fall-Kontroll-Studie mithilfe

von Imputationstechniken berücksichtigt wurden. Demnach fällt die moderate Risikoerhöhung leicht ab, wenn für Rauchen adjustiert wird, bleibt aber signifikant erhöht.

In der Untersuchung von Guo et al. (2004a) handelt es sich um eine repräsentative Zensus-Kohorte aller erwerbstätigen Finnen des Jahres 1970, die zwischen 1906 und 1945 geboren sind und über 24 Jahre (1971-1995) bezüglich ihrer Krebsinzidenz nachverfolgt wurden. Die Besonderheit ist die Repräsentativität und Anzahl der Kohorte, die mit 30 Millionen Personenjahren in die Berechnungen eingeht, und die Berücksichtigung von Frauen, was einen Mangel in der Frage um DME-Belastungen und seine Wirkungen darstellt. Die Population wurde nach Landwirten, White-Collar-, Blue-Collar-, und Büro-Angestellten und ungelernete Arbeiter eingeteilt (SES). Ziel war die Frage des Einflusses von DME und Benzin-Emissionen auf die Entwicklung von Leukämie, Ösophagus-, Ovarial, Hoden-, Nieren- und Blasenkrebs. Es handelte sich um eine semiquantitative Expositionserfassung. Dabei wurden Beschäftigungsverhältnisse, in denen die Zensusteilnehmer bis 1970 am längsten beschäftigt waren, mit quantitativen, validierten Expositionsdaten der Job-Expositions-Matrix FINJEM verbunden. Diese FINJEM erfasst berufsbedingte Expositionen nach Beruf und Kalenderzeit seit 1945. DME Expositionen werden darin anhand von Stickstoffdioxid-Belastungen gemessen, welche eine hohe Korrelation mit EC („elemental carbon“, Ruß) zeigen. Es wurden drei Expositionsklassen gebildet. Temporale Veränderungen der Deselexposition waren berücksichtigt, wobei die Emissionen der Dieselfahrzeuge zwischen 1945-59 höhere Emissionen als die der Jahre 1960-84 hatten, während die Anzahl exponierter Personen insgesamt deutlich zunahm. Besonders hochbelastete Berufe waren Minenarbeiter, Mechanik-Ingenieure, Gabelstaplerfahrer und „car greasers“ (Hilfspersonal in KFZ-Werkstätten, Tankstellen); weniger Belastungen fanden sich bei Berufskraftfahrern, Lokomotivführern, Schiffmaschinisten, Straßen-, Schwermaschinen-, Hafen- und Frachtarbeitern sowie Polizisten. Schaffner, Waldarbeiter und Zollbeamte galten als nicht DME belastet. Die Zielgrößen wurden als inzidente Krebsfälle des finnischen Krebsregisters gemessen, wobei von einer hohen Datengenauigkeit und Vollständigkeit der Outcomeerfassung auszugehen ist. Beim internen Vergleich (Poisson-Regression) wurde eine umfangreiche Confounderkontrolle einbezogen. Dazu gehört der sozioökonomische Status (SES, alle Krebsarten), Rauchen (Ösophagus-, Nieren, Blasenkrebs), Alkohol (Ösophaguskrebs), Body mass index (BMI, Ovarial-, Nierenkrebs), Anzahl von Kindern (Ovarialkrebs) und be-



ruffliche Belastungen durch ionisierendes Radon und aromatische Kohlenwasserstoffe (Leukämie). Die SIR-Analyse erfolgte mit einer nationalen Referenzpopulation. Es wird überdies eine Latenzzeit-Analyse mit einem 5-Jahres-Expositions-Lag für Leukämie und 10-Jahres-Expositions-Lag für alle anderen Krebserkrankungen durchgeführt. Wesentlicher Befund war eine signifikante Risikoerhöhung im externen und internen Vergleich für Ovarialkrebs – letzterer durch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bestätigt. Es kann allerdings der Effekt von Benzin-Emissionen nicht klar abgegrenzt werden, da 70% der Fälle gleichzeitig mit DME und Benzin-Emissionen belastet waren. Die biologische Plausibilität spricht aber für eine Wirkung von DME, da tierexperimentell eine erhöhte Östrogenaktivität durch Dieselpartikel nachgewiesen wurde, was für Benzinemissionen nicht der Fall ist (Standeven et al. 1994, Meek 1998, Taneda et al. 2000, 2002, Mori et al. 2002). Anzeichen für dieses Ergebnis fanden sich bereits in einer früheren, weniger genauen Auswertung der gleichen Daten (Vasama-Neuvonen et al. 1999). Für alle anderen untersuchten Krebserkrankungen wurden keine signifikante Risikoerhöhung gefunden, was anderen Autoren teilweise widerspricht (Andersen et al. 1999, Garland et al. 1988, Boffetta et Silverman 2001b), aber in der umfangreichen Confounderkontrolle begründet sein kann. Eine unzureichende Confounderkontrolle für Phenacetin, Cyclophosphamid und aromatischen Aminen bei Blasenkrebs kann nicht ausgeschlossen werden, ist aber unwahrscheinlich, da diese sehr selten als Arbeitsbelastungen vorkamen und in der Referenzkategorie zu finden waren.

Die hohe Studienqualität legt eine kausale Interpretation der Ergebnisse nahe. Einzige wesentliche Limitation der Untersuchung ist die Unklarheit zur Exposition nach 1970, so dass die Expositionsdauer insgesamt nicht bestimmbar ist, was ein generelles Problem dieser Art geschlossenen Record-Linkage-Zensus-Kohorten ist. Der eher ökologische Charakter der Expositionserfassung wird in der Studienbewertung durch die Repräsentativität und die hohe Anzahl an Krebsfällen kompensiert.

In einer zweiten Publikation stellen die Autoren Guo et al. (2004b) ihre Ergebnisse derselben Kohorte (Guo et al., 2004a) zum Zusammenhang von DME und Lungenkrebs vor. Es stellte sich eine nicht-signifikante Risikoerhöhung für Frauen in der mittleren bis höchsten kumulativen Expositionskategorie mit 10-Jahres-Exposure-Lagging heraus, aber nicht für ein 20-Jahres-Exposure-Lagging. In den verschiedenen Altergruppen zeigte sich kein Unterschied. Bei Männern fand sich lediglich in der

Altersgruppe zwischen 20-59 Jahren ein sehr leicht erhöhtes, wiederum nicht signifikantes Risiko. Egal, ob unter 10-Jahres oder 20-Jahres-Lagging berechnet, waren alle anderen Ergebnisse für Männer blande. Insgesamt spricht diese Arbeit eher gegen als für einen Zusammenhang von DME und Lungenkrebs. Da die frühesten Expositionen 1926 stattfanden, also weit vor 1960 begannen und in diesem Zeitraum die Berufsbelastung gering waren, ist vielleicht von zu geringen Expositionen in dieser Kohorte auszugehen. Dieselmotoren wurden erst in den 60er Jahren flächendeckend eingesetzt (EPA, 2002).

Die Arbeit von Järholm et al. (2003) untersuchte in Schweden zwei Kohorten von exponierten Schwermaschinenarbeitern und LKW-Fahrern der Bauindustrie bzgl. des Zusammenhangs von Lungenkrebs und DME. Sie verglichen dazu deren Inzidenz und Mortalität mit einer Kohorte aus nicht-exponierten Zimmermännern, Tischlern und Elektrikern sowie einer nationalen Referenzpopulation. Die 3 Berufskohorten rekrutierten sich sämtlich aus der Kohorte aller schwedischen Bauarbeiter, von denen seit 1971 regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen erfasst wurden. Die Teilnahmerate lag für die gesamte Bauarbeiterkohorte bei etwa 80%, so dass die Repräsentativität der Untersuchungspopulation unklar bleibt. Das dazugehörige Gesundheits-Datenarchiv wurde mit dem nationalen Krebs- und Todesursachenregister per Record-Linkage abgeglichen. Das Follow-Up bis 1995 hingegen war nahezu vollständig, was einen besonderen Vorzug darstellt. Die Einteilung in die 3 Subkohorten erfolgte anhand der Arbeitsplatzbezeichnungen des Datenarchivs, was auch Angaben zum Raucherstatus enthielt. Die Exposition wurde nicht quantifiziert; auch die Länge der Beschäftigungsdauer konnte nicht festgelegt werden, so dass die Latenzzeit nicht beziffert werden kann und auch keine Latenzzeitanalyse vorgenommen wurde. Diese ungenaue Expositionserfassung bedeutet eine erhebliche Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse. Es gingen in die Analyse insgesamt 1753254 Personenjahre ein, berechnet von der ersten Untersuchung bis 1995. Im Durchschnitt haben die ersten Untersuchungen aber erst 1979 stattgefunden, so dass der Follow-Up-Zeitraum zu kurz sein könnte. Die Kohorte ist zudem mit durchschnittlich 52 Jahren am Ende des Follow-Up sehr jung. Lediglich die Schwermaschinenarbeiter wurden noch nach Subgruppen entsprechend dem Einsatz verschiedener Maschinen und dem Vorhandensein von Personenkabinen differenziert; es konnten aber keine wesentlichen Unterschiede bzgl. Lungenkrebs gefunden werden. Die SIR- und SMR-

Analyse zeigte bei Schwermaschinenarbeitern gegenüber der Arbeiter- und allgemeinen Bevölkerungsreferenzgruppe keine Unterschiede, bei den LKW-Fahrern hingegen eine signifikante Risikoerhöhung – das ganze stratifiziert nach Alter, Kalenderzeit und beim Vergleich der Berufskohorten auch nach dem Rauchen. Der Raucherstatus wurde allerdings nicht sehr differenziert erfasst (Nicht-, Exraucher, Raucher, unbekannt). Im externen Vergleich mit der Bevölkerung zeigt sich bei LKW-Fahrern auch eine signifikante Risikoerhöhung für Prostatakarzinome. Für alle anderen Krebserkrankungen zeigten sich keine Auffälligkeiten. Positiv zu bewerten ist der Gebrauch einer erwerbstätigen Arbeiterkohorte als Referenzpopulation, was letztlich einen internen Vergleich in der übergeordneten Bauarbeiterkohorte bedeutet und andere mögliche Confounding-Faktoren (SES, Lebensstil, Diät, nicht-maligne respiratorische Erkrankungen) eine höhere Wahrscheinlichkeit der Gleichverteilung haben, also minimiert werden. Da beide exponierten Berufskohorten vergleichsweise moderaten DME-Expositionen ausgesetzt sind, vermuten die Autoren andere Gründe für die Risikoerhöhung bei Lastwagenfahrern, die in der Studie aber nicht berücksichtigt sind (zusätzliche Umweltverschmutzung bei der Fahrtätigkeit, Reifenstaub, Benzinemissionen). Es ist den Autoren darin Recht zu geben, dass für zukünftige Forschung eine Quantifizierung der Exposition mit Berücksichtigung temporaler Veränderungen dringend erforderlich ist. Diese Studie lässt keine kausale Interpretation zu und hat eher hypothesengenerierenden Charakter.

Lee et al. (2003) untersuchten in der gleichen Kohorte wie Järholm et al. (2003) den Zusammenhang von DME und Multiplem Myelom, allerdings zogen sie dazu die gesamte Bauarbeiterkohorte heran. Die Expositionsmessung ist mit der vorstehenden Studie ungleich hochwertiger, da eine semiquantitative Job-Expositions-Matrix (JEM) eingesetzt wurde. Der Follow-Up-Zeitraum vergrößerte sich bis 1999. Unter Kontrolle anderer möglicher berufsbezogener Einflussfaktoren wird im Poisson-Modell eine nicht-signifikante, moderate Risikoerhöhung festgestellt, die sich nicht in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung bestätigen ließ. Dieser Befund ist weitgehendst konsistent mit der Literatur, demzufolge auch kein signifikanter Zusammenhang angenommen werden kann (Wong, 2003).

In der finnischen Kohortenstudie von Kauppinen et al. (2003) geht es primär um den Zusammenhang von Asphalt-Dämpfen und Lungenkrebs, wobei der Einfluss von

DME neben anderen Arbeitsbedingungen und Lebensstilfaktoren nachrangig untersucht wurde. D.h. es handelt sich um eine historische Kohorte mit eher explorativen Charakter für DME. Diese Studie ist Teil einer europaweiten Untersuchung der IARC zu den Risikofaktoren von Asphaltarbeitern. Die Kohorte umfasste die Belegschaft, vornehmlich Blue-Collar-Workers von 6 Straßenbau-Unternehmen (N=9643 einschließlich 480 Frauen). Die Kohortenrestriktion bezieht sich auf eine mindestens 6-monatige Betriebszugehörigkeit (eine Saison) vor 1985 (N=5676) für die SMR-Analysen und die Mortalität im internen Vergleich (Poisson-Regression). Die gesamte Kohorte wurde für die SIR-Analyse herangezogen. Die Exposition wurde anhand detaillierter Berufsgeschichten des Personalarchivs über den gesamten Follow-Up-Zeitraum (1969-1994) erfasst und mit einer IARC und spezifisch finnischen JEM (Job-Expositions-Matrix) wurden die Arbeitsplatzbezeichnungen den verschiedenen Expositionsniveaus zugeordnet. Dabei wurde mit 4 Expositionsklassen in der Analyse gearbeitet. Da in der JEM in 5-Jahres-Perioden für alle Arbeitsplatzbezeichnungen und Unternehmen die Expositionsniveaus neu bestimmt sind, werden auch temporale Veränderungen der Exposition über die Zeit berücksichtigt. Das Mortalitäts-Follow-Up war nahezu vollständig (nur 7 Personen emigrierten). Vitalstatus- und Todesursachenrecherche werden nicht beschrieben. Zur Vollständigkeit des Inzidenz-Follow-Up anhand des Finnischen Krebsregisters wurden keine Angaben gemacht. Eine Verblindung der Outcome- oder Expositionsmessung wird nicht berichtet. In der SMR- und SIR-Analyse unter Einbeziehung nationaler Mortalitäts- und Krebsinzidenzraten wurde nach Alter, Geschlecht und Kalenderzeit standardisiert. In die Poisson-Regression gingen Alter, Kalender- und Anstellungszeit sowie Land als Kovariaten ein. Für das Rauchen konnte nicht adjustiert werden. Berufliche Expositionen vor 1969 (Beobachtungszeitraum) bleiben unklar. Die Wirkung von Quarzstaub und DME konnte nicht differenziert werden, da beide Expositionen zeitgleich auftraten. Die SMR-Analyse ist vermutlich durch Healthy-Worker-Effekte und SES verzerrt. Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit der dynamischen Kohorte ist mit 17 Jahren zu kurz. Unter 15 Jahren Expositions-Lagging wurde eine nichtsignifikante Risikoerhöhung für Lungenkrebs durch DME von 2,4 (0,62-9,29) in der höchsten Expositionskategorie berechnet. Es zeichnete sich ein Trend für eine Dosis-Wirkungsbeziehung ab, der wiederum nicht signifikant war. SMR- und SIR-Analyse ergaben moderate, signifikante Risikoerhöhungen. Die SMR-Ergebnisse konnten durch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht bestätigt werden. Powerkalkulationen wurden nicht angegeben. An-

hand zahlreicher Limitierungen sprechen diese Ergebnisse weder für noch gegen eine kausale Beziehung zwischen DME und Lungenkrebs.

Die Arbeit von Boffetta et al. (2003) stellt nun die europaweiten Ergebnisse von Asphalt-Arbeitern zu Lungenkrebs vor, in der die zuvor diskutierte Studie von Kauppinen et al. (2003) enthalten ist. Die Studienpopulationen sind also nicht unabhängig voneinander. Auch diese Studie hat eher explorativen Charakter und geht vorab der Frage nach, ob überhaupt ein allgemein erhöhtes Krebsrisiko für Asphaltarbeiter vorliegt, und ein Zusammenhang zwischen Asphaltdämpfen und Lungenkrebs zu finden ist. DME wird wiederum nachrangig unter verschiedenen anderen berufsbezogenen Expositionen untersucht. Die Expositions- und Zielgrößenerfassung ist mit KAUPPINEN et al. (2003) vergleichbar, die Zielgröße reduziert sich aber auf die Mortalität. Besondere Stärke dieser Arbeit ist die große Anzahl der erfassten Arbeiter (N=79822 und 1216443 Personenjahren) aus Straßenbau- und Asphaltunternehmen und die Vollständigkeit des Follow-Up. Hervorzuheben ist auch die semiquantitative Expositionserfassung für den Beobachtungszeitraum. Berufliche Vorbelastungen fehlen allerdings. Es wurden männliche Beschäftigte mit erster Anstellung zwischen 1913-1999 und mindestens einer vollen Saison der Betriebszugehörigkeit erfasst. Es handelte sich um eine dynamische Kohorte mit Beobachtungsbeginn zwischen 1953-1979 und –ende zwischen 1995-2000. Nur 0,7% der Teilnehmer gingen verloren und 0,5% emigrierten. Die durchschnittliche Beobachtung lag allerdings bei nur 16,7 Jahren (range 11,7-21,9) und ist damit zu kurz. Die SMR-Analyse zeigte keine signifikante Risikoerhöhung und im internen Vergleich mit Expositions-Lag von 15 Jahren konnte keine Assoziation und positive Dosis-Wirkungs-Beziehung gefunden werden. Ein Kontrolle für Confounding, insbesondere für das Rauchen, andere Berufsexpositionen und Lebensstilfaktoren konnte nicht vorgenommen werden. Angesichts zahlreicher Limitierungen, die auch bei KAUPPINEN et al. (2003) diskutiert werden, ist die Studie nicht aussagekräftig, um eine Assoziation zwischen DME und Lungenkrebs bestätigen oder ablehnen zu können.

Soll-Johanning und Kollegen (2003) untersuchten in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie einer dänischen Busfahrer-Kohorte den Einfluss von DME auf Lungen- und Blasenkrebs unter zu Hilfenahme der Länge der Beschäftigung als kumulatives Surrogat für die Expositionsmessung. Dies stellt eine recht grobe Expositionserfas-

sung ohne Einbeziehung quantitativer Messdaten dar. Für die Bestimmung der Beschäftigungszeit dienten die Personalarchive. Da es in der Kohorten-Auswertung nicht möglich war für die Confounder Rauchen, weitere beruflicher DME- und allgemeine Umweltbelastungen zu kontrollieren, wurden alle Lungen- und Blasenkrebsfälle diesbezüglich telefonisch befragt. Die Krebsfälle waren von 1943 an über Record Linkage anhand der Personen-Nummer, die für dänische Bürger erhältlich ist, mit dem Bevölkerungs- und finnischen Krebsregister ermittelt worden. Die Kontrollen wurden randomisiert, gematcht nach Geburtsjahr und Vitalstatus gezogen, letzteres zur Minimierung des Recallbias. Einschlusskriterium war zur Diagnosestellung des Falles nicht an Blasen- oder Lungenkrebs erkrankt zu sein (Density Matching) und auch nicht an anderen Krebserkrankungen oder nicht-bösartigen respiratorischen Erkrankungen verstorben zu sein, da sie mit DME assoziiert sein könnten. Dies verzerrt die Repräsentativität der Kontrollen. Nicht alle Krebserkrankungen sind DME-assoziiert. Außerdem hätten nach diesem Kriterium auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausgeschlossen werden müssen. Die Repräsentativität der Fälle und Kontrollen wird zudem über die Art der Interviews erheblich eingeschränkt. Nur Überlebende selbst oder ihre überlebenden Ehefrauen (next of kin) mit Vorab-Erlaubnis des zustellenden Krankenhauses (Krebsregister) sowie gelisteter Telefon-Nummer waren für die Befragung per Design zulässig. Damit sind Angestellte in der ersten Hälfte des Jahrhunderts weniger vertreten, was letztlich aber auch sinnvoll ist, da der Einsatz von Dieselmotoren erst später erfolgte. Aussagen für die externe Validität können daher nur schwer getroffen werden. Zuvor waren schon über 46% der Lungenkrebsfälle und 32% der Blasenkrebsfälle unter Zuordnung zum Bevölkerungsregister verloren gegangen. Überdies hielt sich die Response-Rate mit 80% für die Fälle und 73 % für die Kontrollen in Grenzen. Die Analyse inklusive 10-Jahres-Expositions-Lagging mit bedingter logistischer Regression und Adjustierung nach dem Rauchen zeigte keine signifikante Risikoerhöhung für beide Krebsarten, was in der ursprünglichen Kohortenauswertung mit vermutlich allen Fällen, aber ohne Adjustierung signifikant erhöht ausfiel [Lungenkrebs RR: 1.6 (95 % KI 1.5-1.8); Blasenkrebs: RR: 1.4 (1.2-1.6)]. Die DME-Belastung außerhalb der Fahrtätigkeit zeigte keine Unterschiede in den Vergleichsgruppen wie auch die Luftverschmutzung bezüglich der Fahrer-Routen nicht. Für andere berufsbezogene Expositionen außerhalb der Busfahrtätigkeit und nicht DME betreffend sowie Lebensstilfaktoren konnte nicht kontrolliert werden. Da sich nahezu nur Raucher in der Fall-Kontroll-Studie befanden

– vermutlich ausgelöst durch Matching nach Vitalstatus – ist ein Effekt schwerer festzustellen. Dieses Matching-Kriterium ist auch nicht ganz unbedenklich bzgl. der Expositions-Repräsentativität der Kontrollen, falls die Exposition mit dem Vitalstatus assoziiert sein sollte. Es zeigte sich zudem eine negative Dosis-Wirkungs-Beziehung, was die Autoren auf ein Healthy-Worker-Reversal-Phänomen zurückführten. Damit ist eine Unhealthy-Worker-Selektion gemeint; d.h. nicht so gesunde Personen, die nicht mehr Lasten heben können, werden weniger als Fahrer für den Gütertransport, sondern eher als Busfahrer im Personenverkehr Einsatz finden. Aufgrund verschiedener Limitierungen können keine klaren Schlüsse aus dieser Studie gezogen werden.

Baris et al. (2001) führte eine historische Kohortenstudie bei 7789 Feuerwehrmännern – beschäftigt zwischen 1925 und 1986 – in Philadelphia durch, um deren Mortalität explorativ anhand der Länge der Beschäftigungszeit (Personalarchiv der Feuerwehrabteilung) und Einsätze (jährliche Statistiken) zu untersuchen, ohne die Expositionen im einzelnen spezifizieren zu können. Daraus wurde eine Einsatz-Matrix und zur DME-Erfassung zusätzlich Motortyp und Gebäudearchitektur der Stationen (offen/mit hoher DME Exposition, geschlossen und mittel) erfasst, was temporale Veränderungen der Dieseltechnologie berücksichtigt; allerdings wurden erst 1969 Dieselfahrzeuge eingeführt, so dass viele Kohortenteilnehmer nicht exponiert waren. Es wurden 4 kumulative Expositionsclassen verwendet (keine bis hoch). Auch in dieser Studie stehen keine individuellen Messdaten zur Verfügung, was die Anfälligkeit ggü. Missklassifikation deutlich macht. Die Zielgröße wurde durch Recherche bei den Statistikbehörden anhand von Todesursachenbescheinigungen bestimmt. Weder für die Expositions- noch für die Outcome-Erfassung werden Verblindungstechniken angeführt. Die Follow-Up-Verluste von 8,5 % (n=722) erscheinen gerade noch akzeptabel, sollten aber in Kohorten optimalerweise unter 5 % liegen (Checkoway et al. 2004). Es wurden keine Sensitivitätsanalysen mit den verlorenen Kohortenteilnehmer durchgeführt. Die durchschnittliche Beobachtungszeit der gesamten dynamischen Kohorte belief sich auf 26 Jahre mit durchschnittlich 18 Jahren Beschäftigung und 204821 Personenjahren. Die DME-Auswertung bezieht sich auf 6477 Feuerwehrmänner, die zwischen 1935 und 1986 angestellt waren, da für die Einsätze vorher keine Statistiken verfügbar waren. Dies führt nach Aussagen der Autoren zu geringer Power und kurzer Latenzzeit, was aber nicht beziffert wird und die Aussagekraft der

Studie nochmals begrenzt. Die Poisson-Regression zeigte im internen Vergleich weder für Lungenkrebs noch für andere bösartige Erkrankungen Risikoerhöhungen. Es bleibt unklar, ob die Kovariaten Alter und Kalenderzeit und ein Exposure Lagging einbezogen wurden. Confounding und Interaktion (Rauchen, Vinylchlorid, Asbest, PAH, Formaldehyd) konnte auch nicht in der Analyse berücksichtigt werden. Die SMR-Analyse - für eine Zusammenhangsfrage nachrangig - zeigte mit einer nationalen und erwerbstätigen Referenzpopulation auch keine signifikante Risikoerhöhung für Lungenkrebs. Es lassen sich anhand dieser Studie keine Aussagen zu kanzerogenen Effekten von DME treffen.

Bei Boffetta et Silverman (2001a) handelt es sich um eine schwedische Zensus-Kohorte mit prospektivem Charakter, in der auch Frauen Berücksichtigung fanden. Ziel war der Zusammenhang von DME und Krebserkrankungen. Es wurden die Daten des 1960 und 1970 durchgeführten Zensus herangezogen, welche die gesamte Erwerbsbevölkerung umfasst. Landwirte und Arbeitslose wurden ausgeschlossen. Beide Zensuserhebungen zeigten eine gute Übereinstimmung; der Zensus 1960 ist validiert worden und diente als Grundlage für die Analyse. Die rein qualitative Expositionserfassung wurde in eine JEM, die jeweils 3 Expositionsklassen für „Probability“ und „Intensity“ enthielt, übertragen. Dabei erfolgte die professionelle Zuordnung der Berufsbezeichnungen und Industriezweige aus den per Fragebogen erfassten Zensusdaten. Die Expositionslänge und weitere mögliche berufliche Belastungen sind aufgrund des Querschnittscharakters allerdings nicht bestimmbar und eine Latenzzeitanalyse ist nicht möglich. Auch die subjektiven Daten der Teilnehmer machen einen Missklassifikations-Bias wahrscheinlich. Männer hatten 28 Mill. Personjahre, Frauen 15 Millionen. Das Gesamt-N wird nicht angeführt. Personenjahre für DME-Exponierte wurden auf 7,4 Mill. (Männer) und 240000 Personenjahre (Frauen) beziffert. Über Record-Linkage erfolgte ein Abgleich mit dem Todesursachen- und Krebsregister mit nahezu 100 % Erfassung. Neben Repräsentativität, Vollständigkeit und Power stellen die Messung der Zielgröße als Krebsinzidenz besondere Vorzüge dieser Studie dar. Der Abgleich mit beiden Registern diente vermutlich der Validierung. Die Follow-Up-Zeit umfasste 1971-1989. Die SIR-Analyse wurde mit einer nationalen Referenzpopulation nach Alter, Geschlecht und Kalenderzeit durchgeführt. Im internen Vergleich mit nicht-exponierten Beschäftigten erfolgte die Überprüfung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen über die Poisson-Regression adjustiert nach Alter, Ge-



schlecht, Kalenderzeit und städtisch/ländlichem Wohnsitz. Es zeigte sich eine signifikante, moderate Risikoerhöhung für Lungenkrebs mit positiver Dosis-Wirkungsbeziehung. Trend Tests werden nicht berichtet. Signifikant erhöhte SIR fanden sich auch für Magen-, Pankreas-, Larynx- und Nieren-CA bei Männern, sowie für Oral-, Pharynx- und Zervikal-Karzinom bei Frauen, für beide Geschlechter allerdings ohne die Bestätigung einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Für Blasenkrebs ließ sich keine Risikoerhöhung erkennen. Für mögliche Confounder (Rauchen, Asbest, Quarzstaub, Human Papilloma Virus) wurde nicht kontrolliert, was die Interpretation einschränkt. Angesichts der Repräsentativität und sehr guten Zielgrößenerfassung sowie positiven Dosis-Wirkungsbeziehung für Lungenkrebs spricht das Ergebnis eher für einen Zusammenhang mit DME.

Der Kohortenstudie von Jianguang et al. (2005) bezieht sich auf die gleiche Studienpopulation wie die von Boffetta et Silverman (2001a), allerdings läuft das Follow-Up länger, d.h. bis zum Jahr 2000. Obwohl die Exposition nur über ein standardisiertes Verfahren von Berufsbezeichnungen erfasst wird und Confounder wie das Rauchen nicht kontrolliert werden können, besticht die Arbeit durch ihre Repräsentativität der arbeitenden schwedischen Bevölkerung. Ein anderes wichtiges Argument für die Aussagekraft der Studie ist die exzellente Outcome-Messung anhand des Krebsregister in Schweden, welches inzidente Krebserkrankungen nahezu vollständig erfasst. Es zeigen sich signifikante moderate Risikoerhöhungen für Lungen- und Nierenkrebs in diesel-exponierten Berufsgruppen, was für einen Zusammenhang von DME und Krebserkrankungen spricht.

Zeegers und Kollegen (2001) untersuchten in einer Case-Cohort-Studie den Zusammenhang von beruflichen Belastungen von DME, Farben, PAH sowie aromatischen Aminen und Blasenkrebs. Sie war eingebettet in eine prospektive, populationsbezogene Kohortenstudie mit 58279 Männern in den Niederlanden bzgl. Diät, Lebensstilfaktoren, Berufsgeschichte und Krebsentstehung. Mit Beginn der Kohortenstudie 1986 wurde eine schriftliche Befragung aller Kohortenteilnehmer zu besagten Einflussfaktoren durchgeführt und per Record-Linkage mit dem Krebsregister 1992 die Krebsinzidenz der gesamten Kohorte festgestellt, wobei von einem hohen Erfassungsgrad mit über 95 % auszugehen ist. Besondere Stärke dieser Arbeit ist die hohe Follow-Up-Rate, der prospektive Ansatz der Expositionserhebung, womit

die Frage der Temporalität gesichert ist, und die Repräsentativität der Studienpopulation (populationsbezogen). Von Arbeitsmedizinern wurde die Exposition nach der Expositionswahrscheinlichkeit verblindet bewertet und mit der Länge des Beschäftigungsverhältnisses als kumulative Expositionswahrscheinlichkeit in Beziehung gesetzt. Die Expositionsprävalenz gegenüber DME beläuft sich in beiden Vergleichsgruppen auf ca. 18,5 %. Besonders belastete Berufsgruppen waren Schiffsingenieure, -mechaniker, Autoschlosser und Lastwagenfahrer. Auch hier fehlen quantitative, direkt gemessene Daten. Im „exponentially distributed failure time regression model“ wurde unter Diesel-Exposition eine nicht-signifikante Risikoerhöhung für Blasenkrebs ohne Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt, und dies bei umfangreicher Confounder-Kontrolle. Da die durchschnittliche Expositionszeit unklar bleibt, ist keine Aussage zur Latenzzeit möglich, d.h. ob die Beobachtungszeit bei dieser älteren Subkohorte auch tatsächlich ausgereicht hat. Insgesamt kann mit diesen marginalen Risikoerhöhungen kein Zusammenhang von DME und Blasenkrebs bestätigt werden.

Die Population der Case-Cohort-Studie von Boers et al. (2005) stammt aus derselben prospektiven Kohortenstudie wie die von Zeegers et al. (2001). Boers et al. (2005) untersuchen darin den Zusammenhang von DME und Prostata-Krebs, demzufolge keine Assoziation gefunden werden kann.

### **2.3.2 Zusammenfassung: Kohortenstudien**

Zusammenfassend sind vier Kohorten- und eine Case-Cohort-Studie neueren Datums qualitativ besonders hochwertig (Tab 2.3.2). Davon untersuchen drei Kohortenstudien den Zusammenhang von DME und Lungenkrebs bzw. der Lungenkrebssterblichkeit. Es finden sich in allen drei Kohortenstudien leichte bis moderate Risikoerhöhungen, die in zwei der Arbeiten signifikant sind. Auch die qualitativ nicht so überzeugenden Studien berichten fast alle über leichte bis moderate Risikoerhöhungen für Lungenkrebs, die teilweise signifikant sind und in einer Arbeit sogar bis zur Risikoverdopplung reichen. Unter zusätzlicher Einbeziehung der EPA-Bewertung zeigen alle 10 hochwertigen Studien ein ähnlich homogenes Bild: leichte bis moderate Risikoerhöhungen, die überwiegend signifikant sind und zuweilen über die Risi-

koverdopplung hinausreichen. Es wird eine breites Spektrum von Berufen mit DME-Belastungen erfasst, wozu Eisenbahner, Straßenarbeiter, Schwermaschinenarbeiter, LKW- und Busfahrer, das Transportwesen, Busmechaniker, Feuerwehrleute und Minenarbeiter zählen.

Insgesamt wird das Rauchen oft nicht berücksichtigt, besonders hochbelastete Gruppen wie Bergarbeiter werden selten untersucht und die Expositionserfassung ist oft ungenau.

Tab. 2.3.2: Qualitätsbewertung und Ergebnisse der bisherigen Literatur (Kohorten-, Fall-Kohorten- und eingebetteten Fall-Kontroll-Studien zu DME und Lungenkrebs)

<b>Studien 2000-2007</b>		
	Alle Zielgrößen	Zielgröße Lungenkrebs
Anzahl Studien insgesamt	8	7
Mit Risikoerhöhung		6
Davon signifikant		3
<b>Hochwertige Arbeiten insgesamt</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
Mit Risikoerhöhung		<b>3</b>
Davon signifikant		<b>2</b>
<b>Alle Studien 1981-2007 (einschließlich EPA-Bericht)</b>		
Anzahl Studien insgesamt	17	16
Mit Risikoerhöhung		13
Davon signifikant		9
<b>Hochwertige Arbeiten insgesamt</b>	<b>10</b>	<b>8</b>
Mit Risikoerhöhung		<b>8</b>
Davon signifikant		<b>6</b>

Frauen sind insgesamt unterrepräsentiert, was zu denken gibt, angesichts der signifikanten Risikoerhöhung für die frauenspezifischen Krebserkrankungen Ovarial- und Zervikalkrebs in jeweils einer der qualitativ hochwertigen Arbeiten. Mehr noch fällt die Risikoerhöhung für Ovarialkrebs besonders stark aus. In den hochwertigen Studien finden sich keine signifikanten RR für Blasenkrebs, allerdings vereinzelt leichte signifikante Erhöhungen für Nieren-, Larynx- und Pharynxkarzinome. Zu allen anderen Krebserkrankungen werden keine Risikoerhöhungen in den besonders aussagekräftigen Studien berichtet.

Kohortenstudien bekleiden in der ätiologischen Forschung höchstes Evidenzniveau (Level 2, Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2001), da sie im Vergleich zu Fall-Kontroll-Studien das wichtigste Hill-Kriterium der Temporalität (Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health 1964, Hill 1965) besonders gut abbilden können. Demnach muss die Exposition der Erkrankung vorangehen, was per Design festgelegt ist, da Kohortenstudien von der Exposition ausgehen.

Große Kohortenstudien liefern oft Daten hoher Qualität und Ergebnisse mit hoher Repräsentativität (Klug et al. 2004). Die Ergebnisse verlangen allerdings eine ausführliche Abwägung und Kontrolle möglicher Confounder ab. Wenngleich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) noch aussagekräftiger wären (Level 1), so ist ein solcher experimenteller Ansatz aus ethischen Erwägungen für ätiologische Fragen wie diese nicht vertretbar. Hier ist anzumerken, dass die etablierten Evidenzlevel des Oxford Centre aus der klinischen Epidemiologie kommen und deshalb experimentelle Designs (RCT) höchsten Stellenwert zur Beurteilung der Effektivität von Interventionen haben. Dies trifft aber nicht für ätiologische Studien zu, so dass an dieser Stelle Nachbesserungen der Kategorisierung wünschenswert wäre, um das faktisch höchste Evidenzniveau (Kohortenstudien, bislang maximal Level 2) entsprechend höher (Level 1) kennzeichnen zu können. Die eingebetteten Fall-Kontroll-Studien haben zu klassischen F-K-Studien den Vorteil, dass der Recallbias vermieden werden kann, da die Exposition auf der Grundlage des Kohortenansatzes vor der Erkrankung erfasst wird. Darüber hinaus stammen Fälle und per „matching“ gewonnene Kontrollen aus der gleichen Kohorte und damit der gleichen Population (Hoffmann et Heidemann 2005). Die Auswertung erfolgt aber mittels logistischer Regression und ist dem klassischen Ansatz analog. Fall-Kohorten-Studien sind dem Kohortenansatz noch näher, da eine repräsentative Subkohorte der Gesamtkohorte schon vor bzw. unabhängig von der Erkrankung nach dem Zufallsprinzip gezogen wird. Die Fälle dieser Subkohorte werden dann den Fällen außerhalb der Subkohorte hinzugefügt. Alle anderen Personen der Subkohorte dienen dann als Kontrollen. Bei der Analyse können Inzidenzraten geschätzt werden und die Auswertung erfolgt mittels Cox-Regression ähnlich der von Kohortenstudien. Aufgrund der Repräsentativität kann diese Subkohorte bzw. die daraus gewonnenen Kontrollen auch für andere Erkrankungen, also mehrfach genutzt werden. Die eingebetteten Fall-Kontroll-Studien und Fall-Kohorten-Studien nutzen demnach die Vorzüge des Kohortendesigns und sind deshalb in den Tabellen den Kohortenstudien zugeordnet worden. Sie haben zudem den Vorteil großer Kostenersparnis, da nicht alle Daten sämtlicher Kohortenmitglieder benötigt werden (Hoffmann et Heidemann 2005).

### 2.3.3 Fall-Kontroll-Studien

Es wurden insgesamt neun Fall-Kontroll-Studien in den Jahren 2000 bis 2007 identifiziert. Die tabellarische Darstellung (Tab. 2.3.3a) orientiert sich an der Darstellung der EPA-Bewertung. Die Studien des EPA-Berichts sind zur Information angehängt (Tab. 2.3.3b). Gestrichelte Linien in den Tabellen weisen auf eine Re-Analyse vorangegangener Publikationen hin, so dass die Studien dann nur einmal in die Bewertung einfließt, da die Studienpopulationen in dieser Situation nicht unabhängig voneinander sind.

Die australische Fall-Kontroll-Studie von Fritschi et al (2007) fand keine Assoziation zwischen Dieselaabgasen und Prostata-Krebs. Diese Studie hat zwar den Vorzug, zur Fallrekrutierung ein etabliertes Krebsregister eingesetzt zu haben, die Antwort-Raten für Fälle (57%) und insbesondere Kontrollen (37%) aus dem hiesigen Wählerverzeichnis sind allerdings sehr niedrig. Damit wurde per Design ein aussagekräftiger Populationsbezug hergestellt, die niedrige Antwortrate stellt allerdings die Repräsentativität in Frage. Inwieweit für SES und Lebensstilfaktoren kontrolliert wurde, bleibt offen, so dass unzureichende Confounder-Kontrolle nicht ausgeschlossen werden kann. Power-Berechnungen werden ebenfalls nicht angeführt, womit unklar bleibt, ob die Studiengröße ausreichend war, um mögliche Unterschiede entdecken zu können. Wenngleich die Expositionsbewertung der Arbeitsanamnesen aus den verwendeten Fragebögen durch einen Arbeitshygieniker individuell vorgenommen wurde und unter Zuhilfenahme internationaler Arbeitssicherheitsleitlinien kategorisiert wurde, bleibt das Problem möglicher Erinnerungsfehler, so dass auch Missklassifikationen nicht ausgeschlossen werden können. Positiv zu bewerten ist jedoch der Einsatz von Verblindungstechniken in dieser Studie. Demnach sind vorgenannte Biasquellen nicht-differentieller Natur bzgl. des Fall-Kontroll-Status, sodass diese Art von Missklassifikationen tendenziell eher zur Unterschätzung eines möglichen Zusammenhangs führen. An dieser Stelle sei auf eine kleine, deutsche Fall-Kontroll-Studie von Seidler et al. (1998) verwiesen, die einen starken Zusammenhang zwischen Prostata-Krebs und DME zeigen konnte. Diese Studie ging nicht in die EPA-Bewertung (2002) ein, da sie auf Fall-Kontrollen mit Lungenkrebsfällen fokussiert war.

**Tab. 2.3.3a** Epidemiologic studies of the cancer effects of exposure to DME: case-control studies of cancer (published 2000-2007)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results with 95 %CI (for highest exposure groups, if applicable)	Limitations	High study quality
Fritschi et al. 2007	Population-based, men, Western Australia Cases: 606 <b>prostate cancer</b> , 2001-2002 Controls: 471 randomly selected from electoral roll	Job history by computer-assisted telephone interview; exposure assessment by occupational hygienist connected with safety guidelines	Not-substantial exposed: OR 0.92 (0.71-1.19) Substantial exposed: OR 1.07 (0.67-1.72)	Low response rates (cases:57%, controls: 37%) -> representativeness? Probably insufficient confounder-control, only age-adjusted OR Power? No validation of exposure assesment	
Kellen et al. 2007	200 cases with histological conformed incident <b>bladder cancer</b> by cancer registry in the Belgium province of Limburg, men and women, 1999-2004 385 randomly sampled population controls from population registry	Occupational history assessed by 2 experienced and blinded hygienists for probability and then connected with duration for cumulative probability of exposure	For highest exposure: RR for bladder cancer 1.51 (0.85-2.75) adjusted for age, gender and smoking No interaction with smoking and metabolic genetic polymorphisms (GSTM1, GSTT1, NAT2, SULT1A1)	Probably insufficient power for DME and bladder cancer Exposure measurement coarse Non-response not mentioned (selection bias?)	
Richiardi et al. 2006	Population-based, men and women, Turin, Italy Cases: 595 incident <b>lung cancer</b> hospital cases by monitoring, 1991-1992 Controls: 845 randomly selected from population registry	Occupational history by interviews with job-specific modules evaluated by industrial hygienist connected with survey data	Overall (exposed vs. not exposed): OR 1.04 (0.70-1.37) Cumulative exposure: I tertile: OR 1.01 (0.66-1.56) II tertile: OR 0.99 (0.64-1.53) III tertile: OR 0.86 (0.56-1.31) Similar for probability, intensity and duration Urban-road related exposure: OR 1.26 (0.79-2.00)	No established cancer registry used No blinding of assessors mentioned Power?	(+)

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; OC: Occupational; RF: Risk factor; RR: Relative risk; vs.: versus

**Tab. 2.3.3a** Epidemiologic studies of the cancer effects of exposure to DME: case-control studies of cancer (published 2000-2007)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results with 95 %CI (for highest exposure groups, if applicable)	Limitations	High study quality
Band et al. 2005	1129 male histological confirmed <b>bladder cancer</b> cases from cancer registry in British Columbia, Canada, 1983-1990, age $\geq 20$ years, 8492 controls matched by age and year of diagnosis from other cancer sites of the Registry excluding lung cancer and cancer from unknown primary site	Lifetime Occupations by self-administered questionnaire coded according to Canadian Standard Occupation Classification (SOC) and Canadian Standard Industrial Classification (SIC), categories of never/ ever/ usual (longest held) job	Significant risk elevation for DME-related occupations only confirmed for Truck drivers: Adjusted for smoking, education, ethnicity, alcohol consumption Usual: OR 1.21 (0.92-1.60) Ever: OR 1.20 (1.02-1.41)	Very rude DME exposure assessment, no quantitative measurements used Response rates not high (64.7% for cases, 60,1% for controls) -> selection bias? When coding occupations blinding with regard to disease status not mentioned	
Elci et al. 2003	Community-based, Northwest Turkey, men Cases: 940 <b>larynx cancer</b> , 1979-1984 Controls: 1519 other cancers including 211 non-cancer illness from same hospital	Job history by standardized questionnaire transferred to JEM by industrial hygienist; 4 levels of probability and intensity	Overall OR 1.5 (1.3-1.9) age, smoking, alcohol adjusted; positive dose-response for supraglottic tumor with highest intensity: OR 2.0 (1.2-3.2) and highest probability: OR 1.8 (1.1-2.9)	Lack of information on duration of exposure and monitoring data on exposure No latency analysis	+
McDuffie et al. 2002	Population-based, farmers from 6 Canadian provinces, men Cases: 235 incident <b>Non-Hodgkin Lymphoma</b> (NHL) from cancer registries Controls: 673 from Provincial Health insurance records, voters', telephone lists	Lifetime OC history, OC exposure to DME (Mail questionnaire)	For diesel fuel or exhaust: OR: 1.52 (1.05-2.19) adjusted for age, residence, medical history (measles, cancer), pesticides, other OC exposures OR: 1.63 (1.17-2.26) adjusted for age and residence	Exploratory Analysis inadequate No expert assessment of exposure Temporality of exposure and outcome? Recall bias DME and diesel fuel not differentiated Population temporally not defined Power? No latency analysis	(Very low)

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; OC: Occupational; RF: Risk factor; RR: Relative risk; vs.: versus

**Tab. 2.3.3a** Epidemiologic studies of the cancer effects of exposure to DME: case-control studies of cancer (published 2000-2007)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results with 95 %CI (for highest exposure groups, if applicable)	Limitations	High study quality
Bjork et al. 2001	Community-based, southern Sweden Cases: 226 incident <b>Philadelphia chromosome+ chronic myeloid leukaemia (Ph+CML)</b> in men and women 1976-93 from Department of Clinical Genetics Controls: 251 population-based (bureau of statistics)	OC history (telephone interviews) assessed by hygienists	Overall: OR 1.1 (0.64-1.9) No dose-response by intensity	DME and gasoline exposures not differentiated Less Power? High non-response of controls Recall bias, interviewer bias possible Qualitative Exposure Assessment Occupations with DME exposure not specified	
Goldberg et al. 2001	Community-based, Montreal, men, 35-70 years Cases: 497 histological confirmed incident <b>colon cancer</b> 1979-1985 from hospitals Controls: 1514 incident cancer other than digestive, lung and peritoneum in the same time period; 533 population-based (random digit dialing)	Lifetime OC history by interviews applied shortly after diagnosis to JEM by experts; 3 exposure categories by probability and intensity (none, non-substantial, substantial)	Substantial category population-based controls: OR 2.1 (1.1-3.7) pooled controls: OR 1.5 (1.0-2.3) adjusted for age and non-OC RF, trend for dose-response OR 1.6 (1.0-2.5) adjusted for age, OC and non-OC RF	Bladder cancer in control-group (underestimation) Qualitative Exposure Assessment Not all confounders considered Exploratory (DME besides lots of different occup. agents) Concurrent exposures	(medium)
Gustavsson et al. 2000	Population-based, case-referent study, men 40-75 years in Stockholm county, Sweden Cases: 1042 incident <b>lung cancer</b> from cancer register Controls: 2364 randomly sampled from population register	Lifetime OC history transferred by hygienist to semiquantitative JEM, categories for intensity and probability, cumulative exposure (product of intensity, probability and duration of exposure)	RR in highest cumulative exposure group: RR 1.63 (1.14-2.33), adjusted for age, smoking, other OC factors, residential radon, environmental traffic-air pollution Trend for dose-response	Under- or Overestimation of retrospective exposure levels cannot be excluded Reporting, Recall bias	+

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; OC: Occupational; RF: Risk factor; RR: Relative risk; vs.: versus



**Tab. 2.3.3b** Epidemiologic studies of the health effects of exposure to DME: case-control studies of lung cancer (EPA 2002, published prior 2000)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results	Limitations	High study quality
Hall et Wynder 1984	502 histologically confirmed lung cancers Cases diagnosed 12 mo prior to interviews 502 matched hospital controls without tobacco-related diseases, matched for age, sex, race, and geographical area Population from 18 hospitals in controls	Based on previous Industrial Hygiene Standards for a particular occupation, usual lifetime occupation coded as "probably high exposure" and "no exposure" NIOSH standards used to classify exposures: High Moderate Low	SNS excess risk after adjustment for smoking for lung cancer: RR = 1.4 (0.8; 2.4) (1 <sup>st</sup> criteria) and RR = 1.7 (NIOSH criteria)	Complete lifetime employment history not available Self-reported occupation history not validated No analysis by dose, latency, or duration of exposure No information on nonoccupational diesel exposure	
Damber et Larsson 1987	589 lung cancer cases who had died prior to 1979 reported to Swedish registry between 1972 und 1977 582 matched dead controls (sex, age, year of death, municipality) drawn from National Registry of Cause of Death 453 matched living controls (sex, year of birth, municipality) drawn from National Population Registry	Occupations held for at least 1 year or more A 5-digit code was used to classify the occupations according to Nordic Classification of Occupations	For underground miners: SS OR = 2.7 ( $\geq 1$ year of employment) SS OR = 9.8 ( $\geq 20$ years of employment) For professional drivers: SNS OR = 1.2 ( $\geq 20$ years of employment) with dead controls All ORs adjusted for smoking	Uncertain DME exposure No validation of exposure done Underground miners data not adjusted for other confounders such as radon, etc.	
Lerchen et al. 1987	506 lung cancer cases from New Mexico tumor registry (333 males and 173 females) Aged 25-84 years Diagnosed between January 1, 1980, and December 31, 1982 771 (499 males and 272 females) frequency matched with cases, selected from telephone directory	Lifetime occupational history and self-reported exposure history were obtained Coded according to Standard Industrial Classification Scheme	No excess of relative odds were observed for DME exposure	Exposure based on occupational history and self-report, which was not validated 50 % occupational history provided by next of kin Absence of lung cancer association with asbestos suggests misclassification of exposure	

Abbreviations: OR = odds ratios; RR = relative risk; SNS = statistically nonsignificant; SS = statistically significant.

**Tab. 2.3.3b** Epidemiologic studies of the health effects of exposure to DME: case-control studies of lung cancer (EPA 2002, published prior 2000)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results	Limitations	High study quality
Benhamou et al. 1988	1260 histologically confirmed lung cancer cases 2084 non-tobacco-related diseases matched controls (sex, age at diagnosis, hospital admission, and interviewer) Occurring between 1976 and 1980 in France	Based on exposures determined by panel of experts The occupations were recorded blindly using International Standard Classification of Occupations as chemical or physical exposures	Significant excess risks were found in motor vehicle drivers (RR = 1.42) (1.07, 1.89) and transport equipment operators (RR = 1.35) (1.05, 1.75) (smoking adjusted)	Exposure based on occupational histories not validated Exposures classified as chemical and physical exposures, not specific to DME	
Hayes et al. 1989	Pooled data from three different studies consisting of 2291 male lung cancer cases 2570 controls	Occupational information from next of kin of all jobs held Jobs classified with respect to potential exposure to known and suspected pulmonary carcinogens	SS OR = 1.5 (1.1, 2.0) for truck drivers (> years of employment) SS positive trend with increasing employment as truck driver Adjusted for a age, smoking, & study area	Exposure data based on job description given by next of kin, which was not validated Could have been mixed exposure to both diesel and gasoline exhausts Job description could have led to misclassification	
Steenland et al. 1990	1058 male lung cancer deaths between 1982 and 1983 1160, every sixth death from entire mortality file, sorted by Social Security number (excluding lung cancer, bladder cancer, and motor vehicle accidents) Cases and controls were from Central State Teamsters who had filed claims (requiring 20-year tenure)	Longest job held: diesel truck driver, gasoline truck driver, both types of trucks, truck mechanic, and dockworkers	As 1964 cut-off point: SS OR = 1.64 for long-haul drivers with 13+ years of employment Positive trend test for long-haul drivers of 35+ years of employment Adjusted for age, smoking, & asbestos	Exposure based on job titles not validated Possible misclassification of exposure and smoking, based on next-of-kin information Lack of sufficient latency	+
Steenland et al. 1998	Exposure-response analyses of their 1990 case-control study	Industrial hygiene data of elemental carbon in trucking industry collected by Zaerbst et al. (1991) used to estimate individual exposure Cumulative exposures calculated based on estimated lifetime exposures	For mechanics: OR = 1.69 (had the highest DME exposure) Lowest DME exposure and lowest OR = 1.93 observed for dockworkers Increasing risk of lung cancer with increasing exposure Adjusted for age & smoking		

Abbreviations: OR = odds ratios; RR = relative risk; SNS = statistically nonsignificant; SS = statistically significant;

**Tab. 2.3.3b** Epidemiologic studies of the health effects of exposure to DME: case-control studies of lung cancer (EPA 2002, published prior 2000)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results	Limitations	High study quality
Boffetta et al. 1990	From 18 hospitals (since 1969), 2584 male lung cancer cases matched to either one control (69) or two controls (2515) were drawn. Matched on age, hospital, and year of interview	A priori aggregation of occupations categorized into low probability, possible exposure (19 occupations), and probable exposure (13 occupations) to DME	OR slightly below unity SNS Adjusted for smoking	No verification of exposure Duration of employment used as surrogate for dose Number of individuals exposed to DME was small	
Emmelin et al. 1993	50 male lung cancer cases from 15 ports (worked for at least 6 months between 1950 and 1974), 154 controls matched on age and port	Indirect DME exposure assessment done based on (1) exposure intensity, (2) characteristics of ventilation, (3) measure of proportion of time in higher exposure jobs	SS OR for high-exposure group = 6.8 (1.3, 34.9) Positive trend for DME observed (trend much steeper for smokers than nonsmokers) Adjusted for smoking	Numbers of cases and controls are small Very few nonsmokers Lack of exposure information on asbestos No latency analysis	+
Swanson et al. 1993	Population based case-control study in metropolitan Detroit 3792 lung cancer cases and 1966 colon cancer (cases) controls, diagnosed between 1984 and 1987 in white and black males (aged between 40-84)	Telephone interviews with the individual or surrogate about lifetime work history Occupation and industry data coded per 1980 U.S. Census Bureau classification codes Certain occupations and industries were selected as unexposed to carcinogens	SS excess ORs observed for - black farmers OR = 10.4 for 20+ years employment - white railroad industry workers OR = 2.4 for 10+ years employment Among white trend tests were SS for - drivers of heavy duty trucks - drivers of light duty trucks - farmers - railroad workers Among blacks trend test was SS for farmers only All the ORs were adjusted for age at diagnosis, pack-years of cigarette smoking and race	Lack of direct information on specific exposures No latency analysis	+

Abbreviations: OR = odds ratios; RR = relative risk; SNS = statistically nonsignificant; SS = statistically significant.

**Tab. 2.3.3b** Epidemiologic studies of the health effects of exposure to DME: case-control studies of lung cancer (EPA 2002, published prior 2000)

Authors	Population studied	DME exposure assessment	Results	Limitations	High study quality
Hansen et al. 1998	Population-based case-control study of professional drivers in Denmark Male lung cancer cases diagnosed between 1970-1989, controls matched by year of birth and sex	Information about past employment obtained by linkage with nationwide pension fund Employment as lorry/bus drivers (n=1,640) and taxi drivers (n=426) was used as surrogate for exposure to DME	For lorry/bus drivers: SS OR = 1.31 For taxi drivers: SS OR = 1.64, which increased to 2.2 in > 5-year employment with no lag time & 3.0 in > 5 year employment with 10-year lag time SS trend test for increasing risk with increasing employment for both lorry/bus drivers & taxi drivers (p<0.001) All ORs adjusted for socio-economic status	Lack of information on the type of fuel (personal communication with the principal investigator confirmed that diesel fuel is used for the lorry/buses and taxis since early 1960s) Even though direct adjustment was not done for smoking/asbestos, indirect methods indicate that the results are not likely to be confounded by these factors	+
Brüske-Hohlfeld et al. 1999, 2000	Pooled analysis of two case-control studies (3498 cases & 3541 controls) Controls frequency matched on sex, age, & region, randomly selected from the compulsory population registry Inclusion criteria: (1) born in or after 1913/less than 75 years old, (2) German nationality/ resident of the region - lived in Germany for more than 25 years, & (3) lung cancer diagnosis should be 3 months prior to the study Information obtained by personal interview on:	Lifetime detailed occupational & smoking histories obtained from each individual in a personal interview Based on job codes (33 job titles & 21 industries) potential DME exposure classified in 4 categories: A- professional drivers of trucks, buses & taxis; B- other traffic related i.e., switchman, locomotive, & forklift drivers; C- bulldozer operators, grades, & excavators; D- farm tractor drivers Cumulative DME exposures and pack-years (smoking) calculated for each individual	SS higher risk adjusted for smoking observed for all 4 categories: A- ORs ranged from 1.25 to 2.53 B- ORs ranged from 1.53 to 2.88 C- ORs ranged from 2.31 to 4.3 D- 6.81 (exposure < 30 years) Risk increased with increasing exposure	Lack of data on actual exposure to diesel exhaust	+

Abbreviations: OR = odds ratios; RR = relative risk; SNS = statistically nonsignificant; SS = statistically significant.

Die belgische Studie von Kellen et al. (2007) untersucht den Zusammenhang von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH), aromatischen Aminen sowie DME und Blasenkrebs im Hinblick auf Interaktionen mit dem Rauchen und genetischen Polymorphismen anhand der metabolischen Gene GSTM1, GSTT1, NAT2, SULT1A1, welche die individuelle Reaktion auf Umweltkarzinogene beeinflussen. Diese Untersuchung zeigt eine nicht-signifikante moderate Risikoerhöhung für Blasenkrebs bei beruflicher DME-Belastung. Es lassen sich keine Interaktionen mit dem Rauchen und genetischen Polymorphismen finden. Die besonderen Stärken dieser Arbeit liegen in ihrer Repräsentativität der inzidenten Fälle aus einem etablierten Krebsregister, gleichwohl die Autoren dessen Erfassungsraten nicht nennen. Ebenso ist die populationsbezogene Kontrollgruppe aus dem Bevölkerungsregister positiv zu bewerten. Die Teilnahmeraten und Studienverweigerer sind allerdings nicht aufgeführt; die Kontrollen werden aber einem Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich demographischer Faktoren unterzogen, der akzeptabel erscheint. Somit ist von gravierenden Selektionsbias nicht auszugehen. Ebenso wird für Confounding, insbesondere dem Rauchen anhand genauer quantitativer Erfassung kontrolliert. Die Expositionserfassung geht allerdings über die Bestimmung der kumulativen Wahrscheinlichkeit der Exposition nicht hinaus (Wahrscheinlichkeit des Vorliegens anhand der 3 Kategorien „keine“, „wahrscheinlich“ und „sicher“ gekoppelt mit der Dauer). Es wird also keine direkte quantitative DME-Messung berücksichtigt, was eine Schwäche darstellt. Diese Situation kann zur Unterschätzung des Effektes führen, da es sich eher um nichtdifferentielle Missklassifikation der Exposition in Bezug auf das Outcome handelt, weil die Arbeitshygieniker zu Bewertung der Exposition hinsichtlich Krankheitsstatus verblindet waren. Aufgrund mangelnder Power kann es möglich sein, einen signifikanten Unterschied nicht entdecken zu können (Kellen et al. 2005). Auch ist nicht klar, ob und wie ein Einfluss und mögliche Interaktionen der verschiedenen beruflichen Risikofaktoren untereinander berücksichtigt ist. Somit bleibt die Aussagekraft dieser Studie bzgl. des Einflusses von DME auf Blasenkrebs limitiert.

Richiardi et al. 2006 untersuchten in ihrer Fall-Kontroll-Studie inzidente Lungenkrebsfälle in der oberitalienischen Stadt Turin und fanden eine marginale Risikoerhöhung für berufliche Dieselbelastungen von OR 1.04 [0.70-1.37], die branchenbezogen für 8 Tankwarte bis zur nicht-signifikanten Risikoverdopplung reichte.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch in dieser Studie keine personenbezogenen Messdaten verwendet wurden, sondern subjektive Angaben zur Berufsvorgeschichte mit aggregierten Survey-Daten durch einen arbeitsmedizinischen Experten verbunden und bewertet wurden, so dass Missklassifikationen nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Der Einsatz von berufsspezifischen Modulen im Interview, die a priori entwickelt wurden, macht eine differenzierte Expositionserfassung in Verbindung mit Survey-Daten möglich. Die Kontrolle von Confounding in Bezug auf das Rauchen und andere Berufskarzinogene sowie Bildungsstatus ist positiv zu konnotieren, wenngleich mögliches Confounding durch allgemeine, außerberufliche Belastungen nicht geprüft werden. Es wurde allerdings für den Bildungsstatus kontrolliert. Es bleiben Unklarheiten zur Verblindung der Experteneinschätzung hinsichtlich der Exposition, wie auch die Frage der Power unbeantwortet ist. Gleichwohl wurden die Expositionsbewertungen von 2 unabhängigen Arbeitshygienikern validiert. Auf ein etabliertes Krebsregister wurde nicht zurückgegriffen, was Unsicherheiten in Bezug auf die Vollständigkeit der Erfassung der Fälle mit sich bringen könnte. Es ist insgesamt aber nicht von einer gravierenden Selektionsverzerrung auszugehen, wofür auch die hohen Antwortraten sprechen. Die differenzierte Expositionserfassung und Confounderkontrolle weist ebenfalls auf eine solide Datengrundlage der Studie hin.

Band et al. (2005) zeigen eine leichte, signifikante Risikoerhöhung für Blasenkrebs bei Lastwagenfahrern, die sich in allen anderen DME-belasteten Berufen nicht zeigt. In dieser Fall-Kontroll-Studie ist allerdings die grobe Expositionserfassung ausschließlich anhand der Berufskodierungen in die längste Beschäftigung oder jemals ausgeübte Arbeit jeweils sehr undifferenziert. Gleichwohl die Outcome-Erfassung inzidenter Fälle, die histologisch bestätigt wurden, anhand des Krebsregister sehr genau ist und die Größe der Studie überzeugt, sind die Teilnehmerraten mit 64,7% für die Fälle und 60,1% für die Kontrollen niedrig. Die Kontrollen aus anderen gemeldeten Krebserkrankungen zu verwenden, könnte zu einer Unterschätzung der Risiken führen, da auch andere Krebserkrankungen mit den fraglichen Risikofaktoren assoziiert sein könnten. Zu loben wiederum ist das Bemühen um eine adäquate Confounder-Kontrolle für das Rauchen, Bildung, Ethnie und Alkoholkonsum. Auch die Berücksichtigung einer langen Latenzzeit mit einem Mittelwert von über 20 Jahren ist positiv zu bewerten. Die grobe Expositionserfassung, fragliche Selektionsver-

zerrungen und mangelnde Kontrastierungsmöglichkeiten der Exposition mit der Vergleichsgruppe begrenzen jedoch die Aussagekraft der Studie.

Elci und Kollegen (2003) gingen der Frage nach dem Zusammenhang von Larynx-Karzinomen und berufsbezogenen Expositionen von DME, Benzin-Abgasen, PAH, Formaldehyd und Lösemitteln nach. Für die Fall-Kontroll-Studie wurden in einem Tumorzentrum im Nordwesten der Türkei inzidente Krebsfälle in dem Zeitraum von 1979-1984 herangezogen und anhand der Archivdaten von einem Onkologen diagnostisch verifiziert sowie nach ICD-O (Onkologie) codiert. Von allen 958 Larynx-Krebsfällen sind nur 18 Personen (1,9%) aufgrund mangelnder Information inklusive 7 Frauen ausgeschlossen worden. Die Kontrollen (1519) rekrutierten sich aus allen anderen Krebsfällen, die nicht mit den ätiologischen Faktoren für Larynx-Krebs assoziiert sind (NHL, Hoden-, Knochen-, Brusttumore, Hauttumore/nicht Melanome) und aus gutartigen Erkrankungen, die ursprünglich unter Tumorverdacht eingewiesen wurden (N=211). Die Exposition wurde bei Einweisung in das Krankenhaus anhand eines standardisierten Fragebogens (individuelle Berufsvorgeschichte, Rauchen, Alkohol) durch geschulte Interviewer erfasst und anschließend von Experten einer Job-Expositions-Matrix mit standardisierten Berufsklassifikationen und Verfeinerungen durch einen lokalen Arbeitsmediziner verblindet zugeführt. Es wurden vier Expositions-klassen anhand von Intensität und Wahrscheinlichkeit gebildet (keine bis hoch). DME-Belastungen beziehen sich in dieser Studie v.a. auf Industrie-, Textilarbeiter- und Produktionsvorarbeiter sowie Fahrer, ohne dies detaillierter zu spezifizieren. Das Risiko war für alle Larynx-Karzinome bei DME-exponierten signifikant moderat erhöht, adjustiert nach Alter, Rauchen und Alkoholkonsum (logistische Regression). Letztgenannte Variablen waren dichotomisiert („ever/never“). Ein erhöhtes Risiko für PAH-Exponierte fand sich nur in Verbindung mit DME. Für supraglottische Karzinome zeigte sich auch eine signifikant positive Dosis-Wirkungsbeziehung (Intensität:  $\text{Chi}^2$  Trendtest  $p=0.001$ , Wahrscheinlichkeit:  $p<0.001$ ) mit Risikoverdopplung in der höchsten Kategorie. In Sensitivitätsanalysen bleiben die Ergebnisse stabil (Analyse mit Mantel-Haenszel-Test, mit quantitativen Raucherangaben/Packungsjahren, mit Kontrollen gutartiger Erkrankungen). Besondere Vorzüge sind die genaue Zielgrö-Benerfassung mit einer sehr hohen Fallzahl und die nahezu Totalerfassung einer repräsentativen Studienpopulation. Bemerkenswert ist auch, dass es die einzige Arbeit in einem Entwicklungsland ist mit vergleichsweise hoher beruflicher DME-Expositi-

onsprävalenz von 32% unter den Fällen (im Vergleich: 15% Lebenszeitprävalenz für die gesamte Studienpopulation in Montreal, Goldberg et al. 2001). Zudem vermindert die zeitnahe Erfassung der Exposition bei Diagnosestellung den Recallbias und garantiert das Hill-Kriterium der Temporalität. Die Verwendung von Krebskontrollen beugt einer differentiellen Fehlklassifikation – aufgrund von Erinnerungslücken durch mangelndem Leidensdruck bei gesunden Kontrollen – vor. Ebenso ist die Confounderkontrolle eine Stärke dieser Studie, wenn auch quantitative Angaben zum Rauchen und Alkoholkonsum unzureichend erfasst wurden (für 46,6 % und 13,6 % der Fälle sowie für 32 % und 7,3 % der Kontrollen verfügbar). Die mangelnde Erfassung des Sozialstatus wird in dieser Arbeit weniger Bedeutung haben, da es sich bei dem Einzugsgebiet des Krankenhauses primär um Arbeiterpopulationen mit ähnlicher sozialer Herkunft handelt. Es bleibt aber die rein qualitative Expositionserfassung ohne direkt gemessene, quantitative Daten und die Unkenntnis über die Länge der Exposition eine Quelle für Verzerrungen (Missklassifikation). Damit ist nicht klar, ob die Latenzzeit ausreichend ist, und Latenzzeitanalysen sind nicht möglich. Obwohl die Diagnose bei Einweisung nicht feststeht, ist ein Interviewerbias nicht ganz auszuschließen. Die Ergebnisse sind mit der Literatur teilweise konsistent, teilweise auch nicht. Insgesamt ist diese Arbeit als hochwertig einzustufen und weist auf eine Assoziation von DME und Larynxkrebs hin, die weiterer Forschung v.a. unter Einbeziehung quantitativer Expositionsmessung bedarf.

In der explorativen, populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie von McDuffie et al. (2002) über kanadische Farmer ging es primär um den Zusammenhang von Pestiziden und Tierexpositionen und der Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen; nachrangig wurden auch andere Expositionen wie DME einbezogen. Studienpopulation ist die Subgruppe aller Landwirte einer Fall-Kontroll-Studie in 6 kanadischen Provinzen. Die Fälle entstammten Krebsregistern und die Kontrollen wurden unter Häufigkeits-Matching nach Alter aus Versicherungsarchiven, Wähler- und Telefonlisten gezogen. Es wurde eine schriftliche Befragung zur lebenslangen Berufsvorgeschichte, beruflichen Expositionen gegenüber Pestiziden und anderen beruflichen Belastungen wie DME sowie Demographie, Infektionen, Krebs- und Familienanamnese und Rauchen durchgeführt. Ohne weitere Expertenbewertung wurden diese rein subjektiven Daten für die Analyse verwendet, was ein grobes Expositionsmaß darstellt. Soweit in alters- und wohnortadjustierten bivariaten Analysen eine der vielen Variablen Unterschiede



in den Vergleichsgruppen zeigte, wurde sie als Kovariate für die anderen Variablen benutzt. Es zeigten sich signifikante Risikoerhöhungen für DME oder Dieseltreibstoff. Zwischen den beiden Expositionen wurde nicht differenziert. Es ist auch unklar, wann die Befragung durchgeführt wurde, um Aussagen zur zeitlichen Beziehung von Exposition und Outcome zu treffen und entsprechende Verzerrungen bewerten zu können. Auch wird nicht angeführt, in welchem Zeitraum die Fälle und Kontrollen rekrutiert wurden, so dass die Studienpopulation nicht richtig beschrieben wird. Power-Kalkulationen werden bei dieser relativ kleinen Studiengröße auch nicht benannt. Unverständlich bleibt auch, warum die bedingte logistische Regression zum Einsatz kam, da die Kontrollen nur nach Frequency-Matching gezogen wurden und somit die stabilere nicht-bedingte logistische Regression hätte verwandt werden können. Es hätte sich angeboten, im Rahmen von Sensitivitätsprüfungen vielleicht nach beiden Regressionsmodellen zu rechnen. Die Analyse einer Dosis-Wirkungs-Beziehung wird nicht durchgeführt. Die Studie ist nicht aussagefähig bzgl. einer Schlussfolgerung über den Zusammenhang von DME und NHL.

Björk und Kollegen (2001) untersuchten verschiedenste berufsbedingte und nicht-arbeitsbezogene Risikofaktoren und deren möglichen Einfluss auf die Entwicklung von chronisch myeloischer Leukämie bei Männern und Frauen in Südschweden. Es wurden 226 inzidente, zytogenetisch abgesicherte Fälle zwischen 1976-93 und 251 populationsbezogene Kontrollen aus der amtlichen Statistik telefonisch befragt; letztere wurden randomisiert unter Matching nach Geschlecht, Alter, Wohnort und Kalenderjahr gezogen. Geschulte Krankenschwestern erfassten strukturiert die detaillierte Berufsgeschichte für jede Arbeit (Aufgaben, Abteilung, Unternehmen), die mindestens 1 Jahr ausgeübt wurde, sowie Hobby-Aktivitäten. Die Exposition gegenüber Pestiziden, Zytostatika, Haarfärbemitteln, Rauchen, Chemo-/Radiotherapie, Behandlung mit Isotopen und weitere medizinische Vorgeschichte wurde ermittelt. Es wurde eine qualitative Expositionsbewertung von Arbeitsmedizinern für die letzten 20 Jahre vor Diagnosestellung in drei Expositionsclassen (gering, mittel, hoch) vorgenommen. Berufsspezifische DME-Belastungen werden nicht angeführt. Die Response rate war insbesondere für die Kontrollen bescheiden (Fälle 89%, Kontrollen 72%) mit der Gefahr einer differentiellen Missklassifikation; häufig konnten nur die nächsten Angehörigen befragt werden (49% versus 33%). Ein Recallbias wird um so schwerwiegender, da die Exposition zuweilen weit vom Befragungszeitraum 1995-97

zurückliegt, denn die ersten Fälle werden seit 1976 gemessen. Ein möglicher Interviewerbias ist nicht auszuschließen, da die Krankenschwestern gegenüber der Zielgrößen nicht verblindet waren. Summa summarum ist eine Missklassifikation der Exposition sehr wahrscheinlich und das Hill-Kriterium der zeitlichen Beziehung zur Exposition, die der Zielgrößen voraus gehen muss, ist in Frage gestellt. Getrennte Ergebnisse für Benzin- und Dieselabgase werden nicht berichtet, und haben deshalb nur rein explorativen Charakter. In der Analyse mit bedingter Regression wurde keine Risikoerhöhung und Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden. Lediglich bei aromatischen Lösungsmitteln zeigte sich eine Risikoerhöhung. Bei allen anderen oben genannten Variablen fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Für den SES konnte nicht adjustiert werden. Powerkalkulationen wurden nicht angeführt. Der explorative Charakter und zahlreiche Limitierungen lassen eine Aussage zum Zusammenhang von DME und CML nicht zu.

In der explorativen kanadischen Fall-Kontroll-Studie von Goldberg et al. (2001) geht es um die allgemeine Frage von berufsbezogenen Belastungen und Darmkrebs, wobei DME unter vielen hundert anderen Substanzen untersucht wurde. Die Fälle wurden fast vollständig von den hiesigen Krankenhäusern zwischen 1979-1986 erfasst und histologisch abgesichert. Es wurde eine geographisch und temporär gleich definierte Krebs- und populationsbezogene Kontrollgruppe gezogen und dies altersbezogen nach Häufigkeit gematcht. Zwar wurden digestive, Lungen- und Peritonealkrebserkrankungen ausgeschlossen, aber der Blasenkrebs war mit einer großen Anzahl (n=430) vertreten. Da er möglicherweise mit DME assoziiert ist, führt dies zu einer möglichen Unterschätzung der Ergebnisse. Über persönliche halbstrukturierte Interviews wurden neben soziodemographischen Angaben, Bodymass Index (BMI), Umweltfaktoren in der Jugend, Rauchen und Alkoholkonsum, die gesamte Berufsgeschichte inklusive Unternehmen, Industrie, Substanzen und genaue Arbeitsplatzbeschreibungen erhoben. Die Non-Response lag in den Vergleichsgruppen bei 18%. Die Berufsangaben wurden von Experten einer JEM zugeordnet und in 2 Expositionsklassen nach Intensität und Wahrscheinlichkeit eingeteilt (substantielle, nicht-substantielle Belastung). Die Lebenszeit-Expositionsprävalenz lag bei 15%, mit besonders hohen Belastungen bei LKW- und Busfahrern sowie KFZ-Mechanikern. Da sehr viele Agenzien in Frage kommen, können zeitgleiche Expositionen nicht differenziert werden. In der Analyse (Logistic Regression, Generalized Additive Models)

wurden nicht-steroidale Antiphlogistika (protektiv), die Familienanamnese, Polyposis, diätetische Faktoren und physische Aktivität nicht berücksichtigt, so dass Confounding nicht auszuschließen ist. Die anderen zuvor genannten nicht berufsbezogenen Faktoren und berufsbezogenen Belastungen (nicht-kollineare Substanzen) wurden allerdings adjustiert. Power-Kalkulationen werden nicht berichtet. Es finden sich moderate bis starke Assoziationen von DME und Kolon-Karzinom (mit nicht-signifikantem Trend für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung), die in Sensitivitätsanalysen bzgl. Antwort-Status („self“/“proxy“) stabil bleiben. Trotz deutlicher Vorzüge dieser Arbeit (genaue Zielgrößenerfassung, hochwertige qualitative Expositionserfassung, Möglichkeit der Confounder-Kontrolle, wenn auch unzureichend) entzieht sich die Arbeit aufgrund des explorativen Charakters, und der Inkonsistenz mit der Literatur (Cohen et Higgins, 1995) einer kausalen Interpretation, bedarf aber Berücksichtigung in zukünftiger Forschung – dies unter Ausschluss konkurrierender Expositionen und ausgedehnter Confounderkontrolle).

Die sehr interessante Arbeit von Gustavsson et al. (2000) untersuchte den Zusammenhang von Lungenkrebs und DME mit einer großen repräsentativen Fallgruppe aus der Region von Stockholm in Schweden. Die Kontrollen waren nach Frequency-Matching bezüglich Alter und Jahr des Einschlusses der Fälle (1985-1990) per Zufallsverfahren aus dem Bevölkerungsregister gezogen worden. Besondere Stärke dieser Case-Referent-Studie ist die Expositionserfassung: In einer schriftlichen Befragung wurde mit einer guten Responserate (Fälle: 87%, Kontrollen: 85%) die gesamte Berufsvorgeschichte erhoben und anschließend einer semiquantitativen JEM durch einen Arbeitsmediziner zugeführt, verblindet gegenüber der Zielgrößen. Ein Reportingbias kann aufgrund vieler Next-Of-Kin-Antworten nicht ganz ausgeschlossen werden wie auch ein Recallbias bei den Populationskontrollen abzuwägen ist. Die JEM basierte auf intensiver Literatur- und Expertenrecherche zu quantitativen Expositionsdaten verschiedener Arbeitsplätze, welche zeitliche Veränderungen einschloss. Damit liegt eine für retrospektive Daten recht genaue Expositionserfassung vor. Dennoch können Unter- und Überschätzungen nicht ausgeschlossen werden. Es wurden verschiedene Expositionsclassen nach Intensität und Wahrscheinlichkeit gebildet. Das kumulative Expositionsmaß stellte das Produkt aus Wahrscheinlichkeit, Intensität und Beschäftigungsdauer dar. Berufe mit den höchsten Belastungen waren Maschinen- und Motorschlosser, Minen-/Steinbrucharbeiter, Lastwagen-, Bus-, Ga-

belstapler- und Baumaschinenfahrer. Es zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für Lungenkrebs, und dies in der höchsten kumulativen Expositionsklasse mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 34,6 Jahren, womit eine ausreichend lange Latenzzeit berücksichtigt ist. Es fand sich ein Trend für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, der allerdings nicht-signifikant war. Überzeugend ist die umfangreiche Confounder-Kontrolle in Bezug auf den Raucherstatus, andere berufsbezogene Expositionen wie Asbest und Verbrennungsprodukte, sowie Umweltbelastungen, und die Überprüfung der Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen mittels unbedingter und bedingter logistischer Regression. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine kausale Assoziation von DME und Lungenkrebs.

### **2.3.4 Zusammenfassung: Fall-Kontroll-Studien**

Insgesamt werden von den neun Fall-Kontroll-Studien der Jahre 2000-2007 drei als hochwertig eingestuft (Tab. 2.3.4). Zwei haben die Zielgröße Lungenkrebs untersucht und konnten moderate Risikoerhöhung zeigen, die allerdings in nur einer Studie signifikant ist. Eine weitere hochwertige Studie untersuchte den Zusammenhang mit Larynx-Karzinomen und zeigte ebenfalls eine signifikante Risikoerhöhung und auf Grundlage der Expositionsintensität sogar eine signifikante Risikoverdopplung. In den verbleibenden sechs Arbeiten werden unterschiedliche Krebsarten untersucht. Davon wiederum wird in allen drei Studien, die sich mit Blasenkrebs befassen, eine Risikoerhöhung gefunden, die in einer Studie auch signifikant ist. Auffallend ist der Befund in einer weiteren Studie zum Kolon-Karzinom, der eine signifikante Risikoverdopplung beschreibt. Ebenso findet eine fünfte Studie eine moderate, signifikante Risikoerhöhung für Non-Hodgkin-Lymphome. Ansonsten wird kein Zusammenhang zwischen DME und anderen Krebserkrankungen beschrieben. Von allen acht hochwertigen Studien inklusive EPA-Bericht untersuchen sieben den Zusammenhang von DME und Lungenkrebs (Tab. 2.3.4). Davon zeigt der überwiegende Anteil signifikante moderate Risikoerhöhungen, die teilweise weit über die Risikoverdopplung hinausgehen, dann aber angesichts weiter Konfidenzintervalle unpräzise sind.

Tab. 2.3.4: Qualitätsbewertung und Ergebnisse der bisherigen Literatur (Fall-Kontroll-Studien zu DME und Lungenkrebs)

<b>Studien 2000-2007</b>		
	Alle Zielgrößen	Zielgröße Lungenkrebs
Anzahl Studien insgesamt	9	2
Mit Risikoerhöhung		2
Davon signifikant		1
<b>Hochwertige Arbeiten insgesamt</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
Mit Risikoerhöhung		2
Davon signifikant		1
<b>Alle Studien 1981-2007 (einschließlich EPA-Bericht)</b>		
Anzahl Studien insgesamt	20	13
Mit Risikoerhöhung		11
Davon signifikant		10
<b>Hochwertige Arbeiten insgesamt</b>	<b>8</b>	<b>7</b>
Mit Risikoerhöhung		7
Davon signifikant		6

Insgesamt ist zu bemängeln, dass Power-Kalkulationen oftmals nicht berichtet werden, so dass grundlegende Informationen zur Aussagekraft fehlen, wenn kein signifikanter Unterschied gefunden wird. Soweit berufsspezifisch ausgewertet wurde, stehen hier Beschäftigte im Transportwesen (Fahrer) und Straßenarbeiter im Vordergrund. Die Expositionserfassung ist oft ungenau in Ermangelung quantitativer Messdaten. Die Kontrolle für Confounding lässt auch zu wünschen übrig.

Fall-Kontroll-Studien sind zwar kosten-effizienter und besonders gut für seltene Erkrankungen wie Krebs geeignet, im Vergleich zu Kohortenstudien allerdings anfälliger gegenüber Erinnerungsfehlern und damit verbundener Missklassifikation der Exposition. Ebenso sind Auswahlverzerrungen immer gründlich abzuwägen. Wichtig ist auch, mit inzidenten Fällen zu arbeiten, um dem Kriterium der Temporalität, also der zeitlichen Reihenfolge von Exposition und Zielgröße gerecht zu werden. Da der Fall-Kontroll-Ansatz von der Erkrankung und nicht von der Exposition wie das Kohortendesign ausgeht, ist die zeitliche Beziehung von Exposition und Zielgröße anfälliger gegenüber Verzerrungen. Deshalb wird dieser Studientyp ein Evidenzniveau niedriger (Level 3) als das Niveau von Kohortenstudien (Level 2) eingeordnet (Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2001).

### 2.3.5 Systematische Reviews

Es finden sich in der Literatur zahlreiche narrative Übersichtsarbeiten zu Dieselmotoremissionen, die aber den Kriterien eines systematischen Reviews nicht standhalten können, da sie die Literatursuche nicht beschreiben, keine klare Fragestellung und/oder keine klare Validitätsbewertung der Studien vornehmen (Stroup et al. 2000, Egger et al. 1998, 2002, Cochrane Collaboration 2007).

Die einzige Arbeit, die den Kriterien in jedem Punkt gerecht wird, ist das systematische Review von Ojajärvi et al. (2000). Darin geht es um die Frage des Zusammenhangs berufsbezogener Expositionen und Pankreaskrebs. Die Fragestellung ist dabei sehr weit gefasst und letztlich wurden 23 Substanzen, u.a. Dieselmotoremissionen, untersucht. Es wurde eine umfassende Datenbanksuche in Medline, Toxline und Cancerlit von 1969 bis 1998 vorgenommen. Die gefundenen Studien stammten überwiegend aus Industrieländern, keine aus einem Entwicklungsland. Für DME konnten 7 unabhängige Studien (2 Kohorten- und 5 Fall-Kontroll-Studien) ermittelt werden. Da insgesamt 92 Studien mit 5 Epidemiologen bewertet wurden, sind die einzelnen Arbeiten für DME nicht besprochen. Eine berufsspezifische Zuordnung der DME-Belastungen erfolgt nicht. Die Autoren kommen über alle erfassten Studien der 23 untersuchten Substanzen zu dem Schluss, dass die Expositionserfassung per JEM oft sehr unspezifisch war und dadurch die Gefahr der Unterschätzung aufgrund nicht-differentielle Missklassifikation bestand. Die Zielgröße sei oft nur durch Todesursachenbescheinigungen bestimmt worden, was beim Pankreas-Karzinom für weniger zuverlässig gehalten wird. Für das Rauchen und Diabetes hätten viele Arbeiten nicht adjustiert, als eine der wenigen Risikofaktoren, die für Pankreaskrebs bekannt sind. Andere Berufs-, Umwelt- oder Lebensstilfaktoren (Diät, Alkohol, Kaffee) wären auch oft nicht in die Studienberechnungen eingegangen. Es fand sich in allen Meta-Analysen substantielle Heterogenität, was bei den Gesamtschätzungen zu Interpretationsschwierigkeiten führt. Für DME errechnete sich eine MRR (Meta Risk Estimate) von 1.0 mit 95% KI (0.9-1.2); diese Ergebnisse blieben auch in verschiedenen Sensitivitäts-Analysen nach Geschlecht, histologischer Diagnosesicherung (ja/nein) und dem Studiendesign, wie auch nach Berechnung durch das Random- oder Fixed-Effects-Model erhalten. Es gab keinen Hinweis für einen möglichen Zusammenhang. Überdies ist auch die Meta-Analyse von Boffetta et Silverman (2001a) zur weitaus spezifischeren Frage einer möglichen kausalen Assoziation von DME und Blasen-

krebs anzuführen. Hier ist leider zu bemängeln, dass keine transparente Literatursuche und dezidierte Qualitätsbewertung der Studien angegeben wurde, worunter die Gesamtbewertung der Ergebnisse leidet. Es wird nur allgemein festgehalten, dass Healthy-Worker-Effekte in Kohortenstudien und Recallbias in Fall-Kontrollstudien, sowie Expositionsmissklassifikationen nicht ausgeschlossen werden können. 29 Studien wurden in die Meta-Analyse aufgenommen. Zu den untersuchten Berufsgruppen zählten v.a. Eisenbahner, Automechaniker, Schwermaschinenfahrer/-Arbeiter als auch Bus- und LKW-Fahrer. Die Gesamtberechnungen folgten dem Fixed-Effects-Model, nachdem Heterogenität ausgeschlossen werden konnte. Stärkste Quelle für Heterogenität war die Quelle von DME, so dass berufsgruppenspezifische Auswertungen erfolgten, die ähnliche Resultate hatten. Es zeigte sich in der Meta-Analyse für höchste DME-Belastung ein RR von 1.44 (1.18- 1.76), dies in Abgrenzung zum Expositions-niveau, jemals DME-Expositionen gehabt zu haben, mit RR 1.23 (1.12- 1.36), was auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung hindeutet. Es wurde auf das Vorliegen eines Publicationbias hingewiesen, der im Funnelplot mit einer Lücke an Studien mit negativen Ergebnisse deutlich wurde und deshalb das Risiko einer Überschätzung des Gesamteffektes birgt. Demnach könnte insgesamt – mit allen genannten Einschränkungen – eine mögliche Assoziation vorliegen.

In der Arbeit von Boffetta (2004) geht es um die Frage einer möglichen Beziehung von DME und akuter myeloischer Leukämie, was er insgesamt für unwahrscheinlich hält. Auch hier gibt es grundsätzliche Mängel, da die Literatursuche nicht spezifiziert wird und keine systematischen Bewertungskriterien vorab angeführt werden. Der Autor selbst ordnet diese Arbeit den narrativen Übersichtsarbeiten zu. Auch das Review von Wong (2003) mit der Frage nach DME-Expositionen und der Entstehung des Multiplen Myeloms zählt zu den narrativen Reviews, da die Literatursuche überhaupt nicht erwähnt, allerdings eine abschließende Bewertung anhand der Hill-Kriterien vorgenommen wird, wonach eine kausale Beziehung nicht gegeben sei.

Insgesamt bestätigt sich die Kritik an und in der beobachtenden Epidemiologie, dass dieser wichtigen methodischen Zugangsweise des tatsächlich systematischen Reviews nicht Rechnung getragen wird und damit evidenzbasierte Aussagen nicht möglich sind. D.h. auch in der Diesel-Literatur besteht offenbar Nachholbedarf.

### **2.3.6 Laufende Arbeiten**

Von ganz besonderem Interesse ist die historische Kohortenstudie mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang von Lungenkrebsmortalität und DME bei Nicht-Metall-Bergarbeitern von Attfield (2004) am US-amerikanischen National Institute of Occupational Health (NIOSH), deren erste Auswertung zeitgleich mit der hier vorliegenden Arbeit stattfindet. Nach persönlicher Kontaktaufnahme und Durchsicht des Studienprotokolls zeichnet sich diese parallele Kohorte mit ca. 8000 Teilnehmern ähnlich der vorliegenden Kohortenstudie der BAuA durch sehr genaue Quantifizierung der Exposition, inklusive Biomonitoring, und durch adäquate Confounderkontrolle (Rauchen, Radon) aus. Als eine der weltweit wenigen Bergbaustudien zu DME sind diese Ergebnisse mit Spannung zu erwarten.

Eine weitere Mortalitätsstudie über kanzerogene Effekte von DME wird von Garshick (2004b) bei Arbeitern in Speditions- und LKW-Unternehmen durchgeführt.

## **2.4 Diskussion und Schlussfolgerung**

Aufbauend auf den umfassenden EPA-Bericht zur gesundheitlichen Risikobewertung von Dieselmotoremissionen, der sich auf Literatur bis Anfang 2000 bezieht, liegt mit diesem systematischen Review über die letzten 7 Jahre nunmehr ein kompletter Überblick der epidemiologischen Evidenz des Zusammenhangs von DME und Lungenkrebs vor. D.h. eine systematische Erfassung und dezidierte Qualitätsbewertung aller beobachtenden Studien seit den 60ziger Jahren mit Beginn des großflächigen Einsatzes von Dieselmotoren in der Arbeitswelt. Es wird sich explizit auf arbeitsepidemiologische Studien bezogen, da die Belastungen in der Arbeitswelt um ein vielfaches höher liegen, als die untersuchten Belastungen in der Umweltepidemiologie. So dienen Populationen in arbeitsepidemiologischen Untersuchungen mit dem Expositions-niveau allgemeiner Umweltbelastungen in der Regel als Referenzpopulation, so dass die Vergleichbarkeit mit umweltepidemiologischen Arbeiten nicht gegeben ist. Außerdem handelt es sich – wie bei der zentralen Zielsetzung der Dissertation auch – um die substanzspezifische Frage zur Lungenkanzerogenität von Dieselmotoremissionen, die in umweltepidemiologischen Studien nur einen Teil des Feinstaubs ausmachen. Dies entspricht auch der Abgrenzung der EPA und den weitaus



spezifischeren Belastungen in der Arbeitswelt. Ansonsten würden „Äpfel mit Birnen“ verglichen, was differenzierte Schlussfolgerungen bzgl. bisheriger Evidenz und gezieltem Forschungsbedarf nicht zulässt.

Wie diese Übersichtarbeit zeigt, zählen in den epidemiologischen Studien nach Expertenmeinung und z.T. validierten Job-Expositions-Matrizen zu den besonders DME-belasteten Berufen die Berufsfahrer, darunter insbesondere Gabelstapler, sowie Motoren-/Automechaniker, Schiffingenieure, Minenarbeiter, Schwermaschinenarbeiter, Bauarbeiter, hier insbesondere Tunnelarbeiter, als auch Feuerwehrleute, Hafenarbeiter, Landwirte und Eisenbahner (beim Einsatz von Dieselmotoren). Dieses Review erfasst Studien über diese breite Palette an Berufsgruppen in westlichen Industrieländern, so dass die externe Validität der Übersicht auf ein weites Spektrum von Arbeitsbelastungen Bezug hat.

Wie oben dargelegt, werden die Expositionsprävalenzen über alle Berufe hinweg (auch ohne DME-Belastung) auf 15-35% und höher angegeben. Allein in den USA sind insgesamt 1,35 Millionen Arbeiter beruflichen DME ausgesetzt (Frumkin et Thun 2001). Minenarbeiter haben die höchste berufliche Belastung, sind aber in keiner Studie neueren Datums explizit untersucht worden. Auch die EPA (2002) kritisierte in ihrem Bericht den großen Mangel an Bergbaustudien. Dies ist angesichts 265 aktiver Minen allein in den USA, die alle Dieseltechnologie einsetzen, eine große Forschungslücke und hat noch größere Bedeutung für Bergbauländer wie Südafrika, Kanada oder Russland. Auch wenn in Deutschland der Bergbau ein insgesamt rückläufiger Industriezweig ist, werden die sozialversicherungspflichtigen Beschäftigungszahlen dem Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung zufolge auf immerhin 41721 für das Jahr 2002 beziffert (IAB 2005). Wie im Kapitel Hintergrund/Public Health dargelegt, zählt der Kalibergbau sogar zu den zukunftssträchtigen Branchen in der BRD. Aufgrund gravierender qualitativer Probleme wurden die wenigen existierenden, älteren Studien von vornherein ausgeschlossen: In nur einer Kohortenstudie wurden Kali-Bergarbeiter untersucht (N=3886), in der eine Risikoerhöhung nicht bestätigt werden kann. Vermutlich war die Studie zu klein und eine Latenzzeit konnte nicht angemessen berücksichtigt werden. Die DME-Belastungen waren vermutlich auch zu gering, da erst in den 60zigern auf Dieseltechnologie umgestellt wurde (Follow-up-Zeit 1941-67, Waxweiler et al., 1973). Eine französische Arbeit im Eisenbergbau zeigte signifikante Risikoerhöhungen, wobei es sich allerdings nur um eine Stichprobe der Kohorte handelte, da die Verfolgung der gesamten Studienpopulation

nicht möglich war. Auch konnte nicht für Co-Kanzerogene wie Radon adjustiert werden (Chau et al. 1993). Schließlich ist auch eine britische Studie im Kohlebergbau anzuführen, in welcher der zeitgleiche Einfluss von Radon, Quarzstaub und Dieselmotoremissionen nicht differenziert werden konnte (Johnston et al. 1997). Aufgrund erheblicher Mängel wurden die Bergbau-Studien von der EPA (2002) gar nicht erst zur Bewertung der epidemiologischen Evidenz aufgenommen. Damit füllt diese Dissertation eine wichtige Wissenslücke und ist neben der laufenden Kohortenstudie von Attfield und Kollegen am US-amerikanischen NIOSH die einzige international hochwertige Studie zu den gesundheitlichen Risiken von Dieselbelastungen bei Bergarbeitern und einer der wenigen Untersuchungen überhaupt, die äußerst hochbelastete Berufsgruppen untersucht.

Es bleibt festzuhalten, dass die meisten Studien in Europa, insbesondere in Skandinavien, USA und Kanada durchgeführt wurden; nur eine Fall-Kontroll-Studie bezieht sich auf ein Entwicklungs-/Schwellenland mit sehr hohen DME-Expositionen (Türkei, Elci et al., 2003). Es ist zu vermuten, dass die beruflichen DME-Belastungen in Entwicklungsländern deutlich höher liegen als in den westlichen Industrienationen, was sich auch bei anderen Gefahrstoffen gezeigt hat, wie im Kapitel Public Health Relevanz dargelegt wird. Darüber hinaus sind in den Studien Frauen deutlich unterrepräsentiert, was weiteren Forschungsbedarf aufzeigt. Diese Lücke kann mit der vorliegenden Arbeit nicht geschlossen werden, da es sich um eine reine Männerkohorte handelt.

Von den 37 identifizierten epidemiologischen Originalarbeiten sind 18 als methodisch hochwertig, also aussagekräftig eingestuft worden. 15 dieser Studien (8 Kohorten-, 7 Fall-Kontroll-Studien) untersuchten den Zusammenhang von DME und Lungenkrebs. Davon zeigten 12 eine signifikante Risikoerhöhung von moderater Effektstärke bis hin zur Risikoverdopplung und manchmal darüber hinaus bei besonders lang oder hoch belasteten Gruppen. Bei wiederum 10 dieser Arbeiten konnte die Assoziation mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung untermauert werden (Tabellen 2.3.1a,b und 2.3.3a,b). Bedeutsam ist dabei das homogene Bild der Risikoschätzer und Effektstärken in den verschiedenen Studien. Alternierende Ergebnisse z.B. im Sinne wechselhafter, gegenläufiger Wirkungsrichtung würden für Inkonsistenz sprechen und die Evidenz für eine Assoziation schwächen, was in dieser Übersicht nicht Fall ist. Es ist zu betonen, dass hochwertige und in ihren Resultaten homogene Studien auf höchstem Evidenzlevel für ätiologische Fragen gefunden wurden, so dass dieses

Review Aussagen auf hohem Evidenzniveau (Level 2, Grade B, Oxford Centre for evidence-based medicine 2001) ermöglicht, gleichwohl Limitierungen bezüglich Publicationbias und „Validierung“ der Qualitätsbewertung zu konstatieren sind (siehe unten).

Diese Literaturübersicht weist insgesamt auf einen wahrscheinlichen Zusammenhang von DME und Lungenkrebs hin. Damit wird die Einschätzung von IARC (1989), HEI (1995,2003), EPA (2003) und MAK-Kommission (DFG 1999, 2003, 2007) bekräftigt. In Tabelle 2.3.1a,b und 2.3.3a,b finden sich auch die zugrundeliegenden Studien der EPA-Bewertungen. Danach ist DME als potentielles Humankanzerogen eingestuft, wobei der tierexperimentelle Nachweis erbracht, aber die epidemiologische Evidenz noch Unsicherheiten aufweist. Es ist zu beachten, dass auch hochwertige Studien Mängel aufweisen, v.a. in Bezug auf die Expositionserfassung. D.h. keine Untersuchung hat direkt gemessene quantitative Daten ihrer Studienpopulation einbeziehen können. Die Expositionsbestimmungen beruhen auf subjektiven Berufsangaben und Expertenbewertungen. Sie sind teilweise mit quantitativen Messdaten aus Industrial-Hygiene-Surveys mit rein ökologischem Charakter verbunden – oftmals ohne Berücksichtigung temporärer Veränderungen der DME-Belastung. Dies macht dezidierten Forschungsbedarf mit direkt gemessenen quantitativen Messdaten erforderlich und entspricht der Schlussfolgerung der EPA (2002). Genau diese Forschungslücke wird in die Dissertation aufgenommen, da zur Expositionsbestimmung in dieser Kohorte direkt gemessene, personengebundene Messdaten herangezogen werden. Nähere Einzelheiten dazu finden sich im Kapitel Methodik. Auch die Confounderkontrolle ist in den vorgestellten Untersuchungen oftmals unzureichend, selbst bei den hochwertigen Studien. Auch diesem Aspekt trägt die Promotionsarbeit Rechnung, da für die wichtigsten Confounder in Bezug auf Lungenkrebs (Rauchen, Radon, Asbest, Quarzstaub) kontrolliert werden kann oder diese Faktoren im Kalibergbau nicht relevant sind, was im Methodenteil erläutert wird. Hinzu kommen weitere Kritikpunkte an den vorgestellten Arbeiten wie unzureichende Follow-Up-Zeit und Latenzzeit, oder Unklarheiten bzgl. der Temporalität von Exposition und Zielgröße.

In Bezug auf andere Krebserkrankungen bedarf die weitere Untersuchung von Larynx-, Ovarial-, Zervikal- und Blasenkrebs in Zusammenhang mit DME besonderer Aufmerksamkeit. Drei hochwertige Arbeiten zeigten eine signifikante Risikoerhöhung für Ovarialkrebs (Guo et al., 2004a), Zervikalkrebs (Boffetta et Silverman 2001a) und

Larynxkarzinome (Elci et al., 2003), mit jeweils signifikanter Dosis-Wirkungs-Beziehung. Da die Meta-Analyse von Boffetta et Silverman (2001b) zu Blasenkarzinomen ebenfalls signifikante moderate Risikoerhöhungen hervorbringt, sollte auch diese Zielgröße in Zukunft Berücksichtigung finden. Obwohl diese Meta-Analyse sehr biasanfällig in Richtung Überschätzung ist, handelt es sich um die gepoolten Resultate von 29 Studien und das wichtige Hill-Kriterium einer Dosis-Wirkungsbeziehung konnte bestätigt werden, so dass ein Zusammenhang nicht auszuschließen ist. Ähnlich verhält es sich mit dem Ergebnis von Goldberg et al. (2001): Diese Studie ist auch sehr biasanfällig, aber eine signifikante Risikoverdopplung für Kolonkarzinome fällt schwer zu ignorieren und sollte in zukünftiger Forschung berücksichtigt werden. Während dieses systematische Review eine umfassende Bewertung der gesamten epidemiologischen Literatur von DME und Lungenkrebs unter Zusammenführung mit dem besagten EPA-Bericht zulässt, erhebt diese Übersichtsarbeit aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit zu weiteren Krebserkrankungen. Ziel war es, für den möglichen Zusammenhang mit anderen Neubildungen lediglich eine kritische Literatur-Betrachtung der letzten 7 Jahre wiederzugeben.

Wichtig ist in dieser Diskussion festzuhalten, dass es sich oft um moderate Risikoerhöhungen um 1.5 handelt. Dies darf aber nicht den Eindruck erwecken, dass moderat mit wenig bedeutsam zu verwechseln ist. Da es sich bei Dieselmotoremissionen um eine insgesamt sehr häufige Exposition handelt, sind auch scheinbar „kleine“ relative Risiken überaus Public Health relevant.

Diese Übersichtsarbeit unterliegt der prinzipiellen Limitierung, dass die Literatursuche vorrangig auf einer PubMed-Recherche basiert und auf diesem Wege v.a. Arbeiten mit weniger imposanten „negativen“ Ergebnissen, die weniger und oder nicht englischsprachig publiziert werden, nicht identifiziert sein könnten. Eine noch umfassendere Suche könnte auch Datenbanken wie EMBASE, TOXLINE und CANCERLIT einschließen. Außerdem beschränkt sich die Literatur-Recherche auf englischsprachige Literatur. Dem Vorliegen von Publicationbias ist aber entgegenzuhalten, dass Expertenkontakte zu einschlägigen Institutionen (NIOSH, EPA, HEI, IARC) in die Literatursuche einfließen, so dass auch die unpublizierten, laufenden Arbeiten gefunden wurden. Eine formale Überprüfung dieser Selektionsverzerrung durch Testung von Funnelplot-Asymmetrie ist nicht möglich, da auf eine Meta-Analyse verzichtet wurde. Dies wäre lediglich für die Zielgröße Lungenkrebs möglich, da

nur hierzu die gesamte Literatur mit Qualitätsbewertung vorliegt. Meta-Analysen sind bei beobachtenden Studien allerdings kritisch zu betrachten, da sie meistens unter substantieller Heterogenität leiden. Quantitative Datensynthesen in instabilen heterogenen Modellen wiederum werfen die Frage auf, etwas zu vergleichen, was grundsätzlich verschieden ist, und ziehen deshalb interpretatorische Schwierigkeiten nach sich. Die Quellen der Heterogenität liegen darin begründet, dass es sich bei beobachtenden Studien oftmals um sehr unterschiedliche Populationen, Expositionen, Selektionsverzerrungen und v.a. bekannte und unbekannte Confounderwirkungen handelt, die durch Randomisierung – wie in der Interventionsepidemiologie möglich – nicht so einfach konstant gehalten werden können. Deshalb wird von verschiedenen Methodikern betont (Egger et al. 1998, 2002; Dickersin 2002), in systematischen Reviews zu ätiologischen Fragestellungen die größte Konzentration und Sorgfalt auf die Studienbewertung zu legen, was hier auch erfolgt ist. Wichtig ist, die Bewertung durch weitere Epidemiologen zu überprüfen. Ein starrer Cutpoint im Sinne dichotomer Qualitätsbewertung nach „gut“ versus „schlecht“ ist nicht so einfach möglich. Die Bewertung stellt vielmehr ein Kontinuum dar, welche eine Vielzahl von Argumenten für oder gegen eine aussagefähige Methodik und Analyse der Studien abwägen muss, was die zuweilen in den Tabellen vorzufindenden Klammern und weitere Kategorisierung nach „medium“ oder „low“ signalisiert und internationalen Empfehlungen einer dreistufigen Bewertung entspricht (Cochrane Collaboration 2007, SIGN: Scottish intercollegiate guidelines network 2007). Folgt man der interessanten Diskussion im International Journal of Epidemiology, Journal of Clinical Epidemiology und BMJ, bedeutet diese Arbeit insofern einen Vorstoß, da es in der beobachtenden Epidemiologie offensichtlich noch nicht selbstverständlich ist, tatsächlich *systematische* Arbeiten im Sinne einer präzisen Fragestellung, transparenten Literatursuche und eingehenden Qualitätsbewertung mit klaren Vorab-Kriterien zu erstellen (Egger et al., 1998, 2002; Dickersin, 2002, Mallen et al. 2006). Im Vergleich zur Interventionsepidemiologie (Cochrane Collaboration 2007) sind Standards dafür weniger selbstverständlich und etabliert. Ebenso wenig sind Qualitätsstandards für die originalen beobachtenden Studien so etabliert wie bei randomisierten Studien in der Interventionsforschung. Dennoch zeigen aktuelle Publikationen zur Forcierung und Umsetzung von Qualitätsstandards für beobachtende Studien (STROBE-, TREND-Statement), diesen Defiziten beizukommen (von Elm et al. 2007, Des Jarlais et al. 2004, Kirkwood 2004). Aufgrund der Vielzahl von Verzerrungsquellen in beobach-

tenden Studien sind die hier durchgeführten Bewertungen auch nicht absolut zu sehen. D.h. es kann nicht *die* absolut gute, einwandfreie Studie geben. Es geht vielmehr um die Einschätzung von Wahrscheinlichkeiten, ob und wie stark sich Verzerrungen auf die Ergebnisse auswirken können, denn Epidemiologen beobachten im Feld, unter realen Bedingungen mit all seinen vielfältigen Ausprägungen und befinden sich eben nicht in einem standardisierten Laborexperiment. Deshalb ist das Hill-Kriterium zur Konsistenz der Studienergebnisse mit anderen Untersuchungen wichtig. Eine epidemiologische Studie allein kann einen ätiologischen Zusammenhang sicher nicht beantworten, sondern muss durch eine Vielzahl weiterer Arbeiten ergänzt werden. Vorzüge und Schwächen einer Untersuchung sind immer gegeneinander abzuwägen, so dass auch bei den hochwertig eingeschätzten Studien, Bias nicht ganz auszuschließen ist.

Es lässt sich abschließend festhalten, dass die Entwicklung von Lungenkrebs durch berufliche Belastungen mit Deselemissionen epidemiologische Lücken aufweist, wenngleich ein Zusammenhang wahrscheinlich ist. Forschungslücken sind der Mangel an Studien in Entwicklungs- und Schwellenländern, in denen die beruflichen Belastungen aufgrund veralteter uneffizienter Technologie vermutlich deutlich höher sind als in den wohlhabenden Industrienationen (Elci et al. 2003). Ebenso sind Frauen bislang unterrepräsentiert, was wichtig wäre in weiterer Forschung zu berücksichtigen, da ernsthafte Hinweise auf frauenspezifische Krebserkrankungen wie Ovarial- und Zervixkarzinome im Zusammenhang mit DME existieren (Guo et al. 2004a, Boffetta et Silverman 2001a).

Es besteht insgesamt ein dringender Bedarf für Studien mit präziser, quantitative Expositionserfassung und Confounderkontrolle und für Studien an hochbelasteten Berufsgruppen im Bergbau. Genau dieser Bedarf wird in der Dissertation umgesetzt, was es im Methodenkapitel zu erläutern gilt. Diese Kohortenstudie wurde bereits zum 1. Follow-Up (Säverin et al. 1999) von der EPA (2002) als hochwertig eingestuft, diese Kriterien zu erfüllen.

# 3. Fragestellung

## Inhalt

Seite

Einführung

3.1 Herleitung der Fragestellung und Zielsetzung

3.2 Fragestellung

3.2.1 Hauptfragestellung

3.2.2 Nebenfragestellung

3.3 Erläuterungen

# Einführung

Im Folgenden wird die Fragestellung der Dissertation dargelegt. Sie leitet sich aus den vorangehenden Kapiteln „Public-Health-Relevanz/Hintergrund“ und „Forschungsstand“ ab, worüber eine kurze Zusammenfassung erfolgt. Dann wird die Fragestellung präzisiert. Dazu werden Haupt- und Nebenfragestellung differenziert. Die Möglichkeit der Berechnung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen und ihr Erkenntnisnutzen werden erläutert und in den Kontext der Prinzipien der Deutschen Forschungsgemeinschaft gestellt, in denen karzinogene Gefahrstoffe eine gesonderte Stellung haben. Dies führt zur Betrachtung regulativer und struktureller Aspekte.

## 3.1 Herleitung der Fragestellung und ihrer Zielsetzung

Die Public-Health-(PH)-relevante Fragestellung des Promotionsthemas steht in der wissenschaftlichen Tradition der Epidemiologie und ergibt sich aus dem spezifischen Hintergrund dieser Studie bzgl. Häufigkeit und Dramatik des Lungenkrebses, der Expositionsprävalenz und Besonderheiten des Designs. Epidemiologische Forschung ist als quantitativ-methodische Fachdisziplin zentrales Kerngebiet der interdisziplinären Gesundheitswissenschaften (Detels et Breslow 1991). Untersuchungsgegenstand sind die Verbreitung und Determinanten von Gesundheit und Krankheit in der Bevölkerung, um die Gesundheit zu fördern, zu schützen und wiederherzustellen (WHO 2004a). Der Fokus liegt auf der Forderung von Gesundheit für alle (Ottawa Charta) mit besonderer Hinwendung zu benachteiligten Gruppen. Transparente Leitlinien gewährleisten die Unabhängigkeit und Qualität der Ergebnisse einschließlich ethischer Prinzipien und werden in dieser Arbeit nach den Vorgaben „Guter Epidemiologischer Praxis“ der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie umgesetzt (DAE 1999). Im Rahmen des „Public Health Action Cycle“ (Rosenbrock 1995) vertritt Epidemiologie v.a. die Basisfunktion der Problemabschätzung, um daraus strategische Zielsetzung, Umsetzung und Evaluation abzuleiten. Arbeitsepidemiologie dient oftmals der Extrapolation von Risiken auf die Allgemeinbevölkerung (Umweltempidemiologie), was auch in dieser Dissertation zum Tragen kommt. Besonderheiten liegen in dem Bezug zur Erwerbsbevölkerung und damit implizierter Healthy-Worker-Effekte. Der Einfluss möglicher Confounder bedarf



gründlicher Diskussion, da es sich um beobachtende Studien handelt, worunter das hier angewandte Kohortendesign höchstes Kausalitätsniveau besitzt. Angesichts der gesundheitspolitischen Anwendungsorientierung bzgl. der Einführung von Dieselfiltern sowie Einstufung der Kanzerogenität in der Gefahrstoffverordnung als Verhältnisprävention ist die Promotion der anglo-amerikanischen Tradition von „New Public Health“ zuzuordnen. Der eher patho- als salutogenetische Ansatz der Risikoidentifizierung kennzeichnet „Old Public Health“ (Hurrelmann et Laaser 1998, Maschewsky 2001).

Der Lungenkrebs gehört mit weltweit 1,24 Mill. Todesfällen jährlich zu den wichtigsten und prognostisch ungünstigsten Krebserkrankungen, dessen Hauptrisikofaktor das Rauchen ist (WHO 2004b). Dennoch gibt es Arbeits- und Umweltrisiken, zu denen „wahrscheinlich“ auch Dieselmotoremissionen (DME) zählen (HEI, 2003; EPA, 2002; IARC, 1989). Dabei ist die PH-Relevanz durch das ubiquitäre DME-Vorkommen (Particulate Matter/ PM<sub>2,5</sub> – Feinstaub) für weite Bevölkerungsteile hervorzuheben (Transport, Verkehr, Tunnel-, Grubenarbeit usw.). Mögliche volkswirtschaftliche Kosten von DME-bedingtem Lungenkrebs werden in Deutschland auf 2,3 Mrd. € pro Jahr geschätzt (Teufel et al., 2003).

Obwohl besonders hohe DME-Belastungen in Bergwerken zu verzeichnen sind, gibt es international nur wenige Arbeiten im Bergbau. Damit greift die Arbeit eine wichtige Forschungslücke auf. Obwohl der Kalibergbau für die Herstellung von Düngemitteln in Deutschland Zukunft hat (LUKAS, 2002), ist der Anteil von Bergarbeitern an der Erwerbsbevölkerung insgesamt immer rückläufig. Dennoch hat die Studie Bedeutung für andere hochbelastete Berufsgruppen und für Beschäftigte in Bergbauländern wie z.B. den USA, Kanada, Russland oder Südafrika. Sie trägt im internationalen Kontext der Dieselliteratur zur Einstufung des humankanzerogenen Potentials bei.

Die epidemiologische Evidenz zur Kanzerogenität von DME beim Menschen ist lückenhaft und inkonsistent. Zentrales Ziel ist die Untersuchung des Zusammenhangs von DME und Lungenkrebs. Darüber hinaus wird sich um die Darstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung bemüht, wofür eine quantitative Expositionserfassung mit Validierung verfügbar ist. Bereits im 1. Follow-Up zeigte sich an 6079 Studienteilnehmern über den Beobachtungszeitraum von 1970-1994 eine – wenn auch nicht signifikante – Risikoerhöhung für stark belastete Bergarbeiter gegenüber niedriger Expo-

nierten (RR 2.7; 95%-KI=0.5-14.2; SÄVERIN et al., 1998, 1999). Durch Verlängerung des Beobachtungsintervalls (1970-2001) erhöht sich Power und Präzision, und es wird eine für Krebserkrankungen wichtige, längere Latenzzeit berücksichtigt, so dass diese 2. Auswertung an Aussagekraft gewinnt.

Die Studie trägt als rationale Entscheidungsgrundlage zur gesundheits- bzw. umweltpolitischen Diskussion um die Senkung der Partikelbelastung bei. Dabei ist es bedeutsam, dass es effektive Präventionsmöglichkeiten z.B. in Form von Partikelfiltern gibt. Sie kann die Nachhaltigkeit und Dringlichkeit der Maßnahmen unterstützen, sofern eine Assoziation bestätigt werden sollte.

Angesichts des vorhandenen internationalen Literaturbestandes zur Wirkung von DME liegt der besondere Wert dieser Studie in der präzisen Erfassung und Quantifizierung der Exposition und der Möglichkeit zur Confounderkontrolle (v.a. Rauchen), was die 2. Follow-Up-Untersuchung maßgeblich begründet. Unter Qualitätssicherungsaspekten wurde für die Expositions- und Confoundererfassung eine Validierungsstudie mit der Hälfte der Kohortenteilnehmer durchgeführt. Dabei wurde Ende der 90ziger Jahre die Zuverlässigkeit der Primärdaten aus den arbeitsmedizinischen Untersuchungsakten der Kalibetriebe durch Interviews überprüft und für zunächst 1700 Fälle eine gute Übereinstimmung festgestellt. Nunmehr liegt der gesamte Validierungsdatensatz von 3087 Personen zur Analyse vor. Eine genaue Darstellung des Vorgehens findet sich im Methodenteil.

Entsprechend des derzeitigen empirischen Wissenstandes ist zur Untersuchung der Wirkung von Dieselmotoremissionen die Hauptzielgröße der Lungenkrebs - dies im Sinne einer hypothesenprüfenden Fragestellung. Da es aus der Literatur auch Hinweise für andere Erkrankungen gibt (HEI 2003), ist die differenzierte Darstellung weiterer Todesursachen wichtig, aber zurückhaltender als hypothesengenerierende, Fragestellung mit explorativem Charakter zu betrachten (Checkoway et al. 2004, Breslow et Day 1987).

## 3.2 Fragestellung

### 3.2.1 Hauptfragestellung:

#### **-Besteht ein Zusammenhang zwischen Dieselmotoremissionen und Lungenkrebssterblichkeit?**

-Lässt sich ein Zusammenhang in Form einer Dosis-Wirkungs-Beziehung quantifizieren? Steigt die Lungenkrebsmortalität in Relation zum Expositionsniveau von Dieselmotoremissionen an?

### 3.2.2 Nebenfragestellung:

-Sind zusätzliche humankanzerogene (z.B. Blasenkrebs) bzw. andere pathogene Effekte (z.B. Herzkreislauf- oder Atemwegserkrankungen) vorhanden?

-Wie zuverlässig sind die Primärdaten der Kohorte bzgl. Expositions- und Confoundererfassung aus den verwendeten arbeitsmedizinischen Untersuchungsakten?

## 3.3 Erläuterungen

Die zentrale Zusammenhangshypothese wird durch den externen Vergleich der Kohortenmortalität mit der Mortalität der Allgemeinbevölkerung und durch den internen Sterblichkeitsvergleich hoch- und niedrigexponierter Kalibergleute überprüft, wobei letzterer aufgrund der Homogenität der Vergleichsgruppen höheren Stellenwert hat. Wie in einer Kohortenstudie üblich, erfolgt neben der primären Zielgröße „Lungenkrebs“ auch eine explorative Auswertung nach den anderen Diagnosegruppen der International Classification of Diseases, als da seien die verschiedenen bösartigen Neubildungen (Harnblase, Mund, Pharynx/Larynx, Pleura, Verdauungsorgane, lymphatisch-hämatopoetisch, sonstige), Krankheiten des Herzkreislauf-, Nerven- und

Urogenitalsystems sowie Erkrankungen der Atmungs- und Verdauungsorgane als auch Verletzungen und Vergiftungen. Ausgehend von der Exposition ermöglicht das Kohortendesign die Einbeziehung multipler Zielgrößen. Eine ausführliche Darstellung der Analysen erfolgt im Methodenteil dieser Arbeit. Es ist aber zu beachten, dass die Confounder-Kontrolle v.a. auf den Lungenkrebs ausgerichtet ist und dass – wie z.B. für die chronische Bronchitis wichtig (LOTZ et al. 2003) – die Wirkung von Salzstäuben und Stickoxiden nicht mit einbezogen werden kann. Insofern wird der vorsichtige, hypothesengenerierende Charakter der Fragestellung für die zusätzlichen Zielgrößen unterstrichen. Außerdem werden insbesondere für weitere Neubildungen vermutlich die Fallzahlen zu gering sein (mangelnde Power).

Wenn Zusammenhänge anhand einer positiven Dosis-Wirkungs-Beziehung zusätzlich bestätigt werden können, ist ein wichtiges Hill-Kriterium erfüllt, welches die kausale Aussagekraft von Studien erhöht (Surgeon General's Advisory Committee 1964, Doll 2002). Dieses und andere Kriterien werden im Theoriekapitel erörtert. Aufgrund der Verfügbarkeit direkt gemessener quantitativer Expositionsdaten sind in dieser Studie Dosis-Wirkungs-Beziehungen genauer untersuchbar. Die damit vermeintlich verbundene Grenzwertdiskussion bedarf jedoch eines kleinen Exkurses in die gesetzliche Regulierung: Die MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), welche arbeitsplatzbezogene Grenzwerte und Einstufungen zur Gefährlichkeit von Arbeitstoffen empfiehlt, lehnt die Festlegung eines Grenzwertes für krebserzeugende Gefahrstoffe grundsätzlich ab, da er medizinisch nicht begründet werden kann. Ein Grenzwert würde möglicherweise die Ungefährlichkeit bis zu einem bestimmten Limit suggerieren, was aber bei Kanzerogenität nicht gewährleistet ist. Krebs und Mutationen manifestieren sich erst nach Jahren und Jahrzehnten, u.U. erst in künftigen Generationen. Bei langfristiger Einwirkung geringer Dosen summieren sich die dadurch bedingten Veränderungen in hohem Maße; ob und in welchem Umfang Reparatur eintritt, kann nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht beantwortet werden. In Tierversuchen lassen sich absolute Wirkungsgrenzdosen bzw. –konzentrationen nicht ermitteln; der Ausschluss auf der Basis geringer mathematisch definierter Eintrittswahrscheinlichkeiten erfordert sehr große Tierzahlen; er ist bisher bei keinem Stoff erbracht worden. Auch sind Ergebnisse von Tierversuchen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar. Aus epidemiologischen Erhebungen an Exponierten am Arbeitsplatz sind z.Z. ebenso wenig unbe-

denkliche Toleranzwerte ableitbar, da weder hinreichende analytische Bestimmungen der Stoffaufnahme über ausreichende Zeiträume vorliegen, noch genügend große Zahlen Exponierter und geeigneter Vergleichskollektive zur Verfügung stehen (DFG, 2004). Dieses "Ganz-oder-Gar-Nicht"-Prinzip bei den hochgefährlichen Stoffen bedeutet ein konsequentes ethisches Vorgehen, welches der individuellen Betroffenheit und Dramatik lebensbedrohlicher Erkrankungen Rechnung trägt. Diese Dichotomie entspricht aber nicht der wirtschaftlichen und technischen Realität, da die fraglichen Gefahrstoffe wie z.B. Deselemissionen nicht ohne weiteres gänzlich ausgeschaltet werden können. Die allgemeine Reduktion von Partikelbelastungen ist ein langwieriger Prozess.

Es handelt sich bei DME um eine äußerst häufig vorkommende Belastung in der Arbeitswelt als auch in der allgemeinen Umwelt wie in den vorangehenden Kapiteln gezeigt wurde, so dass die Untersuchung einer Dosis-Wirkungsbeziehung von Praxisrelevanz ist.

Um der Unvermeidlichkeit bestimmter krebserzeugender Stoffe, damit vorhandenen Expositionen und deren messtechnischer Überwachung gerecht zu werden, existierten allerdings bis Ende 2004 in der Gefahrstoffverordnung über viele Jahre hinweg sog. technische Richtkonzentrationen für DME (TRGS, 2004). Diese TRK-Werte waren allerdings keine gesundheitsbezogenen Unbedenklichkeitsschwellen, sondern bedeuteten technisch machbare Richtwerte. Auch wenn die TRK-Werte mit Novellierung der Gefahrstoffverordnung ab 2005 generell entfallen (BAuA, 2005a,b), so bleibt die Diskussion um die Einstufung der Kanzerogenität. Diese beläuft sich derzeit auf K2 (DFG 2004, 2007), wonach die Kanzerogenität als tierexperimentell erwiesen gilt, der epidemiologische Nachweis der Krebserzeugung beim Menschen allerdings noch Lücken aufweist. Entsprechend werden DME von der IARC- (1989) und EPA (2002) als „wahrscheinlich“ humankanzerogen eingestuft. K1-Stoffe sind demgegenüber Substanzen, die anhand epidemiologischer Evidenz als krebserzeugend für den Menschen erachtet werden. Möglicherweise erfolgt in Zukunft die Höherstufung von DME als humankanzerogener K1-Stoff – ein Sachverhalt, zu dessen Klärung diese 2. Follow-Up-Untersuchung beitragen könnte. Bei den TRK-Werten handelte es sich ohnehin um fragwürdige technische Grenzwerte und nicht, wie es am sinnvollsten ist, um epidemiologisch gestützte, gesundheitsbezogene Limits. Solche gesundheitsrelevanten Grenzwerte spiegeln sich allgemein in den neuen „Arbeitsplatzgrenzwerten“

(AGW) der aktuellen Gefahrstoffverordnung wider und sollen den Maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werten) entsprechen (BAuA, 2005a). Diese MAK-Werte sind per definitionem höchstzulässige Arbeitstoffkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigen und diese nicht unangemessen belästigen (z.B. Geruch). Das Pendant sind biologische Arbeitstoff-Toleranz-Werte (BAT), soweit Arbeitstoffe und ihre Metaboliten in Körperflüssigkeiten gemessen werden (Urin, Blut). Aus eben angeführter Argumentation existieren MAK-Werte der DFG allerdings nur für potentiell gesundheitsschädliche Stoffe, die nicht kanzerogen bzw. mutagen wirken und deshalb für DME nicht relevant sind.

## 4. Methodik

Inhalt	Seite
Einführung	96
4.1 Studientyp	96
4.2 Studienbasis (Zielpopulation) und Studienpopulation	97
4.3 Powerberechnung für die Kohorte (Studienumfang und dessen Begründung)	97
4.4 Auswahl- und Rekrutierungsverfahren der Studienteilnehmer	99
4.5 Definition sowie das Mess- und Erhebungsverfahren für die Zielvariablen	100
4.6 Expositionen bzw. Risikofaktoren	103
4.7 Potentielle Confounder und Effektmodifikatoren	110
4.8 Datenerfassungs- und Archivierungskonzeption	113
4.9 Auswertungsstrategie einschließlich der statistischen Modelle	113
4.9.1 Externer Vergleich	114
4.9.2 Interner Vergleich	116
4.10 Maßnahmen zur Qualitätssicherung/Validierungsstudie	121
4.11 Maßnahmen für die Gewährleistung des Datenschutzes und ethischer Prinzipien	122
4.12 Zeitplan mit Festlegung der Verantwortlichkeiten	122

# Einführung

Im Folgenden wird der methodische Zugang der Dissertation vorgestellt, mit dem der zentralen Forschungsfrage des Zusammenhangs von Dieselmotoremissionen (DME) und Lungenkrebs nachgegangen wird. Um die Vorgehensweise transparent und vergleichbar zu machen, werden die Leitlinien „Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)“ der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie angewandt (DAE 1999). Wichtigste Kennzeichen und Elemente der Kohortenstudie sind nach Checkoway et al. 2004 folgende Punkte, die im Weiteren detailliert erläutert werden:

1. Identifizierung der Studienpopulation/Kohorte
2. Identifizierung der Vergleichs- bzw. der Referenzpopulation
3. Follow-Up/Verfolgung der Kohorte über die Zeit
4. Vergleiche der Krankheits-/Mortalitätsrate zwischen der Kohorte und einer oder mehrerer Referenzpopulationen

## 4.1 Studientyp

Es handelt sich um eine historische Kohortenstudie mit dem Endpunkt Mortalität. Um höchstem Evidenzniveau in der analytischen arbeitsmedizinischen Epidemiologie zur Erforschung von Risikofaktoren gerecht zu werden, wurde der Kohortenansatz gewählt. Aufgrund der kontinuierlichen arbeitsmedizinischen Betreuung mit regelmäßiger Datenerfassung der Kalibergleute der Südharzregion sowie die genaue Bestimmbarkeit des Expositionsbeginns, d.h. des Einsatzes von Dieselmotoren seit 1970, bot sich die Nachuntersuchung der Kalibergleute in Form einer historischen Kohortenstudie an. Für chronische Erkrankungen mit langer Induktions- und Latenzphase ist insbesondere der historische Kohortenansatz von Vorteil, da er nicht so kosten- und zeitintensiv ist wie der einer prospektiven Studie.

Diese Kohortenstudie wurde nach dem 1. Follow-Up (Säverin et al. 1999) von der US-amerikanischen Environmental Protection Agency als qualitativ hochwertig eingestuft (EPA 2002). Besondere Stärken dieser Untersuchung sind demnach die genaue Expositionserfassung und die Kontrolle für das Rauchen als wichtigste Störvariable. Es wurden von der EPA konstruktive Anregungen herausgearbeitet (explizite Angabe zur Altersverteilung der Kohorte, Verlängerung der Beobachtung/kleine Fall-



zahl im 1. Follow-Up, Erweiterung der Latenzzeit-Analyse), die in der Methodik zum 2. Follow-Up dieser Promotionsarbeit berücksichtigt werden. Im Anhang befinden sich die eingesetzten Erfassungs- und Fragebögen.

## **4.2 Studienbasis (Zielpopulation) und Studienpopulation**

Es wurden 6079 männliche Kali-Bergarbeiter der Südharz-Region in die Untersuchung aufgenommen. Die externe Validität wird durch zwei Aspekte eingeschränkt: a) konnten nur Männer aufgenommen werden und b) handelt es sich im Sinne des Healthy-Worker-Effekts um eine Population mit sehr hohen Gesundheitserfordernissen, um im Bergbau überhaupt arbeiten zu können. Andererseits lässt sich durch die sehr genaue Messbarkeit und Spezifität der Exposition (DME) in den geschlossenen Räumen des Bergbaus (unter Tage) die Risikofaktor-Wirkung präziser als in umwelt-epidemiologischen Arbeiten (Feinstaub) herausarbeiten. Von Vorteil ist auch die Homogenität der Vergleichsgruppen in Berufskohorten, womit mögliche bekannte und unbekannte Confounder eine höhere Wahrscheinlichkeit der Gleichverteilung haben und die Ergebnis-Qualität an interner Validität und Zuverlässigkeit gewinnt. Wie bereits im Kapitel Public Health Relevanz dargelegt, ist die Studie auch von umwelt-epidemiologischer Relevanz. Obgleich es sich in der allgemeinen Umwelt um weitaus geringere Expositionsniveaus handelt, so kann für wahrscheinlich oder tatsächlich karzinogene Stoffe eine absolute Unbedenklichkeitsschwelle – wie im Kapitel Forschungsfrage erörtert – nicht festgelegt werden. Berufsepidemiologische Studien wie vorliegende dienen häufig dazu, einen Rückschluss auf potentielle Krebserzeugung auch unter niedrigeren Belastungen zu treffen (Checkoway et al. 2004) Zudem befinden sich in der Allgemeinbevölkerung auch susceptiblere Personen als die berufsimmanent recht gesunden Bergleute.

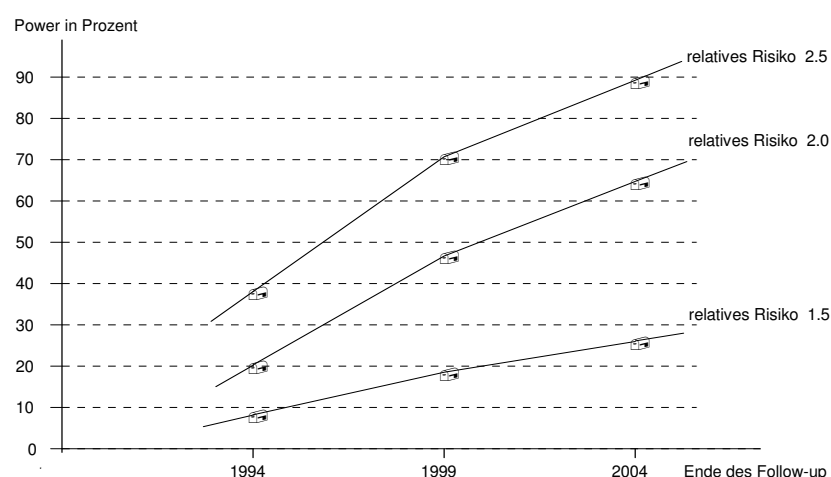
## **4.3 Powerberechnung für die Kohorte (Studienumfang und dessen Begründung)**

Der Expositionszeitraum erstreckt sich vornehmlich auf 1970-1991, da die Kalibergwerke danach auf die Schließung vorbereitet wurden. Aufgrund der Latenzzeit des

expositionsbedingten Lungenkrebses wird eine Vielzahl der Erkrankungen vermutlich erst nach 1994, also nach Abschluss des 1. Follow-Up, auftreten.

Wie die Kalkulationen von Säverin et al. 1998 (Abb. 4.3.1) zeigen, wird unter Annahme eines relativen Risikos (RR) von 2.5 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha=0.05$  bei gegebenem Studienumfang erst im Jahre 2001 eine Teststärke von 80% erreicht. Dabei bezieht sich das RR auf eine 20jährige Tätigkeit in der Gewinnung, also die Gruppe mit höchsten Dieselbelastungen im Vergleich zu weniger exponierten Bergarbeitern. Dass Risiko so hoch anzusetzen, folgte aus den hohen Effektstärken des 1. Follow-Up. Zum anderen sollte nicht zuviel Expositionsungenauigkeit entstehen, da für viele Bergarbeiter nach Schließung der Gruben Anfang der 90er Jahre mögliche weitere Expositionsbelastungen nicht vorliegen. Somit muss mit zunehmender Zeit zunehmend mehr Ungewissheit über mögliche weitere Expositionen in Kauf genommen werden. Sollte ein Risiko deutlich über die Verdopplung hinaus tatsächlich vorliegen, können sie mit der Studie entdeckt werden. Den Ergebnissen des Forschungsstandes zufolge erscheint diese Effektstärke allerdings sehr hoch, so dass die Präzision der Ergebnisse des 2. Follow-Up zwar steigt, vermutlich aber nur schwer das Signifikanzniveau erreichen kann.

Abbildung 4.3.1: Power des Studienansatzes in Abhängigkeit vom Ende des Beobachtungsintervalls bei drei Risiken; die Risiken beziehen sich auf eine 20-jährige Exposition in der *Gewinnung*; 10 Jahre Latenzzeit berücksichtigt



## 4.4 Auswahl- und Rekrutierungsverfahren der Studienteilnehmer

Zur Definition der Kohorte bleibt festzuhalten, dass es sich um untertägig arbeitende Bergleute aus 6 Kalibergwerken im Südharzrevier Sondershausen, Volkenroda, Bischofferode, Bleicherode, Sollstedt und Roßleben handelt. Die Exposition dieser Bergleute gegenüber Deselemissionen begann zwischen 1968 und 1970. In dieser Zeit wurden im Kalibergbau vor Ort die pneumatisch und elektrisch betriebenen Anlagen durch mobile Geräte mit Dieselmotoren ersetzt. Diese Gruben förderten seit etwa 1992 kein Salz mehr und wurden seitdem für die Schließung vorbereitet. Für die meisten Bergleute endete die Beschäftigung und damit die Exposition 1991.

Es handelt sich um eine dynamische Kohorte; diese entspricht eher der veränderlichen/beweglichen Grundgesamtheit als eine fixe Kohorte und lässt den Einschluss einer größeren Anzahl auch nach dem Beobachtungsbeginn der Kohorte (1970) zu, was also insgesamt die Präzision erhöht. Darüber hinaus handelt es sich nicht um einen fest umschriebenen Zeitpunkt, in der die Exposition stattfand, sondern einen langen, über Jahrzehnte erfolgten Zeitraum, wobei die eingesetzte Dieselsechnologie konstant blieb. Dennoch lassen sich auch aus dynamischen Kohorten Subgruppen als fixe Kohorten für spezifische Fragestellungen zusammenstellen. Mit einem mittleren Alter von 55 Jahren am Ende des 2. Follow-Up (Ende 2001) es sich allerdings immer noch um eine relativ junge Kohorte, so dass die Zielgrößenerfassung (Todesursachen) vermutlich noch nicht vollständig ist.

Die Kohortenrestriktion bezieht sich auf alle Bergarbeiter, die mindestens ein Jahr nach 1969 unter Tage gearbeitet haben, deren Daten für diese Studie aus den arbeitsmedizinischen Akten von den Betriebskrankenschwestern erfasst wurden. Der Betriebsarzt untersuchte die Bergleute routinemäßig während ihrer gesamten Beschäftigungszeit im Abstand von ein bis zwei Jahren. Die Untersuchungsergebnisse wurden auf Formularen dokumentiert, welche die gesamte Berufsvorgeschichte enthielten. Die Akten der Betriebsambulanz enthielten keine expliziten Information zu DME. Zusammen mit dem Betriebsarzt wurde ein standardisiertes Formular entwickelt, in das die Krankenschwestern epidemiologisch interessierende Daten übertragen (siehe Anhang 4.1-4.3). Das Formular wurde in einer Pilotaktion erprobt und korrigiert. Es bestand aus zwei Teilen: Der erste Teil, die Personenkarte, enthielt den Namen, die Adresse und das Geburtsdatum sowie eine fünfstellige Personenum-

mer. Der anonyme zweite Teil des Erfassungsformulars enthielt die Daten zur Berufsvorgeschichte, das Geburtsjahr und ebenfalls die anonyme Personennummer. Die erste Stelle der Nummer bezeichnete das Bergwerk, die anderen Stellen wurden von den Erfasserinnen so vergeben, dass jede Person eine eigene Nummer erhielt. Die Trennung der erfassten Daten entsprach den Bestimmungen des Datenschutzes. Die Personenkarten enthielten personenbezogene Daten und wurden von der Vertrauensstelle verwahrt, der zweite Teil war anonym und wurde zur Expositionsbeurteilung genutzt. Die erhobenen Daten waren in ihrer Gesamtheit personenbezogen im Sinne des Datenschutzgesetzes. Deshalb wurde eine ärztliche Vertrauensstelle (Dr. Hohbein) eingerichtet, welche die Personendaten wie Name, Adresse und Geburtsdatum verwaltete. Für die Bearbeitung durch das Studienzentrum (die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) ersetzte die Vertrauensstelle in allen Datensätzen die Namen und Adressen durch Personennummern, und das Studienzentrum arbeitete mit anonymen Daten. Den Nummernschlüssel für die Namen und Adressen verwahrte die Vertrauensstelle.

Im Kapitel Ergebnisse findet sich eine Tabelle über die Anzahl der Kohortenteilnehmer mit entsprechenden Angaben zur Erfassung der Mortalität und Exposition und entsprechenden Verlusten durch fehlende Werte.

## **4.5 Definition sowie das Mess- und Erhebungsverfahren für die Zielvariablen**

Ziel der 2. Follow-Up-Untersuchung ist die Erfassung der Mortalität der Kohortenmitglieder. Dazu wurde unter Mithilfe der Einwohnermeldeämter nach letzter bekannter Anschrift laut Personalakte bzw. erster Längsschnitterhebung der Vitalstatus erfasst. Die Erfassung ist für 95 % der Kohortenteilnehmer wünschenswert und für 90-95 % in großen Kohortenstudien akzeptabel (Checkoway et al. 2004). Für mindestens 95 % sollten Todesursachen recherchiert werden. Diese Recherche erfolgte in Zusammenarbeit mit den zuständigen Gesundheits-/Landesämtern bis hin zu intensiven Recherchen bei Krankenhäusern und Angehörigen, falls die Aufbewahrungsfristen für die Todesursachenbescheinigungen abgelaufen waren und eine namentliche Zuordnung nicht mehr möglich war. Die Erfassung des Vitalstatus der Kalibergleute und die Erfassung von Todesursachen Verstorbener stützte sich auf die Mitarbeit von

über 600 Einwohnermeldeämtern und von über 40 Gesundheitsämtern. Dabei erhielten die Gesundheitsämter Namenslisten der Verstorbenen mit Personen-Nummern und wurden gebeten, die Todesursachenbescheinigung pseudonymisiert und mit jenen Nummern-Codes versehen an die ärztliche Vertrauensstelle Dr. Hohbein zu versenden. Letzterer schickte diese Bescheinigungen an die BAuA weiter, damit sie in einer separaten Datenbank mit den Expositionsdaten verknüpft werden können, so dass wieder eine anonyme Auswertung der Daten erfolgt. Ein Zugang zu den Daten ist für Dritte nicht möglich. Ein vereinfachtes Verfahren zur Todesursachenrecherche direkt über die statistischen Landesämter war nicht möglich (Klug et al. 2003, Zeeb et al. 2003).

Die Kodierung erfolgt nach ICD-10 und ICD-9 und unabhängig vom Expositionsstatus, d.h. verblindet bzgl. der Exposition. Das statistische Landesamt Thüringen hat sich bereit erklärt, die Kodierung durch ihre kontinuierlich geschulten Nosologen vorzunehmen. Damit wird nach dem bundeseinheitlich standardisiertem Verfahren vorgegangen, womit Missklassifikationen der Zielgröße vorgebeugt werden soll. Damit wird auch die Vergleichbarkeit in der SMR-Analyse verbessert, da den Vergleichsdaten der Allgemeinbevölkerung aus der Todesursachenstatistik Deutschlands dieselben Signierungsstandards zugrunde liegen. Seit 1998 wird in der Todesursachenstatistik der BRD die International Classification of Diseases in der Fassung der 10. Revision (ICD-10) verwendet, während vorher die ICD-9 zur Anwendung kam (Statistisches Bundesamt, DIMDI 2004). Um die Vergleichbarkeit mit der externen Vergleichsgruppe, die aus der nationalen Todesursachenstatistik entnommen ist, zu gewährleisten, wird das gleiche Kodierungsschema für die Kohorte verwendet (siehe auch Auswertungsstrategie einschließlich der statistischen Modelle). Die Todesbescheinigung enthält neben Informationen zur unmittelbaren Todesursache und dem Grundleiden auch weitere Angaben zum Krankheitsverlauf. Die nationale Todesursachenstatistik bedient sich jedoch nur der Darstellung des ursächlichen Leidens – dem Grundleiden, was auch zur Todesursachenbestimmung in der Kohorte Verwendung findet. Die Regeln zur Auswahl und möglicherweise Modifikation der Todesursachen auf den Totenscheinen entspricht den Kriterien der WHO (1992, 1977) und finden sich prägnant zusammengefasst in Publikationen des US-amerikanischen Center for Disease Control (Anderson et al. 2001). Wichtig ist der Übergang von ICD 9 nach ICD 10 in 1998, was eine insgesamt detailliertere Diagnose-Kodierung zur Folge hatte. Für bösartige Erkrankungen sind die Vergleichbarkeits-Quotienten allerdings

konstant. Mit einer „Comparability Ratio“ von 0.9837 zeichnet sich eine geringfügig veränderte Erfassung der Todesursachen beim Lungenkrebs ab, da diese nach ICD 10 häufiger als sekundär durch andere Karzinome kodiert werden. Um die Kodierungen für die Kohorte zu validieren, wäre die Ziehung einer Stichprobe und Abgleich mit der Kodierungspraxis eines statistischen Landesamtes sinnvoll. Letztere führen regelmäßig Qualitätskontrollen der Nosologen bzgl. ihres Kodierungsvorgehens auf Bundesebene durch. Dies ist wichtig zur Herstellung der Vergleichbarkeit von Todesursachenstatistiken auf nationaler und internationaler Ebene.

Prinzipielle Optionen im Umgang mit fehlenden Werten zum Vitalstatus sind erstens Personen mit fehlenden Angaben auszuschließen, was aber ineffizient ist, da unnötig viel Information zur Personen-Zeit in der Analyse verloren geht. Zweitens können alle Unbekannten als lebend eingestuft werden, was allerdings die Mortalitätsrate der Kohorte künstlich verringern würde, falls einige verlorene Studienteilnehmer tatsächlich zum Follow-Up-Zeitpunkt gestorben sein sollten. Die dritte Option ist alle Unbekannten als verstorben zu kategorisieren; dies könnte allerdings die Todesrate in der Kohorte erhöhen. Schließlich gibt es auch noch die Möglichkeit, die unbekannt Teilnehmer mit ihrer Personenzzeit bis zum letzten Kontakt mitzuzählen, d.h. in die Berechnung einfließen zu lassen. Diese Methode ist am wenigsten anfällig gegenüber nicht überprüfbar Annahmen zur fraglichen Mortalität der Kohorten-Teilnehmer, nachdem man sie verloren hat. Darüber hinaus geht alle definitiv vorhandene Information in die Daten-Analyse ein. Entsprechend Checkoway et al. (2004) wird deshalb in vorliegender Studie diese Herangehensweise favorisiert.

Verschiedene Optionen gibt es auch im Umgang mit fehlenden Werten zu den Todesursachen. Bei nicht aufzufindenden Todesursachenbescheinigungen können die Missings in die Kategorie „unbekannt“ eingeordnet werden. Die zweite Möglichkeit besteht darin, bei den unbekannt Ursachen die gleiche Ursachen-Verteilung wie bei den bekannten anzunehmen, die unbekannt Teilnehmer auf dieser proportionalen Basis einzuordnen (Imputation) und der Analyse hinzuzufügen. Dabei kann es sich auch um „Todesfraktionen“ („fractions of death“) handeln (Rittgen et Becker 2000). Diese sind der prozentuale Anteil einer bestimmten Todesursache unter allen bekannten Fällen multipliziert mit der gesamten Anzahl an Todesfällen unbekannter Ursache. Soweit dieser Wert nicht ganzzahlig ist, handelt es sich um die fraction of death. Prinzipiell hat die Bildung der Kategorie unbekannter Todesursachen den Vorteil, auf Spekulationen zu verzichten, so dass sie vorrangig angewandt werden

soll. Falls eine sehr hohe Anzahl von Todesursachen nicht bekannt ist (>10 %) sollte die Darstellung der Todesursachen nach beiden Strategien des Umgangs mit fehlenden Werten erfolgen (Checkoway et al. 2004).

Insgesamt bleibt kritisch festzuhalten, dass die Outcome-Messung für Lungenkrebs mittels Inzidenz-Messung genauer wäre als über den Weg der Mortalität, da die Outcome-Messung für Lungenkrebs anhand von Todesursachen eher zur Über- als Unterschätzung neigt (Goldman et al. 1983, Kircher et al. 1985, Percy et al. 1981). In Ermangelung eines flächendeckenden deutschen Krebsregisters über den Beobachtungszeitraum, wie zum Beispiel in Skandinavien seit Jahrzehnten selbstverständlich existent, ist die Krebsinzidenzerfassung nicht möglich.

## **4.6 Expositionen bzw. Risikofaktoren**

Kalibergwerke bestehen aus einem weitverteilten großräumigen Straßentunnelsystem Untertage, welches verschiedene Produktionseinheiten miteinander verbindet. Hauptemittenten von DME sind riesige Front-Endlader, die mit 200-300 PS starken Motoren ausgestattet sind und für den Abtransport des abzubauenden Rohsalzes nach der Sprengung zu den Förderbändern genutzt werden. Darüber hinaus sind Bohrwagen wichtige Abgasquellen, wobei der Dieselantrieb v.a. beim Umsetzen genutzt wird, während die eigentlichen Bohrarbeiten elektrisch betrieben werden. Wie die folgenden Abbildungen (Abb. 4.6.1-6) vielleicht erahnen lassen, handelt es sich um extreme Arbeitsplätze: Es ist heiß, dunkel, staubig und riecht nach Abgasen.

So waren die Laderfahrer, Berauber, welche die Firste sichern, und Bohrwagenfahrer die wichtigsten Tätigkeiten in der Kategorie „Produktion“, welche den höchsten DME-Belastungen ausgesetzt waren. Über ein Ventilationssystem mit Frischluftzufuhr wurden die Abgase verdünnt und verteilt. Die „Aufsicht“ zeichnete sich durch Wartungs- und Aufsichtsarbeiten aus, bei dessen Verrichtung das Aufsichtspersonal in der Grube umherfuhr. Die Großgeräte bzw. -fahrzeuge wurden in der Werkstatt zusammengesetzt und repariert, was als dritte Kategorie „Wartung“ mit den geringsten DME Expositionen definiert wurde, da nur für kurze Tests die Motoren angestellt wurden (Tab. 4.6.1, Abb. 4.6.7, Säverin et al. 1998).





Abb. 4.6.1: 17-Tonnen-Dieselgroßlader



Abb. 4.6.2: Gewinnung



Abb. 4.6.3: Sprenglochbohrwagen





Abb. 4.6.4: Gewinnung/Aufsicht/Straßennetz



Abb. 4.6.5: Gewinnung



Abb. 4.5.6: Werkstatt/Wartung

Tätigkeit	Gewicht	Gruppe
Laderfahrer Beraubemaschinist Berauber (manuell) Bohrwagenfahrer Besetzer	5 / 8	Gewinnung
Hauer Bemusterungshauer Lokführer Wettermann LKW-Fahrer Betriebselektriker Betriebsschlosser Schichtsteiger Reviersteiger Sohlenfräsmaschinist Lehrling	5 / 8	Aufsicht
KFZ-Schlosser Schachthauer Anschläger Werkstattpersonal	1	Wartung

Tabelle 4.6.7: Gruppierung der Tätigkeiten Untertage; die Gewichtung erfolgte nach Dauer der Belastung in einer 8-Stunden-Schicht (Säverin et al. 1998)

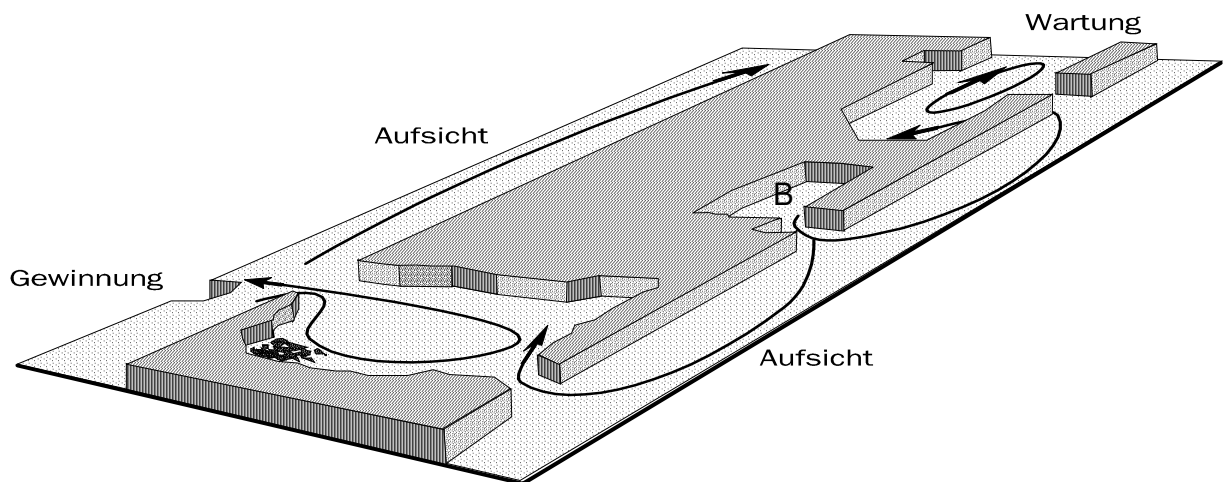


Abb. 4.6.7 Schematische Darstellung der Tätigkeiten im Kalibergbau (Säverin et al. 1998)

1992 erfolgten die Messungen der TC-Feinstaub-Konzentrationen (TC: total carbon; Dahmann et al. 1996), die für den gesamten Beobachtungszeitraum als repräsentativ anzusehen sind, da die Minentechnologie und Maschinerie sich seit 1970 nicht substantiell änderten. Dies bedeutet eine „verblindete“ Expositionserfassung unabhängig von der Zielgrößen, da das Mortalitäts-Follow-Up bis Ende 1994 lief, also erst danach durchgeführt wurde. Das Messverfahren gilt nach wie vor als adäquates Messinstrument (Hebisch et al. 2003, TRGS 900/TRGS 554 „Dieselmotoremissionen“ 2004). Die 255 gemessenen personen- und umweltbezogenen Konzentrationen deckten alle Tätigkeiten ab und wurden entsprechend den Expositions-kategorien gemittelt (Tab. 4.6.2):

Expositionskategorie	Tätigkeitsgruppe	Anzahl	Median mg/m <sup>3</sup>	Mittelwert mg/m <sup>3</sup>	Range
1	<b>Gewinnung</b>	200	<b>0.39</b>	0.42	0.11-1.28
2	<b>Aufsicht</b>	18	0.22	<b>0.23</b>	0.13-0.40
3	<b>Wartung</b>	37	0.10	<b>0.12</b>	0.04-0.34

Tabelle 4.6.2: Repräsentative TC-Feinstaub-Konzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz für die drei Tätigkeitsgruppen im Kalibergbau (Fettdruck)/Säverin et al. 1998

Das verwendete Expositionsmaß in dieser Arbeit ist für die Korrelation mit der Lungenkrebsmortalität die kumulative Exposition (CE), d.h. die Arbeitsplatzkonzentration (Mittelwert oder Median) multipliziert mit der Expositionsdauer in Jahren. Der Median ist in der Gruppe der Gewinnung aufgrund der relativ großen Spannweite sinnvoller, da er im Vergleich zum Mittelwert unempfindlicher gegenüber Ausreißern ist. Für das Werkstatt-Personal entspricht die Expositionsdauer der Dauer ihrer Anstellung im Kalibergbau, während in den anderen beiden Kategorien ein Gewichtung mit 5/8 vorgenommen wird, da diese Bergleute per Vertrag nur 5 Stunden in einer 8-Stunden-Schicht arbeiteten (Tab.4.1), während sie den Rest der Zeit in dem ausgedehnten Straßennetz unter Tage transportiert wurden und die Arbeitspause stattfand, so dass sich die DME Belastung für diese Zeit unterhalb des Werkstatt-Niveaus befand. Für jedes einzelne Jahr wurde die steigende kumulative Exposition für jeden individuellen Studienteilnehmer bestimmt.

Prinzipielle Kritik an dem Expositionsmaß CE ist die Tatsache, dass Intensitäts-Peaks der Exposition und deren Wirkung unabhängig von der Dauer nicht herausgearbeitet werden können. Es handelt sich vielmehr um eine absolute Aufsummierung der gesamten Exposition über die Zeit (Checkoway et al. 2004). Wie im Forschungs-

stand dargestellt – ist diese Expositionserfassung mit personenbezogenen Daten, deren Mittel mit den Tätigkeitsjahren multipliziert die CE als Expositionsmaß bilden, dennoch sehr genau. Im internationalen Vergleich zu vorhandenen epidemiologischen Studien bedeutet diese Expositionserfassung weitaus exaktere Messungen als Grundlage der Effektschätzungen.

Für den Umgang mit fehlenden Expositionswerten wäre ein Lösungsweg das Erstellen einer „unbekannten“ Kategorie; des Weiteren kommen der Ausschluss von der Analyse, die Zuordnung der unbekanntenen zu durchschnittlichen Expositions-niveaus und die Zuordnung zu keiner Exposition in Frage. Checkoway et al. (2004) empfiehlt die Analyse unter den verschiedenen Varianten, um das Ausmaß der Veränderung der Expositions-Wirkungs-Beziehung zu erfassen und die Stabilität der Ergebnisse zu prüfen. Da die Anzahl fehlender Werte klein ist, wird nach zwei Ausschlussvarianten gerechnet. Nach der 1. ersten „Ausschlussmethode“ liegen für 5862 Personen vollständige Expositionsdaten vor, aus denen eine Dosis berechnet wurde: Personen werden dabei unter dem Kriterium „offener“ bzw. ungeklärter Tätigkeitsperioden, die vor 1985 beginnen, bis dahin also nicht abgeschlossen sind und in die verbleibende Zeit danach reichen, ausgeschlossen (217 von 6079: 3.6 % Missings). Unter Perioden sind die Tätigkeiten des einzelnen Kohortenteilnehmers an den verschiedenen Arbeitsplätzen zu verstehen. Diese Tätigkeitsperioden wurden über die Kalenderzeit dokumentiert. Personen mit Perioden, deren Anfang vor 1985 datiert ist und zu denen kein Ende dokumentiert ist, werden nach der besagten ersten Ausschlussmethode ausgeschlossen. Damit soll Late-Entry-Bias begrenzt werden, d.h. ein späteres Eintreten von Personen in die Kohorte, die schon länger, aber in der Studie undokumentiert exponiert waren, soll damit limitiert werden (Clayton et Hill 1993, Razum et Rohrmann 2002). Dieses Vorgehen bedeutet einen geringen Datenverlust ohne ein Mindestmaß an Datenqualität zu vernachlässigen, da es eine zuverlässige Tätigkeitserhebung dieser Kohorte für den Großteil des primär erfassten Expositionszeitraumes von 1970-1991 gewährleistet. Die Dosis zählt bis maximal 2001. Für die meisten fand die Exposition allerdings bis 1991 statt, da die Gruben danach für die Schließung vorbereitet wurden, so dass v.a. diejenigen herausfallen, die mehr als 5 Jahre ungeklärte Perioden haben; letztlich verbleiben dann 5862 Teilnehmer in der Kohortenauswertung.

Die zweite Ausschlussmethode folgt dem Vorgehen im 1. Follow-Up. Dieses Vorgehen ist aus Vergleichbarkeitsgründen zwischen 1. und 2. Follow-Up sinnvoll anzu-

Kriterium	Daten- qualität	Ende der Exposition	Bemerkung
<b>Ende der letzten Periode bekannt</b>			
$e_p$ bekannt	1	$e_L$	vor 1991 ausgeschieden
noch tätig			offenbar noch tätig, obwohl lt. Untersuchungsakten ausgeschieden
• $e_L \geq 90$	3	95	• weniger als 5 Jahre mit unbekannter Tätigkeit, letzte Tätigkeit verwendet
• $e_L < 90$	4	95	• mehr als 5 Jahre mit unbekannter Tätigkeit, letzte Tätigkeit verwendet
$ e_L - e_p  \leq 1$	1	$e_L$	geringfügige Abweichung
$1 < e_p - e_L \leq 5$	3	$e_p$	später als lt. Untersuchungsakten ausgeschieden, letzte Tätigkeit verwendet
$e_p - e_L > 5$	4	$e_p$	später als lt. Untersuchungsakten ausgeschieden, letzte Tätigkeit verwendet
$b_L < e_p < e_L$	2	$e_p$	letzte Periode kürzer als lt. Untersuchungsakten
$b_L \geq e_p$	2	$e_L$	$e_p$ falsch
<b>Ende der letzten Periode unbekannt</b>			
$e_p$ unbekannt			vor 1991 ausgeschieden
• $80 \leq b_L \leq 90$	2	90	• vermutlich 1990 ausgeschieden
• $b_L < 80$	3	$b_L + 10$	• vermutlich vor 1990 undokumentiert ausgeschieden
• $90 < b_L$	2	95	• $e_p$ fehlt, vermutlich bis jetzt tätig
noch tätig			bis jetzt tätig
• $b_L \geq 90$	1	95	
• $b_L < 90$	2	95	• möglicherweise Tätigkeit undokumentiert gewechselt
$b_L < e_p$			
• $b_L \geq 90$	1	$e_p$	
• $b_L < 90$	2	$e_p$	• möglicherweise Tätigkeit undokumentiert gewechselt
$e_{L-1} \leq e_p \leq b_L$	1	$e_{L-1}$	vor Beginn der letzten Periode ausgeschieden
$e_p < e_{L-1}$			$e_p$ vorhanden, aber falsch
• $85 \leq b_L \leq 90$	2	95	• nach 1990 ausgeschieden
• $b_L < 85$	3	$b_L + 10$	• lange vor 1990 undokumentiert ausgeschieden
• $90 < b_L$	1	95	• nach 1990 ausgeschieden

Tabelle 4.6.3: Prinzipien, nach denen das Ende der Exposition und die zuletzt ausgeübte Tätigkeit rekonstruiert sowie der Parameter Datenqualität vergeben wurde  $b_L$  Beginn der letzten Periode,  $e_L$  Ende der letzten Periode,  $e_{L-1}$  Ende der vorletzten Periode (alle lt. Untersuchungsakte),  $e_p$  Austritt lt. Personalakte, die Zahlen bezeichnen Jahresdifferenzen bzw. Kalenderjahre ( Säverin et al. 1998)

wenden. Zugleich wird damit die Stabilität der Effektschätzer geprüft. Für diesen Umgang mit Missings wurden aufwendig erstellte Datenqualitätsparameter herangezogen (Tab. 4.6.3, Säverin et al. 1998). Der Informationsverlust ist aber größer als nach der ersten Ausschlussmethode: Demnach werden 7% der Teilnehmer mit Qualitätsparameter 4 ausgeschlossen, deren Tätigkeitsende eine Differenz von 5 Jahren zwischen Personal- und Akten Daten überschreitet. Kritisch bleibt, dass in der Zeit seit 1992 mögliche weitere Expositionen – z.B. durch anschließende berufliche Tätigkeit – für viele Kohortenmitglieder unklar sind. Im Rahmen der Validierungsstudie stehen für die Hälfte der Kohorte Daten zu diesem Zeitraum – teilweise bis 2001 – zur Verfügung (siehe 4.10 Maßnahmen zur Qualitätssicherung).

Eine tabellarische Darstellung im Sinne eine Flow-Charts der Studienpopulation wird im Ergebnis teil folgen. Darin sind die Veränderungen der Teilnehmeranzahl aufgrund der Veränderungen durch Missings festgehalten.

## 4.7 Potentielle Confounder und Effektmodifikatoren

„Confounding“ bedeutet eine Mischung von Expositionseffekten und anderen Risikofaktoren für die Zielgröße. Per Definition ist eine Confounder prädiktiv für die Erkrankung unabhängig von der untersuchten Exposition. Außerdem ist er mit der Exposition assoziiert, darf aber kein Zwischenschritt auf dem Kausalpfad zwischen Exposition und Outcome sein (Checkoway et al. 2004, Rothman et Greenland 1998). Mögliche Einflussfaktoren/Confounder, die im Bergbau zu diskutieren sind, finden sich in Abb. 4.7.1:

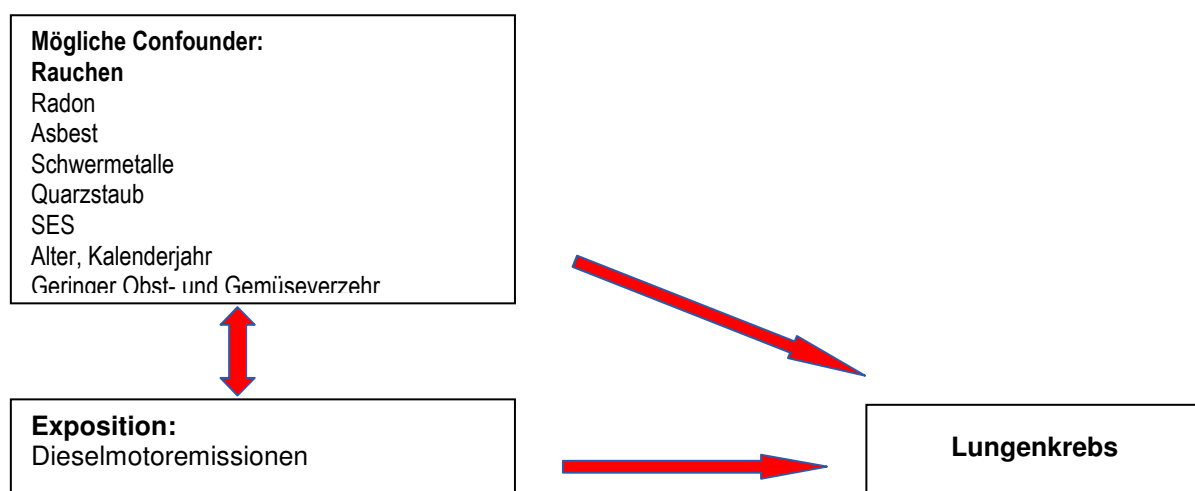


Abb. 4.7.1: Mögliche Einflussfaktoren für Lungenkrebs im Bergbau

Die Auswertung folgt der generellen Empfehlung nach Alter und Kalenderjahr des Expositionsbeginns in Berufskohorten zu stratifizieren, da Alter mit vielen Erkrankungen stark assoziiert ist und die Sterblichkeit über die Zeit variiert. (Checkoway et al. 2004).

Eine weitere mögliche und wichtigste konfundierende Variable ist das Rauchen, welches in den zugrunde liegenden Krankenakten mit den Kategorien aktiver gelegentlicher Raucher, Ex- und Nichtraucher erfasst wurde. Da erst ab 1982 das Rauchverhalten routinemäßig erfragt wurde, liegt für 20.3% der Teilnehmer in der Gesamtkohorte (N=5862) kein Raucherstatus vor. Im 1. Follow-Up zeigte sich keine Assoziation mit der Exposition, so dass diese Variable in den Analysen nicht als Ko-Variable berücksichtigt wurde (Säverin et al. 1998, 1999). Gleichwohl konnte ein Residual-Confounding auf der begrenzten Datenqualität nicht ausgeschlossen werden. Die groben Kategorien als auch viele Missings schränken die Möglichkeiten ein, den Einfluss des Rauchens zu kontrollieren. Andererseits ist die Confounderverteilung in Berufskohorten oft homogener verteilt, so dass der Confounding-Einfluss begrenzter ist (Checkoway 2004). Wie sich die Zusammenhänge in der aktuellen Kohortenzusammensetzung (N=5862) mit alternativem Umgang bzgl. der Expositionsmissings und nach den Ergebnissen der Todesursachenrecherche darstellt, wird im Ergebnis-Kapitel gezeigt. Dem Einfluss des Rauchens als generell wichtigsten Risikofaktor für Lungenkrebs wird deskriptiv und in den multivariaten Analyse-Modellen zur Ermittlung der Effektschätzer für DME nachgegangen. Selbst wenn in der deskriptiven univariaten Analyse keine Korrelation des Rauchens mit der Exposition zu erkennen ist, kann das Rauchen nach der Kontrolle anderer Confounder möglicherweise selber wieder zum Confounder werden. Deshalb ist nach der ersten Deskription möglicher Korrelationen zur Exposition und Outcome, die weitere Überprüfung in den multivariaten Analysen sinnvoll (Kreienbrock 2001). Darüber hinaus werden Interaktionen (Effektmodifikationen) von DME und Rauchen anhand einer stratifizierten Auswertung geprüft.

Eine weitere Exposition der Bergleute waren Salzstäube und Nitrosegase (Stickoxide), die eine chronische Bronchitis begünstigen (Lotz et al. 2003), und letzteres wiederum ein Risikofaktor für Lungenkrebs darstellen könnte (Alavanja et al. 1992, Liu et al. 1991, Osann 1991, Wu-Williams et al. 1990). Diese Assoziationskette ist aber empirisch nicht als zwingend und ergebnisverzerrend anzusehen. Wie auch in



der Fragestellung angeführt, muss noch mal betont werden, dass die Hauptzielgröße der Lungenkrebs ist und entsprechende Confounderkontrolle auf diese Erkrankung ausgerichtet ist. So kann beispielsweise auch nicht für BMI oder Hypercholesterinämie adjustiert werden, wenn es um Herz-Kreislaufkrankungen geht. Für seltene andere Neubildungen wird zudem die Power nicht ausreichen.

Andere Kanzerogene wie Asbest können ebenfalls vernachlässigt werden, da diese nur in Bremsbelägen der Maschinen enthalten waren, die gelegentlich repariert werden mussten. Eine solche relativ geringfügige Asbeststaubbelastung führte in einer Studie von Rödelsperger et Woitowitz 1991 zu einem RR von 1.03, so dass die Lungenkrebsmortalität durch DME im Bereich der Wartung geringfügig überschätzt sein könnte. Da es sich um nicht-metallischen Bergbau handelt, sind Schwermetallbelastungen nicht vorhanden. Co-Kanzerogene wie Radon sind im Kalibergbau nicht relevant (Short et Petsonk 1993), was ein wichtiger Aspekt bei der Auswahlentscheidung für diese Kohorte war. Ebenso sind Quarzstaubbelastungen im Kalibergbau zu Wie bereits erwähnt, sind Berufskohorten relativ homogene Gruppen in Bezug auf Lebensstil und sozioökonomische Verhältnisse, so dass andere mögliche (unbekannte) Confounderwirkungen begrenzt sind. Hier ist der sozioökonomische Status (SES) für Lungenkrebs (Soutar et al. 2000) und viele andere Erkrankungen als einer der wichtigsten prinzipiellen Verzerrungsquellen in epidemiologischen Studien anzuführen, von dessen Gleichverteilung in dieser Kohorte auszugehen ist. Ähnlich verhält es sich mit Lebensstilfaktoren wie Ernährung. Wenngleich verschiedene Tätigkeiten verschiedene Hierarchieebenen (Vorarbeiter, Arbeiter) und unterschiedliche Aufgaben beinhalten (Werkstattarbeiter, in der Produktion Tätige etc. ), ist der berufliche Ausbildungshintergrund und damit verbundene Status nicht so divergent wie z.B. in der Allgemeinbevölkerung.

Mögliche Interaktionen (Effektmodifikationen) im Sinne der Potenzierung der Effekte durch Rauchen und DME sind vermutlich nicht darzustellen, da die Zellenbesetzung bei einer Stratifizierung der kleinen Fallzahl zu gering wird und die meisten vermutlich Raucher sein werden. Es handelt sich beim 1. Follow-Up um 38 Lungenkrebsfälle (von 424 Verstorbenen), die sich bei insgesamt 755 verstorbenen Bergleuten bis 2001 im 2. Follow-Up voraussichtlich nicht verdoppeln werden.



## **4.8 Datenerfassungs- und Archivierungskonzeption**

Die Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft ACCESS Datenbanken. Ein entsprechendes Datenbankprotokoll wurde von der Autorin erstellt. Nach Abschluss der Todesursachenrecherche und Eingabe aller relevanten Daten inklusive Validierungsstudie werden die wichtigsten Tabellen in das Statistik-Programm STATA 8.2 exportiert, um darin die umfangreichen statistischen Datenanalysen durchzuführen.

Die Archivierung der ursprünglichen Erfassungsbelege der Betriebskrankenschwestern und die mit Namen und persönlichen Angaben versehenen Personenkarten wurde in der ärztlichen Vertrauensstelle (Dr. Hohbein) vorgenommen.

## **4.9 Auswertungsstrategie einschließlich der statistischen Modelle**

Das Krankheitsrisiko ist definiert als Wahrscheinlichkeit zu erkranken oder zu versterben innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls. Die Krankheitsrate ist die Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz, in dieser Studie Sterblichkeit) während eines bestimmten Zeitintervalls (Follow-Up) pro Personenjahre unter Beobachtung (inzidente Fälle pro Personenzeit-Einheit). Synonyme sind die incidence density, instantaneous risk oder hazard rate. Da es sich um eine dynamische Kohorte handelt, ist die Verwendung der Inzidenzdichte zur Auswertung maßgeblich. Die Berechnung von Raten mit Personen-Jahren als variable Beobachtungszeiten im Nenner wird auch „modified life table method“ genannt (Ederer et al. 1961, Berry 1983). Wichtigste zeitabhängige Ko-Variablen sind Alter, Kalenderzeit und Länge des Follow-Up sowie zeitbezogener Beschäftigungsstatus (Pearce 1992, Flanders et al. 1993, Pearce et al. 1986). In Anbetracht der zeitveränderlichen Mortalität des langen Beobachtungszeitraums dient die Kalenderzeit zur Kontrolle möglicher Kohorteneffekte. Das Alter stellt grundsätzlich eine wichtige Einflussgröße für die Mortalität dar. Hinzu kommt die Kontrolle für das Rauchverhalten, da die Lungenkrebsmortalität im Mittelpunkt des Interesses steht.

Die Auswertung folgt zwei Strategien, 1.) dem **externen Vergleich** zwischen der Mortalität der Kohorte im Vergleich zur Normalbevölkerung und 2.) dem **internen Vergleich** unterschiedlich exponierter Subkohorten.

#### 4.9.1 Externer Vergleich

Der erste Schritt ist also die Gesamtanalyse der exponierten Kohorte im Vergleich zur Norm, d.h. zur Normalbevölkerung (ohne oder weitaus geringere) Exposition. Es werden dann im Sinne der indirekten Adjustierung altersstandardisierte Mortalitätsraten (SMR) für alle Todesursachen mit ihren Konfidenzintervallen berechnet, da Mortalität maßgeblich vom Alter abhängt. Als Teststatistik dient der Chi-Quadrat-Test. Unter SMR versteht man die Summe von beobachteten Fällen in der exponierten Population relativ zu der erwarteten Anzahl bei den Exponierten, wobei die erwarteten Fälle auf den Raten in der Referenzpopulation beruhen. Damit erfolgt ein externer Vergleich mit einer Referenzpopulation aus der Mortalitätsstatistik, wobei es sich um die männliche Normalbevölkerung aus dem Gebiet der neuen Bundesländer handelt. Es werden die durchschnittlichen Mortalitätsraten dieser Referenzpopulation von 1970-2001 zugrunde gelegt, also der Beobachtungszeitraum, in dem die Todesfälle der Kohorte aufgetreten sind. Zentraler Kritikpunkt an der SMR ist deren Anfälligkeit gegenüber unterschiedlicher Confounder-Verteilung und damit verbundene fragliche Vergleichbarkeit. D.h. es können z.B. in zwei Populationen durchaus gleiche altersspezifische Raten gefunden werden, aber die Gesamt-SMR ist trotzdem unterschiedlich, wenn die Alterszusammensetzung der beiden Kohorten verschieden ist und die Straten deshalb unterschiedliche Gewichtung haben (Miettinen 1972, Breslow et Day 1987). Außerdem werden stratum-spezifische Effekte verdeckt (Checkoway et al. 2004). Um diesem grundsätzlichen Vergleichbarkeitsproblem der SMR zu begegnen, sollen weiterführende regressionsanalytische Verfahren Anwendung finden. Zudem reduzieren oftmals sogenannte Healthy-Worker-Effekte (HWE) die Vergleichbarkeit, da Berufstätige in der Regel gesünder als die Allgemeinbevölkerung sind. Eine ausführliche Erörterung von HWE in Bezug auf die empirischen Befunde wird in der Diskussion erfolgen.

Bei der Auswahl der Referenzpopulation liegt der Vorteil regionaler Referenzpopulationen in der Repräsentativität gegenüber der Zielgesamtheit, aus der auch die Kohorte stammt. Auf Grund kleiner Zahlen können regionale Raten instabil sein oder aber sich maßgeblich aus der Kohorte zusammensetzen, so dass ein Vergleich sinnlos wird. In letzteren Fällen wären nationale Referenzpopulationen wichtiger. Zur grundsätzlichen Begegnung des Healthy-Worker-Effekts bei der Wahl der Referenzpopulation können Referenzgruppen aus erwerbstätigen nationalen Zensusdaten, oder zusammengestellte Arbeitskohorten aus früheren Studien oder Arbeitnehmer aus anderen Industriezweigen gewählt werden, die aber nur in wenigen Ländern verfügbar sind (Hernberg et al. 1970, Checkoway et al. 2004) und auch für diese Studie nicht vorhanden sind. So wird schließlich auf eine nationale Referenzpopulation für das ehemalige Gebiet der DDR zurückgegriffen.

Da Berufskohorten und insbesondere Bergleute sehr gesunde Untersuchungspopulationen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung darstellen, ist die Vergleichbarkeit und damit die prinzipielle Aussagekraft dieser Auswertemethode beschränkt. Deshalb ist der interne Vergleich von Subkohorten, die besonders hoher Exposition ausgesetzt waren, mit weniger oder nicht belasteten Teilkohorten essentiell. Der interne Vergleich hat überdies den Vorteil gleicher Datenqualität in den Vergleichsgruppen. Eine gänzlich nicht exponierte Gruppe in der Kohorte zu finden, bleibt aber ein Problem. Zur Vervollständigung der epidemiologischen Terminologie ist in der Diskussion um Healthy-Worker-Effekte auch der Begriff des „Late Entry“ (Left truncation) von Clayton und Hill 1993 anzuführen. D.h. viele Kohortenstudien schließen nicht nur idealerweise Berufsanfänger ein, sondern lassen den Kohorten-Zugang auch nach Einstellung für spätere Berufsphasen also spät in der Expositionsgeschichte zu (Razum et Rohrmann 2002). Dadurch können Selektionseffekte aufgrund von Frühberentungen und Arbeitsplatzwechsel durch Erkrankungen zustande kommen, die eine Aufnahme von weniger gesunden Arbeitern in die Kohorte oder deren Verbleib darin verhindern oder verkürzen. Anders ausgedrückt sind besonders robuste Personen nach Expositionsbeginn, aber vor Studienbeginn, ausselektiert worden. In dieser Studie ist der Expositionsbeginn (1970, Umstellung auf Dieselsechnologie) zeitgleich mit dem Studienbeginn, so dass Late entry möglicherweise weniger relevant ist. Dennoch sind DME-Belastungen außerhalb des Kalibergbaus nicht gänzlich auszuschließen.

Auch wenn der interne Vergleich an sich Healthy-Worker-Selektions-Effekte reduziert, sind sie immer noch nicht auszuschließen, so dass die Länge des Follow-Up und der zeitbezogener Beschäftigungsstatus (aktiv/ inaktiv) als Kovariaten zusätzlich einfließen sollten. Die Länge des Follow-Up ist insofern wichtig, da Eingangsselektionen mit zunehmender Beobachtungszeit abnehmen. Demgegenüber werden Survivor-Effekte, also die Wanderung von Kranken in den nicht exponierten oder gering exponierten Status, mit der Länge des Follow-Up und dem zeitabhängigen Beschäftigungsstatus kontrolliert. Diese Kovariaten sind allerdings mit der Exposition als CE per Definition korreliert. Soweit die Korrelation  $r > 0.8$  betragen sollte, liegt Multikollinearität vor, so dass die Separation von Effekten nach diesen Kovariaten schwierig ist (Checkoway 2004). Während die Länge des Follow-Up in dieser Kohorte Berücksichtigung finden kann, ist der zeitabhängige Beschäftigungsstatus nicht erfasst. Synonyme für die Länge des Follow-Up sind in dieser Kohorte die Zeit seit Anstellung (time since hire) oder Zeit seit Expositionsbeginn (time since first exposure).

#### **4.9.2 Interner Vergleich**

Der zweite Schritt der Auswertung einer Kohortenstudie ist demnach der Vergleich von Teilkohorten. Dabei werden die Subkohorten nach der Exposition unterteilt, was arbeitsbezogene oder expositionsbezogene Daten zur Einstufung erforderlich macht. Dieser Schritt dient insbesondere der Exploration von Zusammenhängen zwischen Krankheitsraten und bestimmten Arbeitsplätzen, Aufgaben und Expositionsniveaus, also der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Es werden hohe Belastungen im Vergleich zu niedrigeren berechnet. Es werden v.a. die relativen Risiken der Lungenkrebsmortalität, der allgemeinen Krebsmortalität und die RR der Gesamtmortalität berechnet. Dabei werden folgende Expositions-kategorien eingesetzt (Tab. 4.9.2). Mit wie vielen Expositions-klassen genau hinsichtlich der Perzentilen sinnvoll gerechnet werden kann, hängt letztlich von der Anzahl aufgefundener Todesfälle ab.

Tab. 4.9.2 Expositions-kategorien

1. dichotom	a) nach Tätigkeitsgruppen (Gewinnung versus Wartung/Werkstatt) b) Dosis $\geq 4.9$ $[\text{mg}/\text{m}]^3 \cdot \text{years}$ versus $< 4.9$ $[\text{mg}/\text{m}]^3 \cdot \text{years}$
2. Perzentilen	a) Terzilen b) Quartilen c) Quintilen d) Sechstilen
3. kontinuierlich	Dosis

**2. a)** Im internen Vergleich wird zunächst das Mantel-Haenzel RR standardisiert nach Alter bezogen auf die Personenjahre berechnet. Dabei wird die Tätigkeitsgruppe (Gewinnung) gegen die Wartung (Werkstattarbeiter) mit niedrigerer Exposition gerechnet. Der Mantel-Haenzel-Schätzer bedeutet die Berechnung eines gewichteten Mittels der stratum-spezifischen relativen Risiken im Gegensatz zur Kalkulation des Verhältnisses von gewichteten Mittelwerten der stratum-spezifischen Raten wie es bei der SMR-Analyse erfolgt. Entsprechend den drei Tätigkeitsgruppen fallen nur 6% (n=367) der Gesamtkohorte in die Kategorie Aufsicht, während etwa ein Viertel der Gewinnung (n=1401) bzw. Wartung (n=1567) zuzuordnen sind. Der Vergleich bezieht sich auf die letzten beiden Kategorien und umfasst etwa Hälfte der Gesamtkohorte.

2. b)-d) Für die weiteren multivariaten Analysen des internen Vergleichs wird zum einen die gesamte Kohorte (N=5862) und zum anderen ein Teilkohorte (N=3335) herangezogen. Die Teilkohorte umfasst Personen, welche mindestens 10 Jahre unter Tage und davon zu mindestens 80 % in nur einer Tätigkeit beschäftigt waren.

Zugleich haben sie ihre Tätigkeit insgesamt nicht mehr als zweimal gewechselt. Damit handelt es sich um Personen mit genauester Expositionscharakterisierung, die zudem frühestens 10 Jahre nach Expositionsbeginn verstorben sein können, womit 10 Jahre Latenzzeit einfließen. Diese Wenigwechsler haben lange und kontinuierliche Expositionen gehabt, deren Datenerfassung genauer ist. Bei häufigen Wechsler ist hingegen von kürzeren Expositionen mit höherer Wahrscheinlichkeit von Dokumentationsfehlern auszugehen ist. Kürzere Expositionen wiederum bergen Unsicherheiten zum Expositionseinfluss und machen den Einfluss von Drittvariablen, die außerhalb der Beschäftigung liegen, wahrscheinlicher.

Um neben den Regressionsparametern die einfacher zu interpretierenden RR angeben zu können wird beispielhaft eine praktisch relevante CE definiert. Sie entspricht

in den Regressionsanalysen mit  $4.9 \text{ J} \cdot \text{mg}/\text{m}^3$  derjenigen Exposition, die ein Beschäftigter mit 20-jähriger Tätigkeit in der höchsten Expositions-kategorie, also der Gewinnung erfuhr. Um die Dosis-Wirkungsbeziehung genauer zu beschreiben, erfolgen weitere Berechnungen mit Perzentilen. Hierbei ist besonders interessant, ob sich Effekte schon bei deutlich geringeren Dosen als die einer 20jährigen Beschäftigung unter höchster Exposition zeigen lassen.

Bei vielen arbeitsbezogenen Erkrankungen handelt es sich um einen verzögerten Effekt nach der Exposition, was mehrere Jahrzehnte umfassen kann. Dies ist insbesondere bei Krebserkrankungen zu berücksichtigen. Der Begriff der Latenz meint das Zeitintervall zwischen Exposition und Krankheitsmanifestation. Rothman (1981) spezifiziert die Latenz („latency interval“) als Periode zwischen Krankheitsinitiation und Manifestation, wobei das Konzept der Induktionszeit („induction time“) die Periode von der ersten Exposition bis zur Krankheitsinitiation definiert. Induktions- und Latenzphase zusammen bilden dann nach Rothman die „empirical induction time“, da diese vom Beginn der Exposition bis hin zur Manifestation (Feststellung von Krankheit/Tod) definitiv messbar ist, während die Einzelelemente der Induktion und Latenz nicht genau festzulegen sind. Die Expositionszeit findet dabei in variabler Länge parallel statt. Eine mögliche Strategie zur Berücksichtigung von Induktion und Latenz ist die Methode der „lagged exposure“ bei dem eine Latenz von z.B. 10 Jahren in der Berechnung berücksichtigt wird. D.h. die bis Ende des Beobachtungszeitraumes erreichte Personenzzeit wird jeweils dem Expositionslevel (z.B. CE) 10 Jahre früher zugeordnet. Diese Methode hat den Vorzug die gesamte Kohorte berücksichtigen zu können. Checkoway 2004 empfiehlt die Berechnung mit und ohne Latenzzeit und verschiedenen Latenzzeiten (z.B. 10-20 Jahre) durchzuführen.

So werden im 2. Follow-Up die Latenzzeit-Analysen auf die Gesamtkohorte (N=5862) mit zunächst 10 Jahren Latenz nach dem Konzept der verzögerten Wirkung (lagged exposure concept) ausgeweitet.

Für die vorliegende Kohorte bleibt festzuhalten, dass 20 Jahre vor dem Ende der ersten Beobachtungszeit (1994) zwei Drittel der Kohorte exponiert, und 10 Jahre später, also im Jahr 1984 92 % exponiert waren (Abb. 4.9.2). Berücksichtigt man, dass neben der Zeitspanne seit dem Beginn der Exposition vor allem die Länge des

Expositionszeitraumes von Bedeutung ist, kann mit vielen Lungenkrebsfällen erst nach dem 1. Follow-up 1994 gerechnet werden.

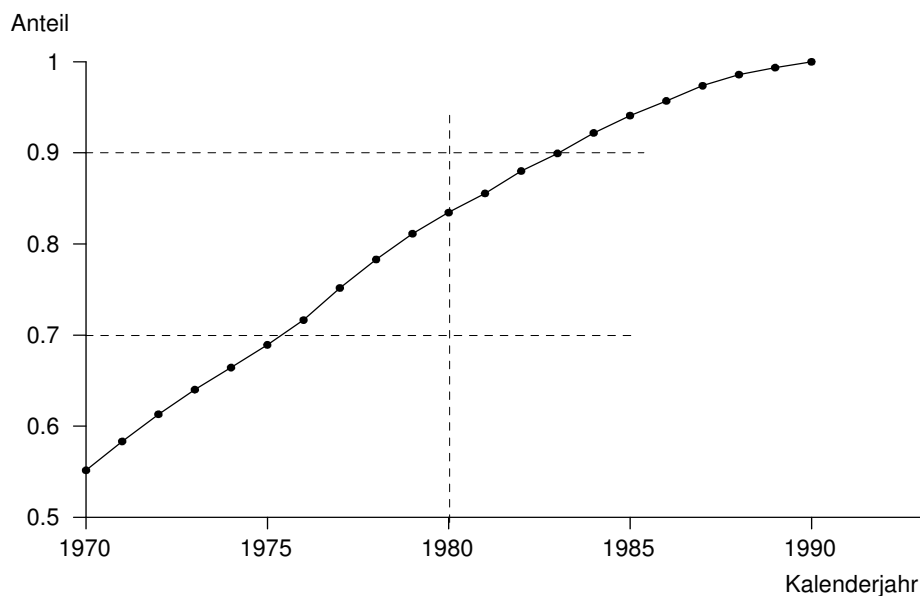


Abbildung 4.9.2: Exponierter Anteil der Kohorte (kumulativ)/Säverin et al. 1998

## 2. b) Cox-Modell mit Alter als Zeitvariable

In diesem Proportional Hazards Model dient das Alter als Zeitachse. Die Kovariablen werden nach folgender Formel sukzessive in das Modell aufgenommen, um die Effektschätzung zu modellieren. Damit wird das Alter besonders gut kontrolliert:

$$\lambda_i[\text{age}] = \lambda_0[\text{age}] \exp[\beta_1 \times \text{dose} + \beta_2 \times \text{smoking} + \beta_3 \times \text{begin of exposure} + \beta_4 \times \text{time since hire}]$$

Die Separation nach Zeit seit Beschäftigungsbeginn ist aber ungenau, da sie mit der CE korreliert ist (siehe oben).

## 2. c) Cox-Modell mit Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitvariable

Im Unterschied zum vorangehenden wird im alternativen Cox-Modell die Zeit seit Expositionsbeginn (time since hire, TSH) besonders genau berücksichtigt, wobei das Alter als Ko-Variable eingeht:

$$\lambda_i[\text{time}] = \lambda_0[\text{time}] \exp[\beta_1 \times \text{dose} + \beta_2 \times \text{age} + \beta_3 \times \text{smoking} + \beta_4 \times \text{begin of exposure}]$$

## 2. d) Poisson-Regression

Demgegenüber werden für die Poisson-Regression Häufigkeitsdaten eingesetzt, d.h. die Individualdaten müssen in Häufigkeitsdaten mittels Kategorien umgewandelt werden. Darin liegt der programmierungstechnische größte Aufwand. In der Poisson-Regression wird die Inzidenzdichte in 10-Jahres-Altersklassen modelliert. Dieses Modell eignet sich besonders gut für Analysen mit wenigen Ereignissen (Dupont 2004), erfordert aber die Bildung von Klassengrenzen, die Unschärfen bedeuten können:

$$\log[\lambda/\lambda_0] = \alpha + \beta_1 \times \text{dose} + \beta_2 \times \text{age} + \beta_3 \times \text{smoking} + \beta_4 \times \text{time since hire} + \beta_5 \times \text{begin of exposure}$$

Der Hauptunterschied zwischen der Poisson- und Cox-Regression ist die Tatsache, dass die Poisson-Regression wenige Straten enthält, während die Cox-Regression ein Stratum für jeden Fall kreiert. Dabei wird im Cox-Modell nicht jedes Altersstratum explizit eingeschlossen, sondern Alter als Zeitvariable aufgefasst, um die Personen unter Risiko zu der Zeit (Alter), da sie ein Fall werden, zu definieren (Checkoway et al. 2004).

Die Antworten auf die im Vorfeld der Durchführung von Kohortenstudien wichtigen Fragen nach Checkoway et al. (2004) sind mit Einschränkungen versehen. Erstens handelt es sich um die Frage nach einer ausreichend großen Kohorte, um statistisch zuverlässige Ergebnisse zu generieren. Zweitens handelt sich um die Frage nach hinreichender Berücksichtigung der Latenzzeit sowie drittens um die Frage nach angemessenen Expositionsdaten, die zur Bewertung einer Expositions-Wirkungs-Beziehung geeignet sind. Während sehr genaue Expositionsdaten zur Verfügung stehen, kann die Latenzzeit vermutlich nicht vollständig abgebildet werden, da es sich um eine junge Kohorte mit durchschnittlich 55 Jahren am Ende des 2. Follow-Up handelt und die zugrundeliegenden Risikoschätzer für die Power-Berechnungen sind relativ hoch angesetzt. Um die sehr gute Expositionserfassung nicht einzuschränken, wurde der Follow-Up-Zeitraum nicht weiter verlängert, denn jede weitere Verlängerung bedeutet immer mehr Expositionsungenauigkeit, da seit dem Ende des 1. Follow-Up für nur einen Teil der Kohorte weitere Daten zur Berufstätigkeit vorhanden sind. Somit stellt das gewählte Beobachtungsende 2001 einen Kompromiss dar.



## **4.10 Maßnahmen zur Qualitätssicherung/ Validierungsstudie**

Da die für die Expositionsbestimmung verwendeten arbeitsmedizinischen Untersuchungsakten nicht primär für epidemiologische Zwecke angelegt sind, was ein generelles Problem bei historischen Kohortenstudien darstellt, wurde ein halbstandardisierter Fragebogen zur Validierung entwickelt (Anhang Methodik 4.4). So erfolgte z.B. die routinemäßige arbeitsmedizinische Erfassung des Rauchverhaltens erst seit 1982.

Validierte Größen waren die kumulative Exposition, das Rauchverhalten und die berufliche Vorbelastung außerhalb des Kalibergbaus. Dabei sollen die Interviewdaten den Goldstandard abbilden, gleichwohl mit diesem Messinstrument auch ein möglicher Recallbias diskutiert werden muss. Da es sich um sehr ausführliche Angaben handelt, ist dieses aber unwahrscheinlicher.

In zwei Wellen wurden 1995-1997 und 1999-2001 vom Institut für Marktforschung in Leipzig Interviews zur Validierung der Expositionsdaten und zum Rauchverhalten durchgeführt. Zunächst sollten alle vor 1950 geborenen Studienteilnehmer befragt werden bevor sie versterben, wovon tatsächlich 1700 Interviews vorliegen. In der zweiten Welle sind die jüngeren Bergleute interviewt worden, wovon wiederum 1387 tatsächlich aufgefunden und befragt wurden. Ursprünglich war eine prospektive Studie geplant, was den Fragebogenumfang erklärt. Da sich die Befragung als sehr aufwendig erwies, wurde es aus finanziellen Gründen bei dieser Anzahl belassen und die Daten wurden lediglich dem Zwecke der Validierung unterstellt. Da es sich nicht um eine Zufallsstichprobe handelt, sind die Einschränkungen der Übertragbarkeit auf die ganze Kohorte sorgfältig zu überprüfen.

Die Auswertung der ersten Welle ist bereits erfolgt (Säverin et al. 1998, 1999) und ergab eine Unterschätzung des Raucherstatus. Es fanden sich 32 % der Studienteilnehmer, die nach den Untersuchungsakten beruflich nicht vorbelastet waren, aber nach den Interviewdaten tatsächlich vor und nach dem Kalibergbau in anderen Industriezweigen tätig waren, so dass die Akten Daten der Kohorte unzuverlässig und nicht verwendbar sind. Deshalb ist ein weiterer diesbezüglicher Abgleich mit den Validierungsdaten nicht vorgesehen.

Zur beruflichen Exposition zeigte sich eine leichte Überschätzung der CE aus den Akten, die gröber aber unverzerrt bewertet wurde, da alle Abweichungen unter 10 %

lagen. Vergleichsgröße für die Auswertung der gesamten Validierungsdaten (3087) ist die CE bis maximal Ende 2001, also  $[mg/m]^3 \cdot J$ . Es werden dabei die Mittelwerte und Mediane in den Vergleichsgruppen (Akten, Befragungen) gebildet und anschließend das Mittel und der Median der Differenzen verglichen. Beim Rauchverhalten soll der Kappa-Wert als Maß der Übereinstimmung dienen.

## 4.11 Maßnahmen für die Gewährleistung des Datenschutzes und ethischer Prinzipien

Das Vorgehen bei dieser Studie wurde bereits zur 1. Follow-Up-Untersuchung mit dem Datenschutzbeauftragten des Landes Thüringen, dem Datenschutzbeauftragten des ehemaligen Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung und der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Berlin vereinbart. Im Mai 2004 erfolgte nach Anfrage des Landesverwaltungsamtes die Bestätigung des adäquaten datenschutzrechtlichen Vorgehens in dieser Kohortenstudie durch den Thüringer Datenschutzbeauftragten.

## 4.12 Zeitplan mit Festlegung der Verantwortlichkeiten

Die folgende Tabelle 4.12.1 zeigt den vorläufigen Zeitplan:

2004	Vitalstatusrecherche weitgehendst abgeschlossen => Übergabe des Projektes an Frau Neumeyer-Gromen Verfassen eines Studienprotokolls Bewerbung und Aufnahme in den Promotionsstudiengang Public Health (Prof. Zeeb, Prof. Razum) Nachfassen fehlender Vitalstatusbefunde Beginn der Todesursachenrecherche Beginn der Dateneingabe der Validierungsdaten Erstellung Datenbankprotokoll
2005	Kodierung der Todesursachen Dateneingabe Todesursachen Vorbereitung erster Publikationen, Kongressteilnahmen
2006	Datenaufbereitung Beginn Analyse Erste Publikationen
2007	Abschluss Analyse, Vorbereitung internationaler Publikationen

Tab. 4.12.1 Zeitplan

Der Vitalstatusrecherche war bis 2004 weitgehendst beendet. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Projekt an Frau Neumeyer-Gromen übergeben. In einzelnen Fällen, bei denen der Vitalstatus bis dato noch nicht geklärt war, wurde nachgefasst. Danach wurde die Todesursachenrecherche begonnen. Bis Anfang 2005 war die Todesursachenrecherche der 2. Follow-Up-Untersuchung beendet und die Dateneingabe der 1387 Fälle zur zweiten Welle der Validierungsstudie erfolgt. Zwischenzeitlich wurde ein Datenbankprotokoll erstellt. Die Kodierung der Todesursachen und die dazu erforderliche elektronische Datenerfassung soll bis Herbst 2005 bewerkstelligt sein. Danach ist die Datenaufbereitung und Auswertung und Vorbereitung der Ergebnisse zur Publikation vorgesehen, so dass die Studie voraussichtlich 2007 abgeschlossen sein wird.

Diese 2. Follow-Up-Studie ist in den dreijährigen Promotionsstudiengang der Fakultät für Gesundheitswissenschaften eingebettet, was mit dem Erstellen und Einreichen von Qualifying Paper als Dissertationskapitel und regelmäßiger Supervision durch die betreuenden Hochschullehrer Herrn Prof. Dr. med. Hajo Zeeb, MSc, und Herrn Prof. Dr. med. Oliver Razum, MSc. begleitet ist. Darüber hinaus ist die Teilnahme an regelmäßigen Wochenendblockveranstaltungen der Universität in den verschiedenen Wissenschaftsgebieten von Public Health verpflichtend.

#### Verantwortliche

Studienkoordination und -durchführung der 2. Follow-Up-Untersuchung und Validierungsstudie (insbesondere Todesursachenrecherche, Methodik, Strategien zur Datenanalyse, Datenaufbereitung und -auswertung, systematische Literaturübersicht):  
Angela Neumeyer-Gromen, Ärztin, MPH, Wissenschaftliche Mitarbeiterin  
Fachgruppe 1.4 Arbeitsbedingte Erkrankungen/ Berufskrankheiten

Dateneingaben/-verwaltung, Vitalitätsrecherche, Literaturbeschaffung, Korrekturlesen:

Yvonne Martin, Bürosachbearbeiterin

Fachgruppe 1.4 Arbeitsbedingte Erkrankungen/Berufskrankheiten, BAuA

#### Supervision

-Prof. Dr. med. Hajo Zeeb, MSc, Institut für Medizinische Statistik und Biometrie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

-Prof. Dr. med. Oliver Razum, MSc, Abteilung „Epidemiologie und International Health“, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld

-Dr. med. Antina Bräunlich, Fachärztin für Arbeitsmedizin

Leiterin der Fachgruppe 1.4 Arbeitsbedingte Erkrankungen/Berufskrankheiten, BAuA

Wissenschaftliche Direktorin, BAuA

-Dr. rer. nat. Norbert Kersten

Fachgruppe 1.3 Epidemiologie, Risikoabschätzung, BAuA

-Dr. sc. med Gerd Heuchert, Facharzt für Arbeitsmedizin

Wissenschaftlicher Leiter des Fachbereichs 1 Strategie und Grundsatzfragen, BAuA

-Dr. rer. nat. Robert Säverin (Verantwortlicher im 1. Follow-Up)

Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit

Kooperationspartner

Dr. Klaus Hohbein, Betriebsarzt, Bischofferode (Vertrauensstelle)

Gesundheitsämter; Einwohnermeldeämter

Institut für Gefahrstoff-Forschung der Bergbau-Berufsgenossenschaft, Bochum; In-

stitut für Marktforschung Leipzig

GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit Neuherberg

Dr. Michael Attfield, PhD, National Institute of Occupational Health/US

## 5. Theoretische Grundlagen

Inhalt	Seite
Einführung	126
5.1 Systematik epidemiologischer Theoriebildung und der zentrale Begriff der Kausalität	127
5.2. Was ist Theorie und was charakterisiert die praktische Epidemiologie?	128
5.2.1 Epidemiologische Theorien	130
5.2.2 Konkurrenz und Verbindung der Theorien in der Epidemiologie	133
5.2.3 Die ökosoziale Theorie als „Mental Map“/„Embodiment“ als ein umfassendes übergeordnetes Konzept epidemiologischer Arbeit	134
5.2.4 Zur Definition des Begriffs „Ursache“ – die ontologische Perspektive	137
5.2.5 Zum Umgang mit Kausalitätskriterien - die epistemologische Perspektive	142
5.3 Die Mutation als theoretisches Paradigma der Krebsentstehung im Cancer Risk Assessment	145
5.4 Pathomechanismen von Dieselmotoremissionen (DME)	151
5.5 Zusammenfassung	155

“The key feature of science is not *measurement* (this is just a tool), but *understanding*. This requires the development and testing of theories” (Pearce 2004, S.730)

## Einführung

Dieses Kapitel der Dissertation soll einen Überblick über die aktuelle Diskussion theoretischer Grundlagen in der Epidemiologie geben. Der Fokus liegt auf chronische Erkrankungen, Krebs-, Berufs- und Umweltepidemiologie. Obwohl in der praktischen Epidemiologie oftmals nicht explizit adressiert, eröffnet sich in der epidemiologischen Theoriebildung ein weites Feld. Zentraler Diskussionspunkt ist die Frage der Kausalität in epidemiologischer Forschung. Dies beinhaltet allgemein wissenschaftstheoretische Ideen zur Kausalität, Besonderheiten in der epidemiologischen Ausrichtung, methodische Theoriebildung sowie eine ethisch-philosophische Betrachtung, was auch den normativen Charakter von Theorien im Sinne „richtigen Denkens“ einschließt. Der Rückgriff auf Definition und Ziel von Epidemiologie und ihrer Public-Health-Integrität im Hinblick auf Empfehlungen zur gesundheitsförderlichen/präventiven Intervention impliziert eine ausführliche Diskussion von Kausalitätskriterien in der praktischen Anwendung epidemiologischer Erkenntnisse.

Es handelt sich um ein übergeordnetes Kapitel für die ganze Promotionsarbeit und ihre verschiedenen Abschnitte. Es wird der Bezug zum konkreten Promotionsthema hergestellt und die Anknüpfung an das Kapitel PH Relevanz, Forschungsstand und Methodik bis hin zum Umgang mit den Ergebnissen dieser Studie deutlich. Zunächst wird ein Überblick und eine Systematik der Theoriebildung in epidemiologischer Forschung erstellt, der Umgang mit Kausalitätskriterien erläutert bis hin zur Darstellung möglicher Pathomechanismen von Dieselmotoremissionen. Kausalitätstheorien sind dabei von zentraler Bedeutung. Grundsätzlich sind verschiedene Ebenen, auf denen Theorien angewandt werden, zu unterscheiden: Übergeordnete Theorien für empirische Wissenschaften insgesamt wie die von Popper (1994), allgemeine Theorien für die Epidemiologie, wie z.B. die ökoepidemiologische sowie deterministische und probabilistische Modelle und Ethiktheorien wie die kommunitaristische, als auch Theorien für spezifische Bereiche der Epidemiologie, wie z.B. die Mutationstheorie bei der

Krebsentstehung. Die abschließende Zusammenfassung versucht eine Integration der z.T. kontroversen Diskussion epidemiologischer Theoriebildung. Damit soll die wissenschaftliche Identität der Autorin als Grundlage dieser Studie deutlich werden.

Dieses Kapitel bezieht sich vornehmlich auf Literatur der letzten 7 Jahre und deren Referenzen. Im Zuge der Dissertation erfolgten bereits Veröffentlichungen zu diesem Kapitel (Neumeyer-Gromen et al. 2006a,b).

## **5.1 Systematik epidemiologischer Theoriebildung und der zentrale Begriff der Kausalität**

Wissenschaftstheorien liefern Erklärungen und Grundlagen epidemiologischer Forschung, warum Krankheiten auftreten und sich in Zellen, Geweben, Individuen und unterschiedlichen sozialen Populationen manifestieren. Da ätiologische Fragestellungen und Prävention – wie auch in dieser Studie – im Mittelpunkt des Interesses stehen, spielen Kausalitätstheorien eine zentrale Rolle (Weed 2001a). Bereits die Frage der Erfordernis epidemiologischer Theoriebildung dieses stark methodenorientierten Faches führt zu Kontroversen, wobei einige Autoren einen dringenden (Nachhol-) Bedarf sehen (Krieger et Ziegler 1996; Weed 2001b) während anderen der pragmatische Zugang reicht (Savitz 1997).

Aufgrund der sog. „Black-Box-Debatte“ insbesondere für chronische Erkrankungen, in der die bloße Darstellung von Assoziationen zwischen Expositionen und Krankheit ohne eine Idee der Wirkungszusammenhänge kritisiert werden (Weed 1998a), entwickelten sich unter dem Begriff „Ökoepidemiologie“ umfangreiche populationsbezogene Systemtheorien zu Krankheit und Gesundheit (Susser et Susser 1996; Pearce 1996; Krieger 1994, 2001, 2005). Festzuhalten bleibt, dass in der epidemiologischen Praxis (Lehre, Forschung, Anwendung) selten übergeordnete Theorien explizit adressiert werden (Weed 2001a), obwohl sie im Berufsalltag sehr wohl relevant sind – angefangen von Theorien zu Selektionsprozessen in Berufspopulationen – dem Healthy-Worker-Effekt (Weed 1985) – über Theorien zur Krankheitsverursachung (Koopman et Weed 1990; Parascandola et Weed 2001; Weed 1986) bis hin zu ethischen Erwägungen (Weed 1991, 1996, 1998b).

Um sich der Systematik von Theoriebildung in der Epidemiologie zu nähern, sind zunächst die Begriffe Theorie und Praxis der Epidemiologie zu definieren, d.h. ihre Beziehung zueinander herauszuarbeiten.

## **5.2 Was ist Theorie und was charakterisiert die praktische Epidemiologie?**

Hinter dem Begriff Theorie verbirgt sich eine Sammlung von Verallgemeinerungen konzeptioneller und praktischer Art, die sich in die zwei großen Rubriken Wissenschaft und Ethik aufteilen lassen (Weed 2001a). Demnach sind wissenschaftliche Theorien Erklärungen für Phänomene, die systematisch beobachtet werden können und beinhalten qualitative Prinzipien, quantitative Gesetze und Regeln und Methoden zur Überprüfung. Während Theorien in der Physik und Chemie v.a. universelle Gesetze und Generalisierungen darstellen, sind biologische oder medizinische Theorien nach Schaffner (1993) von „mittlerem Rang“ im Sinne überlappender, temporärer Modelle mit weiter, aber nicht universeller Übertragbarkeit, worunter auch die Kausalität in der Epidemiologie fällt. Demgegenüber unterscheiden sich ethische Theorien durch ihre rein qualitative Natur und bieten Leitlinien für adäquates Handeln der Untersuchung von Menschen und ihrer Gesundheit in den Humanwissenschaften, zu denen die Epidemiologie zählt. Ethische Theorien bieten Prinzipien, Sicherheiten und Methoden in der wissenschaftlichen Praxis, bei der Durchführung von Studien, also dem Wissenserwerb, und dem Umgang mit diesem Wissen. Sie sind eine Orientierungshilfe, um „gute“, also gerechtfertigte Entscheidungen treffen zu können, ob überhaupt, wann und wie PH Interventionen gestaltet werden können. Dabei sind insbesondere die deontologische und konsequenzialistische Theorie hervorzuheben. Erstere ist aufgabenbasiert und betont, dass viele Handlungen intrinsisch richtig oder falsch sind. Letztere fokussiert auf die Richtigkeit und Falschheit der Konsequenzen des Handelns, wie z.B. im Utilitarismus. Weiterhin sind die sog. „Virtue Theory“ (Tugend Ethik) und „Casuistry“ (fallbezogene Ethik) anzuführen (Weed 2001a).

Wie bereits im Kapitel PH Relevanz ausführlich dargestellt, ist die praktische Epidemiologie über die Untersuchung der Verteilung und Determinanten von Gesundheit und Krankheit definiert, sowie die Applikation dieses Wissens zur Prävention und



Förderung von Gesundheit in der Bevölkerung (WHO 2004, Last 2000). Dies beinhaltet die Durchführung wissenschaftliche Studien, die Kommunikation der Ergebnisse und die aktive Teilhabe und Gestaltung an PH-Interventionen und -Zielsetzungen im Zusammenspiel mit anderen Disziplinen, was nach Hill (1965) von Evaluation und ökonomischer Kosten-Nutzen-Bewertung begleitet sein sollte. Es bedeutet Verantwortlichkeit zur Verbesserung von Gesundheit gegenüber den Populationen, die Epidemiologen untersuchen (American College of Ethics 2000; Weed 2001a). Obwohl diese Ziele das Fach definieren, argumentieren einige Autoren (Rothman et al. 1998a; Greenland et al. 2004) gegen die anwendungsorientierte Aufgabe von Epidemiologen, sich auf Interpretationen ihrer Ergebnisse und konsekutive Formulierung von PH-Zielsetzungen und Interventionen einzulassen, da es weit über ihre Expertise hinausgehe, was sogar mit der Forderung nach explizit getrennten Publikationen verbunden ist. Dies bedeutet allerdings eine dekontextualisierte, seperatistische Haltung und erteilt PH eine Absage, indem es dem interdisziplinären Kerngedanken gesundheitswissenschaftlicher Arbeit entgegensteht. Demgegenüber fordert Coughlin (1996) im Rahmen der „Environmental Justice Movement“ die explizite Anwaltschaft (Advocay) von Epidemiologen für benachteiligte Gruppen durch Schaffung von Datengrundlagen, Evaluation von Interventionen, Aufklärung, Information und Kommunikation. Gerade die Anwendungsorientierung ist eine wichtige Schnittstelle transdisziplinärer Zusammenarbeit. Nach Vineis (2003) stellt Epidemiologie in einzigartiger Weise eine Verbindung von Natur- und Sozialwissenschaften her. Dies erfordert breite integrative Theorien, um den verschiedenen Disziplinen (Biologie, Soziologie, Medizin, Politik, Ökonomie etc.) gerecht zu werden. Theorien werden in der epidemiologischen Praxis selten explizit adressiert oder reduzieren sich auf methodische und manchmal ethische Aspekte (Weed 2001a).

Schon die Entwicklung von Fragestellungen wird von grundlegenden Theorien und Paradigmen bewusst oder unbewusst beeinflusst, da sich auch Forscher nicht im sozialpolitischen Vakuum befinden (Coughlin 1996). Dem halten Rothman et al. (1998a) in ihrer Zurückhaltung gegenüber multiplen, also auch sozialer Dimensionen entgegen, dass humanitäre Ziele, wie z.B. der Kampf gegen Armut, unabhängig und außerhalb von wissenschaftlicher Arbeit liegen. Eindimensionalität sollte jedoch nicht der Preis wissenschaftlicher Unabhängigkeit sein. Letzteres lässt sich durch Umsetzung transparenter Leitlinien auch in multidimensionalem Denken bewahren (DAE,

Leitlinien guter epidemiologischer Praxis/GEP, 2004). Lockt nicht gerade die berufsimmmanente Neugier das Interesse an Mehrdimensionalität? Ist diese Neugier nicht Kern jeder Innovation? Die Herausforderung von PH liegt doch im ständigen Wechselspiel zwischen Mut zum Dilettantismus einerseits, d.h. auch ungewohnte Denkwege ohne omnipotenten professionellen Hintergrund einzuschlagen, und ständiger kritischer Selbstreflexion des eigenen Könnens andererseits. Gerade die Kenntnis der eigenen Begrenztheit führt zu Bereicherung und Erweiterung, da die eigene Disziplin zur Beantwortung wichtiger Fragen nicht ausreicht. So ist es den Befürwortern sozialer Theorien zu verdanken, dass bereits 1990 in den Leitlinien der International Epidemiological Association (IEA; American Public Health Association, 1990, 1991) die explizite Hinwendung zu sozial benachteiligten Gruppen besondere Aufmerksamkeit gebührt und die Beschreibung des sozioökonomischen Status (SES) der Untersuchungspopulationen mittlerweile selbstverständlich zum Standardrepertoire epidemiologischer Arbeit gehört (Krieger 1994, Krieger 2006, Quinn et al. 2007). Gerade die Integration unterschiedlicher Traditionen mit eher biologistisch-mechanistischem Weltbild einerseits und psychosozialen Determinanten von Gesundheit und Krankheit andererseits ist eine besondere Leistung der ökosozialen Theorie, welche über die Metapher des „Web of Causation“ weit hinausgeht (Krieger 1994). Es geht um weniger Konkurrenz als vielmehr Integration.

### **5.2.1 Epidemiologische Theorien**

Nach Weed (2001a) gehören zu den Kerntheorien der Epidemiologie die Theorien zum Auftreten von Krankheit und zur Kausalität, Theorien zur Gesundheit, methodisch orientierte Theorien zu Wahrscheinlichkeit, Statistik und Fehlern sowie die Ethiktheorien. Andere relevante Theorienbildungen beinhalten biologische Theorien einschließlich Alter und Evolution, die Systemtheorie, Theorien zu Erwerb und Entdeckung von Wissen einschließlich wissenschaftlicher Methoden, Gesellschaftstheorien, Medizin- und Verhaltenstheorien, Theorien zu Religion, Gesetz, Ökonomie und Politik, Theorien zu Geschichte, Physik, Chemie und anderen Naturwissenschaften bis hin zu Chaos- und Komplexitätstheorien.

Dabei überlappen sich einige Theorien und je nach Fragestellung der einzelnen Studie sind spezielle Theorien besonders wichtig. So ist die Mutationstheorie als aktuelles Paradigma bei der Krebsentstehung für diese Arbeit ausgesprochen relevant, während sie die Ätiologie von Verkehrsunfällen nicht erklären kann.

Überschneidungen existieren insofern, dass z.B. der im Methodenkapitel ausführlich diskutierte Healthy-Worker-Effekt (Weed 1985) als Theorie zur Erklärung der Frage, warum sich Erwerbspopulationen von der allgemeinen Bevölkerung in Bezug auf Morbidität und Mortalität unterscheiden, unter den Theorien zur Kausalität als auch unter denen zur Methodik fassen lässt. Weitere Beispiele sind der Multilevel-Zugang in der ökoepidemiologischen Theorie und die parallele methodisch-statistische Entwicklung der Multi-Level-Analysis (Diez-Riux 2000), wie auch das kontrafaktische Kausalmodell und die Statistik der General Equation Estimation (Morfeld et al. 2004). Theoretisch-methodische Überlegungen zu Selektionsverzerrungen, Fehlerwahrscheinlichkeiten und Confounding wurden für diese Studie ausführlich nach den Kriterien „Guter Epidemiologischer Praxis“ im Methodenkapitel erläutert.

Im Laufe der Geschichte reichen die Kausalitätstheorien von den Vorstellungen des Miasma (Krankheitsübertragung durch üble Gerüche/bis Mitte des 19. Jahrhunderts), der Mikrobentheorie (Krankheitsübertragung durch Mikroorganismen von Pasteur und Koch in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts entwickelt), über individuelle Risikofaktoren und Lebensstilfaktoren bis hin zu sozialen Determinanten im Kontext probabilistischer und kontrafaktischer Modelle. Wieder andere versuchen eine breite Betrachtung von Konstrukten, die biologische und soziale Determinanten verbinden (Krieger 1994, 1996, 2001, 2005; Weed 1986; Loomis et Wing 1990). Es handelt sich um Theorien im Sinne empirischer Modelle zur Verursachung von Krankheiten auf der Ebene von Individuen und Populationen, wobei vermutlich keine die weite Bandbreite an Determinanten für das Krankheitsgeschehen umfassend erschließt (Weed 2001a). Dabei fordern einige die strikte Falsifizierbarkeit nach Popper (1994), also die empirische Widerlegbarkeit einer Theorie, die der strengen Logik folgt und als Abgrenzung von Wissenschaftlichkeit gegenüber Pseudowissenschaft und Metaphysik dient (Cole 1996). Grundsätzlich ist zu bedenken, dass die Test- bzw. Beweismöglichkeiten von Kausaltheorien begrenzt sind, d.h. im engen Sinne empirisch nicht überprüfbar sind (Weed 1986).

Bei den ethischen Theorien sind insbesondere die Tugendethik zur Prävention wissenschaftlichen Fehlverhaltens anzuführen; dabei werden individuelle Charaktereigenschaften wie Ehrlichkeit, Redlichkeit, Klugheit, Besonnenheit und Umsicht hervorgehoben (Weed 1998b). Dazu zählt u.a. der berühmte kategorische Imperativ von Immanuel Kant: „Handle nur nach derjenigen Maxime, durch die du zugleich wollen kannst, dass sie ein allgemeines Gesetz werde“ (Gerhardt 2002). Dies ist in der wissenschaftlichen Praxis umso bedeutender, da erst kürzlich ein alarmierender Befund veröffentlicht wurde, nach dem jeder dritte Forscher unredlich agiert und Daten manipuliert (Martinson et al. 2005). Die häufig verwandte Bioethik, betont den Respekt gegenüber der Person, die Non-Malefizenz („nichts Schädigendes tun“) und die Benefizienz („Gutes tun“) sowie Gerechtigkeit (American College of Ethics 2000; Weed 2001a, Beauchamp et Childress 1994). Gerechtigkeitstheorien berühren das Thema dieser Dissertation insofern, als dass insbesondere Gruppen mit niedrigem Sozialstatus von Gefahrstoffen wie Deselemissionen und damit verbundenen Risiken betroffen sind, wie bereits im Kapitel PH Relevanz und Forschungsstand angesprochen wurde (GSF 2005).

Nach der Gerechtigkeitstheorie von Rawls (1971) besteht die Verpflichtung der Gesellschaft, Ungleichheiten in der Ressourcen-Verteilung zu korrigieren; dabei sollen die schwächsten Gesellschaftsmitglieder am meisten profitieren, was zu einem Gesamtnutzen für die Gesellschaft führt und sogar Ungleichverteilungen von Ressourcen erlaubt – soweit sie den Schwächsten zuteil werden. Diese Theorie ist insofern wichtig, als sie in den Leitlinien der International Epidemiologic Association (IEA) mit der besonderen Zuwendung gegenüber benachteiligten Gruppen verwirklicht ist. Im Utilitarismus steht hingegen die Maximierung des größtmöglichen öffentlichen Nutzens im Mittelpunkt, was Minderheiten allerdings nicht berücksichtigt, während nach egalitärer Gerechtigkeit alle gleichermaßen am potentiellen Benefit teilhaben (Coughlin 1996).

Die kommunitaristische Ethik gewinnt zunehmend in der Epidemiologie an Bedeutung, je mehr die Beziehung zu Public Health (-Interventionen) ausgebaut und vertieft wird. Dabei geht es um die Betonung der gemeinschaftlichen Werte, das allgemein Gute, soziale Ziele und Tradition. Wert-, Moral- und Gerechtigkeitsvorstellungen und die Konzeption des Guten werden von der Gemeinschaft festgelegt. Es wird die Ab-

hängigkeit des Einzelnen von der sprachlich, ethnisch, kulturell oder religiös definierten Gemeinschaft postuliert, in die er hineingeboren wird und nicht durch Vernunft und freiwillige Zustimmung - beides Kriterien für die Teilhabe an der liberalen Gesellschaft - angehört. Die freie Entfaltung des Individuums wird befürwortet, solange sie sozial verträglich ist. Im Liberalismus hingegen wird die freie Entfaltung als bedeutender angesehen und darf nur aus sehr wichtigen Gründen eingeschränkt werden. Der Kommunitarismus (Sandel 1982) ist eine Reaktion auf die Gerechtigkeitstheorie des Ökonomen Rawls (1971), welche auf der Annahme eines Gesellschaftsvertrag basiert, der auf die individuelle Vernunft freier und gleicher Menschen sowie der allgemeinen Zustimmungsfähigkeit gründet.

Wie nach „Guter Epidemiologischer Praxis“ empfohlen, wurde diese Studie einer Ethikkommission vorgelegt. Ethikkommissionen folgen im Allgemeinen bioethischen Prinzipien.

### **5.2.2 Konkurrenz und Verbindung der Theorien in der Epidemiologie**

Bei der Anwendung von Theorien tauchen folgende Fragen konkurrierender Art auf (Weed 2001a): Welche Kriterien sind anzuwenden um Zufallsphänomene von kausalen Erklärungen abzugrenzen, und wenn es sich nicht um Zufall handelt, welche Erklärungen bzw. Theorien werden selektiert? Gerade die lose Beziehung von Kausalitätskriterien, die zur Bestimmung eines empirischen Zusammenhangs (causal inference) herangezogen werden, und Kausalitätstheorien bedarf engerer Verbindung.

Eine weitere Konkurrenz besteht zwischen sozialen Theorien mit ihrem Gesellschaftsbezug und dem biologischen Verständnis von Ätiologie und Prävention bei individuellen Organismen, wobei letzterem oft der Vorzug gegeben wird. In der Epidemiologie geht es um individuelle Menschen in Populationen, also darum, eine Brücke zwischen beiden Ansätzen zu schlagen (Vineis 2003), was in der Demographieforschung bereits viel entwickelter ist und zusammen mit den Demographen in der

Epidemiologie ausgebaut werden sollte (Weed 2001a). Und genau darin liegt die Chance, die das ökosoziale Konzept impliziert.

Interessant ist die Frage, woher diese Spaltung von biologisch-mechanistischen und psychosozialen Ansätzen in der westlichen Medizin und schließlich auch in der Epidemiologie herrühren. Nach Rasmussen (1975), liegt die historische Antwort in dem Zugeständnis der Kirche an Wissenschaftler im Zuge der Aufklärung, Sektionen an Leichen durchführen zu dürfen. Dies allerdings nur unter der machtpolitischen Auflage, dass Seele und Geist der Menschen unter dem Einfluss der Kirche verbleiben und damit vom Untersuchungsgegenstand abgegrenzt werden. Dies unter der christlichen Auffassung, dass der Körper ohnehin nur eine schwache und unperfekte Hülle des Geistes auf dem Weg von einer in die andere Welt sei (Engel 1977; Rasmussen 1975). Die Trennung und konsekutive Körper-Geist-Dualität wurde von den Philosophen Descarte („der Mensch als Maschine“), Galileo und Newton durch ihre analytische Auffassung wissenschaftlicher Arbeit untermauert, die den Untersuchungsgegenstand in einzelne Entitäten zerlegt und isolierte Kausalketten generiert, um ihn verstehen zu können (Engel 1977, Krieger 1994).

Schließlich ist auch die Konkurrenz und Verbindung zwischen wissenschaftlichen und ethischen Theorien anzuführen. Dies findet bei der Rechtfertigung von Entscheidungen nach dem Prinzip der Benefizienz, worin gleichzeitig Risiken und Benefit gegeneinander abgewogen werden, zentrale Bedeutung – eine Verbindung, die bereits Früchte trägt und bis zu gesundheitsökonomischen Evaluation reicht. Das Versprechen der Epidemiologie liegt in der Prävention, also in der Verpflichtung, im höchsten Interesse der Bevölkerung zu handeln. Die Praxis bedeutet einen benefizienten und unmittelbaren Zugang zu PH-Interventionen (Weed 2001a).

### **5.2.3 Die ökosoziale Theorie als „Mental Map“/„Embodiment“ als ein umfassendes übergeordnetes Konzept epidemiologischer Arbeit**

Die drei grundlegenden Theoriebildungen im ökosozialen bzw. ökoepidemiologischen Konzept (Krieger 1994, 2001, 2005, Pearce 1996, Susser et Susser 1996)

sind 1.) die psychosoziale Theorie, 2.) der „Social-Production-Of-Disease“ oder der „Political-Economy-Of-Health“-Ansatz und 3.) die ökosoziale Theorie und andere Multi-Level-Modelle.

Gemeinsames Ziel aller drei Theorien sind Erklärungsansätze zur Frage der sozialen Ungleichheit in Bezug auf Gesundheit und Krankheitsverteilung zu liefern und der Krankheitsverursachung näher zu kommen. Unterschiede begründen sich in ihrer Integration von sozialen und biologischen Ätiologiekonzepten und sich daraus ableitenden Handlungsansätzen. Das psychosoziale Modell wendet sich den endogenen, biologischen Antworten auf zwischenmenschliche Beziehungen zu. Der „Social-Production-Of-Disease“-Ansatz fokussiert auf die ökonomischen und politischen Determinanten von Gesundheit und Krankheit, lässt aber biologische Erklärungsansätze außen vor. Die ökosoziale Theorie versucht als Multi-Level-Zugang von der Molekularbiologie in Zellen, über Prozesse in Organen, Organsystemen, im Individuum, in Populationen, in der Gesellschaft, in der allgemeinen natürlichen und technischen Umwelt soziale und biologische Ätiologiemodelle zu integrieren. Dies im Kontext einer dynamischen, historischen und ökologischen Perspektive, um neue Erkenntnisse über die Determinanten zur Krankheitsverteilung in der Bevölkerung und sozialer Ungleichheit von Gesundheit zu generieren. Weed (2001a) befürwortet diesen theoretischen Ansatz, da es keinen objektiven Grund gäbe, eher biologische oder soziale Konzepte zu präferieren, kritisiert aber die Vernachlässigung spezifisch epidemiologischer und ethischer Theorien für die Praxis. Krieger (2005) selbst betont den eher orientierenden, grundlegenden Charakter ihrer Ideen.

Zur Veranschaulichung verwendet sie das Bild des „Embodiment“ (Krieger 2005, Seite 350):

„Recognising that we, as humans, are simultaneously social beings and biological organisms, the notion of “embodiment “ advances three critical claims:

- 1) bodies tell stories about – and cannot be studied divorced from – the conditions of our existence;
- 2) bodies tell stories that often – but not always – match people’s stated accounts; and
- 3) bodies tell stories that people cannot or will not tell, either because they are unable, forbidden, or choose not to tell.”

Ein großer Zugewinn in der ökosozialen Theorie liegt in der umfassenden kausalen Betrachtung jeder Ebene – der biologischen, sozialen und ökologischen. Dies wird begleitet von der methodischen Umsetzbarkeit im Rahmen neuer statistischer Möglichkeiten durch die „Contextual“ oder „Multi-Level-Analysis“ (Diez-Roux 2000); dabei wird durch Integration von Daten auf unterschiedlichem Aggregationsniveau der individuelle und ökologische Trugschluss reduziert, was die externe Validität epidemiologischer Studien verbessert. Durch die Multidirektionalität und die Forderung, bei den Fragestellungen alle Level zu berücksichtigen, stellt sich allerdings das Problem der Machbarkeit in Bezug auf eine damit implizierte omnipotente wissenschaftliche Expertise. Die Antwort liegt in der transdisziplinären Zusammenarbeit in den Gesundheitswissenschaften/Public Health. Der ökosoziale Ansatz ist keine „totale Theorie“ sondern eine sog. „Mental Map“ (Krieger 2001). Theorie ist nach Krieger (2001) eine Notwendigkeit, kein Luxus, da sich daran die zu untersuchenden Fragestellungen, Ergebnisinterpretation und notwendigen PH Interventionen orientieren. Dies alles unter der Prämisse „If you don't ask, you don't know, and if you don't know, you can't act!“ (Krieger 2001)

Wo ist nun der Bezug zur Dieselstudie, die auf den ersten Blick als eher klassische, biologisch-mechanistische Risikofaktorenepidemiologie erscheint, d.h. wo ist neben der biologisch-toxikologischen in dieser Arbeit die soziale Dimension? Wie in den vorangehenden Dissertationskapiteln bereits ausgeführt wurde, finden sich die höchsten Dieselemissionsbelastungen v.a. in unteren sozialen Schichten; dies z.B. durch die berufliche Tätigkeit (Straßen-, Tunnel-, Bergarbeiter, Arbeiter in Entwicklungsländern) oder durch Wohnverhältnisse an verkehrsreichen Straßen (GSF 2005). So hat die schlichte Tatsache, dass es sich um eine Bergarbeiterkohorte handelt, die zu den am höchsten exponierten Populationen, aber zugleich am wenigsten untersuchten zählen, eine soziale Bedeutung. Dabei ist davon auszugehen, dass Arbeiter in Entwicklungs- und Schwellenländern mit veralteter Technologie noch höheren Expositionen ausgesetzt sind, und so gut wie gar nicht untersucht werden, geschweige denn in den Genuss von PH-Interventionen und Arbeitsschutz kommen (Elci et al. 2003). Exemplarisch sind die verheerenden Grubenunglücke in China. Wie im Kapitel PH-Relevanz beschrieben, hat diese Arbeit einen klaren verhältnispräventiven Bezug im Rahmen umwelt- und gesundheitspolitischer Maßnahmen (Gefahrstoffverordnung im Arbeitsschutz, staatliche Förderung für den Einsatz von Partikelfiltern). Da DME



eine sehr ubiquitäre und zunehmende Exposition in der Umwelt ist, reicht dieses Thema bis hin zu verkehrs- und städtebaulichen Fragen. Auch wenn diese Studie all diese Fragen sicherlich nicht selbst beantworten kann -originäres Ziel ist der ätiologische Beitrag von DME und Lungenkrebs-, so werden sie dennoch adressiert und in die Diskussion einbezogen. Zur Methodik wurden mögliche sozioökonomische, diätetische und lebensstilbedingte Einflüsse auf den Lungenkrebs angeführt und die Studienpopulation diesbezüglich beschrieben, um Aussagen zur externen Validität treffen zu können.

Die Anwendungsorientierung entspringt weniger der Versuchung omnipotenter Größenphantasien, sondern ist vielmehr der Versuch diese Dissertation tatsächlich als integrative Public Health Promotion zu erarbeiten. Dabei wird in aller Bescheidenheit auf die epidemiologische Kernkompetenz verwiesen, die aber durchaus bereit und in der Lage ist, über den methodischen und biologisch-mechanistischen Tellerrand hinauszuschauen und auf die respektvolle Zusammenarbeit mit anderen PH Disziplinen hinweist. Es soll aufgezeigt werden, welche Dimensionen dieses Thema berührt, ohne den Anspruch zu haben, alle Fragen selbst zu lösen. Epidemiologie ist weit mehr als Technik.

#### **5.2.4 Zur Definition des Begriffs „Ursache“ – die ontologische Perspektive**

Aus übergeordneter wissenschaftstheoretisch-philosophischer Sicht sind nach Parascandola et Weed (2001) für die Epidemiologie fünf Definitionen des Begriffs Ursache anzuführen: Die Produktion (production), notwendige und hinreichende Ursachen (necessary-sufficient), hinreichende Komponenten (sufficient-component), kontrafaktische (counterfactual) und probalistische (probalistic; Tab. 2.2.4). Dabei sind deterministische und probalistische Zuordnungen grundsätzlich zu unterscheiden und die Betrachtung auf den multiplen Ebenen, vom molekularen bis hin zu sozialen (Multi-Level-Zugang) zu berücksichtigen.

Tab. 2.2.4 Definitionen von Ursachen nach Parascandola et Weed (2001)

Productions	Causes are conditions that play essential parts in producing the occurrence of disease.
Necessary causes	A necessary cause is a condition without which the effect cannot occur. For example, HIV infection is a necessary cause of AIDS.
Sufficient-component causes	A sufficient cause guarantees that its effect will occur; when the cause is present, the effect must occur. A sufficient-component cause is made up of a number of components, no one of which is sufficient on its own but which taken together make up a sufficient cause.
Probabilistic cause	A probabilistic cause increases the probability of its effect occurring. Such a cause need not be either necessary or sufficient.
Counterfactual causes	A counterfactual cause makes a difference in the outcome (or the probability of the outcome) when it is present, compared with when it is absent, while all else is held constant. The counterfactual approach also does not specifically require that causes must be necessary or sufficient for their effects.

Mit Produktion ist eine Definition gemeint, wonach die Ursache einen Effekt kreiert oder produziert. Sie lässt aber völlig offen, was mit Produktion oder Kreation gemeint ist (Hume 1977; Russel 1929).

Eine notwendige Ursache ist eine Bedingung, ohne die ein Effekt nicht auftreten kann, während durch eine hinreichende Bedingung der Effekt auftreten muss. Demnach gibt es vier kausale Beziehungen: notwendig und hinreichend, notwendig aber nicht hinreichend, hinreichend, aber nicht notwendig oder keine von beiden. Diese Sicht impliziert die Spezifität der Beziehung, die ihre Wurzeln in der Infektionsepidemiologie hat, und folgt dem streng deterministischen Weltbild aus der klassischen Physik und den Naturwissenschaften, alle komplexen Phänomene letztlich auf eine monokausale Eins-zu-Eins-Beziehung herunterbrechen zu können – ohne jede Dynamik, stochastische Variation oder Zufall. Demnach sind multi-kausale Modelle nur ein Zeichen wissenschaftlicher Lücken, den einzig wahren Grund für eine Erkrankung noch nicht erkannt zu haben (Stehbens 1985; Charlton 1996). Für die verschlungenen, komplexen Pfade bei der Entwicklung chronischer Erkrankungen ist diese Kausalitätsdefinition wenig hilfreich und völlig unzureichend und findet deshalb nur noch we-

nig Befürworter. So passen Faktoren für Krebs- und Herzerkrankungen am besten in die Kategorie „weder notwendig noch hinreichend“ (Parascandola et Weed 2001).

(Rothman et Greenland 2005; Rothman 1976) postulieren ein hinreichendes Komponentenmodell, in denen einzelne Bestandteile von Ursachen weder notwendig noch spezifisch sein müssen, um im Zusammenspiel schließlich hinreichende Ursachen zu sein. Wenn alle Komponenten vorhanden sind, entsteht die hinreichende Ursache. Diese Kausalitätsdefinition bleibt dem Determinismus verhaftet, da das Auftreten und Nicht-Auftreten der Krankheit völlig von dem Vorhandensein einer hinreichenden Ursache – wenngleich aus vielen Komponenten zusammengesetzt – vorbestimmt ist. So ist Rauchen für die Entstehung von Lungenkrebs weder notwendig noch hinreichend, da es Raucher gibt, die keinen Lungenkrebs entwickeln und Lungenkrebs auch ohne Rauchen vorkommt. Im hinreichenden Komponentenmodell ist Rauchen (neben weiteren bekannten Gefahrstoffen) ein Bestandteil der hinreichenden Ursache und andere unbekannte Bestandteile sind nur noch nicht entdeckt. Dies ist nach Parascandola et Weed (2001) schlicht ein starker Glaube ohne empirische Evidenz. Demnach unterliegt die hinreichende Komponenten-Definition der Annahme zahlreicher verborgener Effektmodifikationen, also Bestandteilen, die jede nicht so perfekte Korrelation in reinen Determinismus münden lassen. Das Zusammenspiel der Komponenten zur hinreichenden Ursache ist nur eine andere Bezeichnung der Notwendigkeit. Außerdem bestehen bei diesem Ganz-Oder-Gar-Nicht-Prinzip (1 oder 0) Probleme beim Umgang mit Dosis-Wirkungsbeziehungen als dynamisches Kontinuum. In dieser Situation wird lediglich von Sets hinreichender Ursachen ausgegangen, in denen jedes Set eine andere Dosis als Variation der Komponenten enthält, die nur schrittweise verändert werden können. Obwohl die deterministische Sicht oft mit dem biologistisch-mechanistischen Weltbild gekoppelt ist, findet sich die kritische Haltung in der modernen Biologie seit langem selbst (Fisher 1934; Mayr 1961). Interessanter Weise verteidigen Rothman et Greenland (2005) ihre Vorstellung von hinreichenden Ursachen auch mit praktischen PH Zielen, da die Notwendigkeit der Ursache für die Prävention erforderlich sei. Diese Argumentation widerspricht allerdings ihrer grundsätzlichen epidemiologischen Zurückhaltung gegenüber den PH-Anwendungen ihrer Befunde (Greenland et al. 2004).

Die probalistische Definition von Ursachen geht von Wahrscheinlichkeit und Chance aus (Parascandola et Weed 2001). Demnach lässt die Ursache die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Effekts ansteigen. Das Auftreten von Krankheit ist in Teilen dem Zufall unterworfen, also ein stochastischer und nicht deterministischer Vorgang. Infolgedessen muss eine probalistische Ursache weder notwendig noch hinreichend sein, schließt dies aber auch nicht aus: So hebt eine hinreichende Ursache die Wahrscheinlichkeit in Richtung 1, und eine notwendige Bedingung die Wahrscheinlichkeit von 0. Umgekehrt können probalistische Ursachen aber nicht in deterministischer Weise artikuliert werden. Aus probalistischer Sicht könnten deterministische Definitionen als Extremvarianten betrachtet werden. Damit sind mathematische Modelle von Interaktionen und Dosis-Wirkungs-Beziehungen als Kontinuum von Wahrscheinlichkeitswerten verbunden, so dass bzgl. der Effektmessung eine enge Beziehung zu den statistisch-methodischen Möglichkeiten der Epidemiologie besteht. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass die probalistische Definition spekulative Annahmen über verborgene Effektmodifikationen bei weniger eindeutigen Korrelationen nicht benötigt. Auch Rothman et Greenland (1998b) räumen Zufallsphänomene ein, indem sie postulieren, dass die Abwesenheit oder das Vorhandensein einer Komponente einem Zufallsprozess unterliegt. Ein wichtiger Kritikpunkt an der probalistischen Definition ist die Tatsache, dass sie nicht erklären kann, warum einige Raucher an Krebs erkranken und andere nicht. Deshalb bezeichnet Olsen (1991) die Wahrscheinlichkeit als Euphemismus für Unwissenheit. Dennoch erlaubt das mathematische Kontinuum von Wahrscheinlichkeit eine größere Bandbreite möglicher Effekte. Diese Kontinuität macht es aber auch schwierig, eine kausale von einer nicht kausalen zu unterscheiden (Olsen 1991).

Genau diese Lücke schließt die Definition der kontrafaktischen Ursachen (Parascandola et Weed 2001). Sie beruht auf der Frage, was passieren würde, wenn ein möglicher Kausalfaktor nicht da gewesen wäre. Damit wird ein klarer Unterschied zwischen Kausalität und reiner Korrelation möglich. Während die kontrafaktische Definition davon ausgeht, dass das Vorhandensein und die Abwesenheit der Ursache einen *Unterschied* macht, erklärt die notwendige und hinreichende als auch hinreichende Komponenten- und probalistische Definition *die Art* des Unterschiedes. Die kontrafaktische Definition kann in deterministischer als auch probalistischer Weise angewendet werden. Es muss aber betont werden, dass die kontrafaktische Definition

von theoretisch-ontologischer Natur ist, da sie immer hypothetisch bleibt. D.h. ein Individuum kann nicht gleichzeitig als Raucher und Nichtraucher beobachtet werden, so dass der empirischen Anwendung Grenzen gesetzt sind. Dies ist wichtig bei dem empirisch-erkenntnistheoretischen Hill-Kriterium der experimentellen Evidenz, d.h. bei Interventionen, die zum Rückgang von Erkrankungen z.B. aufgrund des Wegfalls des Gefahrstoffs geführt haben. Diese kontrafaktische Kausalitätsannahme kann letztlich nicht empirisch belegt werden und ist damit auch in empirischen Kausalmodellen mit Vorsicht zu genießen. Dies hat klare Praxisrelevanz, da bereits erste arbeitsepidemiologische Untersuchungen kontrafaktisch mit Hilfe der sog. G-Estimation ausgewertet werden (Morfeld et al. 2004). Es muss zwischen Kriterien, die eine Ursache generell definieren (ontologisch) und Kriterien, die eine Ursache empirisch identifizieren (epistemologisch), unterschieden werden (Parascandola et Weed 2001).

Die probalistische und kontrafaktische Definition haben integrierende Funktion, so dass deterministische Konzepte nicht völlig verworfen werden. Dennoch tendieren PH-orientierte Epidemiologen eher zur probalistischen Sichtweise, da sie dynamischer ist. Genauso verhält es sich mit dem vermeintlichen Gegensatz von molekularbiologischen und sozialen Aspekten, die in probalistischer Weise verknüpft werden können (Multi-Level-Zugang). PH Ziele, also die Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung zu senken und Gesundheit zu fördern, von Wissenschaftlichkeit zu separieren, mag darin begründet liegen, dass ureigenste Wissenschaft die Welt erklären soll, unabhängig davon, welchen PH Nutzen dies hat. Aus praktischen Erwägungen sind für PH Interventionen Kenntnisse von bestimmten Ursachen und deren probalistische Quantifizierung wichtiger als die Erkenntnis, dass x Teil einer Konstellation von Bedingungen hinreichend für y ist. Notwendige und hinreichende Bedingungen können nicht in feinsten Abstufungen gemessen werden, der Effekt ist per Definitionen entweder vorhanden oder nicht vorhanden. Ein probalistischer Zugang hingegen erklärt, in welchem unterschiedlichen Grad unterschiedliche Ursachen auf einen Effekt Einfluss nehmen können, indem er sich auf den Umfang der Wahrscheinlichkeit des Effektes jeder beitragenden Ursache bezieht. Abschließend bleibt festzuhalten, dass keine Ursachendefinition auf Kontrafakten, Produktion und Temporalität verzichten kann, auch wenn sie für sich betrachtet Kausalität nicht erklären können (Parascandola et Weed 2001).

## 5.2.5 Zum Umgang mit Kausalitätskriterien - die epistemologische Perspektive

Kausalitätskriterien haben sich in den letzten 40 Jahren wenig geändert und sind immer mehr in die Debatte um PH Aktivitäten als auch rechtlichen und legislativen Fragen geworden (Franco et al. 2004). Sie wurden neben anderen Kriterien (NHS Appraisal Tools 2005, Stroup et al. 2000, EPA 2003) im Kapitel Forschungsstand bei der Erstellung einer systematischen Übersicht zur bisherigen epidemiologischen Evidenz von DME und Krebs eingesetzt und werden auch in der Diskussion der Studienergebnisse unter Berücksichtigung ihrer Stärken und Schwächen herangezogen.

Zunächst ist festzuhalten, dass Kausalität empirisch nicht bewiesen werden kann, und letztlich immer ein theoretisches Konstrukt bleibt, da die Möglichkeiten experimenteller Designs in der Epidemiologie aus ethischen Erwägungen beschränkt sind und selbst randomisierte kontrollierte Studien Verzerrungen und Widersprüche aufweisen (Hume 1739; Rothman et Greenland 2005). Dennoch ermöglichen beobachtende Studien wissenschaftliche Entdeckungen, wenn auch nicht auf höchstem Kausalitätsniveau. Die neun Kriterien von Sir Bradford Hill (Surgeon General's Advisory Committee on Smoking an Health, 1964; Hill 1965) umfassen

- 1.) die Stärke der Assoziation als relative Risiken,
- 2.) die Konsistenz mit anderen epidemiologischen Studien in unterschiedlichen Populationen,
- 3.) die Spezifität eines Faktors zu einer bestimmten Erkrankung,
- 4.) die Temporalität mit der Forderung, dass die Exposition der Erkrankung vorausgegangen sein muss,
- 5.) den biologischen Gradienten im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung,
- 6.) die Plausibilität mit zugrundeliegenden (Patho-)Mechanismen,
- 7.) die Kohärenz im Sinne weiteren Wissens über das Krankheits- und Tumorgeschehen,
- 8.) die experimentelle Evidenz im Sinne randomisierter kontrollierter Studien zur Exposition oder bzgl. Interventionen und
- 9.) die Analogie unter Berücksichtigung ähnlicher Expositions-Tumor-Assoziationen.

Nach Thygesen et al. (2005) haben die Kriterien Stärke, Spezifität, Konsistenz, Experiment und biologischer Gradient eher probalistischen Charakter, während Kohärenz, Plausibilität und Analogie generativen, erklärenden Charakter haben.

Während die Temporalität als unbedingt erforderlich erachtet wird (Rothman et Greenland 2005; Franco et al. 2004), hat die Spezifität, d.h. generelle Monokausalität, keine Gültigkeit mehr (Thygesen et al. 2005). So erhöht z.B. das Rauchen das Risiko für verschiedene Erkrankungen (kardiovaskuläre, verschiedene Krebserkrankungen). Um zu bewerten, ob Studienergebnisse eher für oder gegen einen kausalen Zusammenhang sprechen, sind die Hill-Kriterien im Zusammenspiel untereinander und mit Verzerrungsquellen wie Selektionsbias, Missklassifikation, Confounding und statistischen Fehlerwahrscheinlichkeiten gründlich abzuwägen, ein letztlich qualitativer Vorgang, der mit teilweise quantifizierbaren Verzerrungen kombiniert wird (Lipton et Ödegaard 2005). Kein Kriterium ist ein „sine qua non“ und „beweist“ die zweifelsfreie Evidenz (Doll 2002, 2003). So raten Rothman et Greenland (2005) von einer rigiden Handhabung dieser Kriterien ab:

Bei der Assoziationsstärke muss kritisch berücksichtigt werden, dass weniger eindrucksvolle Effekte auch in der Häufigkeit von Krankheiten begründet und starke Effekte mit Confounding verbunden sein können. Letztlich wird durch starke Assoziationen lediglich ausgeschlossen, dass der Zusammenhang nicht allein auf eine nicht erfasste Verzerrung beruht.

Wie bedeutend für die Praxis die Stärke der Assoziation ist, zeigt auch die arbeits-epidemiologische Diskussion um das Kriterium der Risikoverdopplung bei der Anerkennung von Berufskrankheiten (Morfeld et Straif 2001). Eine Erkrankung kann dann als Berufskrankheit anerkannt werden, wenn der Zusammenhang zwischen einer spezifischen beruflichen Tätigkeit und einer spezifischen Erkrankung eher wahrscheinlich (>50%) als unwahrscheinlich ist. Das Verdopplungsrisiko, gleichbedeutend mit einem relativen Risiko von 2, stellt auf den ersten Blick die unmittelbare Umsetzung dieses sozialrechtlichen Zusammenhangbegriffs dar. Bei genauerer Betrachtung ist aber zwischen Incidence Rate Ratio (IRR) und kumulativer Risk Ratio (CRR) zu unterscheiden, wobei der CRR der Vorzug gegeben wird (Morfeld et Piekarski 2001). Da sich die nachteilige Wirkung von beruflicher Exposition aber nicht nur im

Auftreten einer Krankheit manifestieren kann, die bei fehlender Exposition nicht eingetreten wäre, sondern vielmehr eine berufliche Exposition auch das frühzeitigere Auftreten einer Krankheit verursachen kann, die bei fehlender Exposition später eingetreten wäre, wird die Einbeziehung weiterer Effektmaße empfohlen. So ermöglicht die Risk And Rate Advancement Period (RAP), diese zeitliche Vorverlagerung zu quantifizieren (Brenner et al. 1993; Seidler et al. 2001). Da dieses Effektmaß in Bezug auf die Verursachungswahrscheinlichkeit nicht direkt interpretierbar ist, bedarf es Konventionen, um wie viel Jahre eine Vorverlagerung sozialrechtlich bedeutsam ist. Aufgrund der Vorzüge und Limitierungen ist die Berücksichtigung verschiedener Maße sinnvoll.

Bei der Konsistenz signifikanter und nicht signifikanter Ergebnisse ist nach Rothman et Greenland (2005) zu bedenken, dass dies allein auf Unterschieden im Standardfehler und in den Studiengrößen begründet sein kann. Zum biologischen Gradienten merken sie an, dass nicht alle Zusammenhänge einer unidirektionalen, monotonen Dosis-Wirkungsbeziehung folgen. Manche Assoziationen weisen einen sprunghaften Zusammenhang beim Überschreiten einer Grenze auf (DES und Vaginalkarzinome), andere zeigen einen J-förmigen Verlauf (Alkoholkonsum und Mortalität).

Interessant ist das Phänomen der Abflachung oder sogar des Abfalls von Expositions-Wirkungs-Kurven, nachdem zunächst ein steiler Anstieg zu verzeichnen ist, was gerade in berufsbezogenen Kohortenstudien häufig zu finden ist (Stayner et al. 2003). Dazu antizipieren die Autoren generell folgende Erklärungsansätze: 1.) Selektionsverzerrungen aufgrund des Healthy-Worker-Effekts, 2.) eine Verminderung susceptibler Personen in der Population mit hohen Expositionsniveaus, 3.) eine natürliche Grenze des relativen Risikos für Erkrankungen mit hohem Hintergrundrisiko, 4.) die Missklassifikation der Exposition aufgrund unzulänglicher Messverfahren, 5.) den Einfluss anderer Risikofaktoren, die unter dem Niveau der fraglichen Exposition variieren und 6.) einen Sättigungseffekt von Schlüsselenzymen und anderen Prozessen, die in der Krankheitsentwicklung bedeutend sind. Das Abflachungsphänomen ist auch zum Zusammenhang von Dieselmotoremissionen und Lungenkrebs beschrieben worden (Greenland et al. 1998) und für diese Arbeit relevant, da in der Auswertung Dosis-Wirkungs-Beziehungen überprüft werden.



Das Kriterium der Plausibilität ist nach Rothman et Greenland (2005) wichtig aber insofern begrenzt, da es nicht als absolut und objektiv betrachtet werden kann. Zur Kohärenz ist anzumerken, dass der natürliche Krankheitsverlauf und dessen Biologie oftmals nur in Teilen bekannt ist und gegensätzliche Erkenntnisse die Folge von Missinterpretationen und Fehlern sein kann. Zur experimentellen Evidenz ist immer zu berücksichtigen, dass von Tierversuchen nicht zwangsläufig auf den Menschen geschlossen werden kann und Interventionsstudien in Bezug auf präventive Maßnahmen oft nicht verfügbar sind. Schließlich sind nach Karl Popper immer alternative Erklärungen bei Experimenten möglich, die nicht unbedingt auf die fragliche Ursache zurückzuführen sind. Analogien sind nur als hypothesengenerierendes Moment, aber nicht zur Falsifizierung von Hypothesen geeignet.

Rothman et Greenland (2005) empfehlen die Konzentration auf die Methoden der Messung, deren Kenntnis und Weiterentwicklung zur Verbesserung der Präzision zweifelsohne wichtig ist, aber keine alleinige Lösung darstellt, da die Überprüfung von Kausalität nach Popper ein streng logischer Prozess ist und empirisch nicht abschließend beantwortet werden kann (Parascandola et Weed 2001). Epidemiologische Methoden sind nach Pearce (2004) dem Ziel ihrer Untersuchungen unterzuordnen. So wie sich die Astronomie mit dem Kosmos beschäftigt (und nicht Fernrohrwissenschaft heißt), ist es in der Epidemiologie die Gesundheit der Bevölkerung. Ansonsten besteht die Gefahr, dass Technik die Hypothese definiert und beschränkt, und nicht umgekehrt, die Hypothese zur Auswahl der angemessenen Untersuchungsmethoden führt. Deshalb erscheint ihm ein Begriff wie „Molekularepidemiologie“ genau so obsolet wie es auch keine „Fragebogenepidemiologie“ gibt. Wissenschaften sind über ihren Untersuchungsgegenstand definiert.

### **5.3 Die Mutation als theoretisches Paradigma der Krebsentstehung im Cancer Risk Assessment**

Da sich die zentrale Fragestellung dieser Arbeit auf den möglichen Zusammenhang von Dieselmotoremissionen und Lungenkrebs bezieht, sind grundsätzliche Überlegungen zur Kanzerogenese anzuführen.

Bei der Abschätzung von Krebsrisiken im sog. „Cancer Risk Assessment“ kommt der Epidemiologie trotz ihrer Limitierung eine zentrale Bedeutung zu (Franco et al. 2004). Dabei wird ein mehrstufiges Verfahren auf den verschiedenen Ebenen (Multi-Level-Zugang) vorgenommen. Danach wird die Evidenz molekularbiologischer Untersuchungen und toxikologischer Befunde als In-Vitro-Befunde an Zellen und Organen, die Evidenz von In-Vivo-Ergebnissen an Organen und von Tierexperimenten und schließlich die Evidenz epidemiologischer Studienergebnisse am Menschen zu Rate gezogen.

Die operationale Definition für „Ursache“ ist ein Faktor, der das Risiko des Krankheitsauftretens verändert. Während ein Mikroorganismus in der Infektionsepidemiologie als notwendig (necessary) existieren muss oder die Krankheit immer hervorruft (hinreichend=sufficient), abhängig vom Zusammenspiel mit Agens, Wirt und Umweltbedingungen, ist eine solch mechanistische Vorstellung in der Krebsepidemiologie weniger eindeutig, da sie externen Umwelteinflüssen und individuellen genetischen Einflüssen unterliegt. Darüber hinaus unterscheidet sich die Krebsepidemiologie durch die Einbeziehung von langen Latenzzeiten, was die Zeitabhängigkeit unterstreicht und auch für diese Studie im Methodenkapitel ausführlich diskutiert wurde. Die Kanzerogenese ist ein langer über viele Etappen verlaufender Prozess von normalem Gewebe, über Läsionen mit malignem Potential bis hin zur invasiven Neoplasie (multistage). In diesem Prozess ist das finale Risiko der Krankheitsentwicklung eine Funktion von kombinierten Wahrscheinlichkeiten relativ seltener Ereignisse in jeder Phase. Entsprechend der Mutationstheorie hängen diese Ereignisse von unzähligen Faktoren ab in Bezug auf die Absorption und Zufuhr von Karzinogenen in die Zielzellen, metabolische Aktivierung und Genbindung, und die Fähigkeit, diese Initiierungsvorgänge wieder rückgängig zu machen. Hinzu kommen Promotoren mit Katalysatorfunktion für Zellproliferation und Selektion von Klonen mit zunehmend malignem Charakter, was zu einem selektiven Wachstumsvorteil im umliegenden Gewebe führt. Weitere Faktoren nehmen Einfluss auf die Progression der minimal invasiven Primärläsion bis ein bösartiges Krebswachstum diagnostiziert wird, was dann als Inzidenz in die Krebsstatistik eingeht und die Betroffenen möglicherweise zu „Fällen“ in epidemiologischen Studien macht (Franco et al. 2004).

Um die epidemiologische Evidenzlage zu bewerten, werden sämtliche vorhandenen Studien herangezogen und nach Maßgabe der Hill-Kriterien, insbesondere in Hinblick auf die Temporalität, den biologischen Gradienten, Konsistenz und Stärke der Assoziation hin untersucht. Obwohl ein sehr überzeugendes Instrument, ist die Verfügbarkeit von randomisierten Studien meist nicht vorhanden; eher findet sich durch Interventionen eine Veränderung der Prävalenz unter Berücksichtigung von Latenzzeiten, nachdem ein Risikofaktor etabliert wird. Ein Beispiel ist Rückläufigkeit der Lungenkrebsmortalität in Nordamerika 20 Jahre nach Beginn erster Rauchentwöhnungsprogramme (Franco et al. 2004). In der Regel werden zur Evaluation beobachtende Studien, also Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien herangezogen, wobei alle Studien potentielle Verzerrungen aufweisen, weshalb niemals eine Studie allein den Zusammenhang belegen kann und der Kontext mit anderen Arbeiten wichtig ist. Soweit ein Zusammenhang nicht durch Fehlerquellen erklärt werden kann, sollten nach Franco et al. (2004) Public-Health-Maßnahmen ergriffen werden, auch wenn die Pathomechanismen und Laboratoriumsbefunde nicht vorliegen. So unbefriedigend und bedauerlich es in der Black-Box-Epidemiologie auch sein mag, nicht gleich plausible Erklärungen zu haben, besteht aus PH Perspektive trotzdem Handlungsbedarf aufgrund der Gefährlichkeit und ihren fatalen Folgen.

Historisch betrachtet wurden zur Bestimmung kausaler Beziehungen akute Infektionskrankheiten, die sog. Henle-Koch-Postulate herangezogen, wonach ein Mikroorganismus notwendig, spezifisch und hinreichend für das Auftreten der Erkrankung sein musste. Dass dies für chronische Erkrankungen nicht postuliert werden kann, ist offensichtlich und macht – durch die Veränderung des Krankheitspanoramas in den westlichen Industrieländern hin zu chronischen Erkrankungen – die Erfordernis anderer Theorien deutlich. Die Henle-Koch-Postulate sind aber bei der Krebsentstehung von indirektem Nutzen, da akute Infektionskrankheiten demnach eine unmittelbare, sofortige Antwort auf ein Agens darstellen, während der finale maligne Prozess nach einer langen Kette von Ereignissen nicht gemeint ist. Selbst das Beispiel der chronischen Infektionskrankheit Hepatitis-B widerlegt die Postulate, die bis zur akuten Hepatitis B und maximal chronischen Verläufen plausibel sind, aber nicht das nach vielen Jahren finale Auftreten hepatozellulärer Karzinome erklären. Bei jedem der drei Schritte sind immer weniger Patienten betroffen. Daran wird deutlich, dass auch Infektionserreger in der Kanzerogenese eine wichtige Rolle spielen können, so

dass weitere Kausalitätskriterien bzgl. Zeit, Spezifität und dem Niveau von Immunantworten und die Fortschritte in Nukleinsäureuntersuchungsmethoden, die in moderner Molekularepidemiologie genutzt werden, in die Kausalbetrachtung einbezogen werden sollten (Evans 1976; Evans et Mueller 1990; Fredricks et Relman 1996). Es bedarf also unterschiedlicher Kriterien je nach den Umständen karzinogener Mechanismen, um Exposition und intermediäre Endpunkte zu erfassen. Entscheidungen zur Karzinogenität von bestimmten Expositionen sollten wissenschaftliche und PH-Ziele als dynamischen Prozess beinhalten in dem Maße, wie zunehmend genauere und valide epidemiologische Studien verfügbar sind (Franco et al. 2004). Dazu bieten Biomarker in der Molekularepidemiologie immer genauere Expositionsabschätzungen und dienen der Früherkennung humankanzerogener Stoffe. Sie messen Effekte entlang des Kontinuums von der Exposition, über frühe Veränderungen bis hin zur Krankheit. Sie haben eine ebenso große Bandbreite wie Messmethoden von Gefahrstoffen existieren. Es handelt sich um DNA- oder Protein-Addukte, Mutationen von Blut- und anderen Zellen und die Messung von Chromosomenschäden. DNA-Schäden (durch oxidativen Stress) gelten als der entscheidende Schritt bei der Krebsentstehung, d.h. der Mangel an Reparatur von DNA-Schäden bevor die Zellreplikation zu Mutationen, Translokationen, Amplifikationen etc. in den kritischen Genen führt, die das Zellwachstum und Differenzierung steuern (Franco et al. 2004; Risom et al. 2005). Insofern sind der Nachweis chemischer Reaktionen in Form von Addukten beim Menschen eine wichtige Komponente bei der Bewertung der Kanzerogenität. Die Messmethoden reichen von Immuno-Assays, <sup>32</sup>P-Postlabeling-, über Fluoreszenz- bis hin zu gaschromatographischen Methoden und Spektroskopie. Sie variieren in ihrer Spezifität und Sensitivität sowie dem Kostenaufwand. Zur Kausalität sind spezifische Methoden, die ausschließlich expositionsbedingte Veränderungen erkennen, gegenüber sensitiven, die eine vollständige Erfassung der Veränderungen – einschließlich falschnegativer – anstreben, zu bevorzugen. So muss zur Beziehung einer spezifischen Exposition und DNA-Schäden ein bestimmtes Addukt erkennbar sein. Eine Limitation ist allerdings die große intraindividuelle Variabilität der meisten Biomarker über die Zeit sowie das Hintergrundniveau von Addukten aus dem normalen Stoffwechsel. Modulierende Effekte des Polymorphismus von karzinogenem Metabolismus und DNA-Reparatur-Prozessen beeinflussen das Ausmaß an DNA-Schäden ebenso wie diätetische Faktoren bei Zufuhr von Antioxidantien. D.h. Individuen mit gleicher Exposition zeigen ein unterschiedliches Ausmaß an DNA-Schäden,

was die Interpretation erschwert. Hinzu kommt, dass in Tierexperimenten ein hohe Dosis appliziert werden kann, während Menschen oftmals niedrigen Expositionsniveaus durch Nahrung und Umwelt ausgesetzt sind. Dabei bilden arbeitsepidemiologische Untersuchungen wie diese mit relativ hohen DME-Belastungen Ausnahmen. Außerdem beziehen sich Biomarker in der Regel auf ein kurzes Zeitfenster, also kurz zurückliegende Expositionen von wenigen Tagen bis Monaten, was in der Krebsgenese über Jahrzehnte nicht erfasst und eine weitere Begrenzung dieser Methoden bedeutet und eingebettete Fall-Kontroll-Studien in Langzeitkohorten präferiert. Dies hat zu einem dramatischen Anstieg an Proben-Datenbanken geführt, wobei die langen Zeitperioden dieses Studientyps eine schnellere Identifikation von Humankarzinogenen behindert (Franco et al. 2004). D.h. andere Studientypen mit z.B. historischen Charakter wie die vorliegende Arbeit werden – auch ohne Biomonitoring – nicht an Bedeutung verlieren. Bisher konnten wenige Studien mit Hilfe von Biomarkern signifikante Beziehungen zwischen chemischen Agenzien und Krebs zeigen. Ein Beispiel ist Aflatoxin und Leberkrebs (Quian et al. 1994; Wang et al. 1996), wobei Biomarker prädiktiv für das Risiko sind. Es muss aber betont werden, dass sie – wenn überhaupt - nur Vorhersagen auf Populations- aber nicht auf Individualebene leisten. Ein weiteres Problem ist die Unspezifität, d.h. viele Gefahrstoffe produzieren gleiche DNA-Schäden und Mutationen.

Die individuelle genetische Suszeptibilität zur Krebsentstehung unterliegt nach Knudson (1997) vier Varianten: Sie ist spontan, hereditär, umweltbedingt oder interaktiv im Sinne einer Wechselwirkung zwischen individueller genetischer Ausstattung und Umwelteinflüssen. Letztere Erklärung wird als häufigste für die meisten Populationen postuliert. Der traditionelle Umgang mit individueller Suszeptibilität im Rahmen der Black-Box-Epidemiologie ist die Kontrolle für Alter, Geschlecht, Familienanamnese und ethnische Zugehörigkeit, was durch Methoden der Molekularepidemiologie erweitert wird. Die Vorteile und zukünftige Möglichkeiten der Molekularepidemiologie liegen in höherer Messgenauigkeit der Exposition, der Definition von intermediären Endpunkten, was zum Verständnis des natürlichen Krankheitsverlaufs beiträgt, und aufgrund der Verkürzung des Zeitintervalls zwischen Expositionen und Krebserkrankung – der Früherkennung – Risikoabschätzungen und Interventionen dienen kann sowie der Bestimmung von genetischer Suszeptibilität.

Dabei ist das Paradoxon zu beachten, dass Gene mit hoher Penetranz für Neoplasien eine hinreichende Bedingung darstellen, aber generell ein geringes attributables Risiko bedeuten, da sie selten sind, während für Gene mit niedriger Penetranz Umwelteinflüsse zur Krebsentstehung nahezu notwendig sind, aber ein hohes attributables Risiko bedeuten, da sie häufig vorkommen. Darüber hinaus stellt Kanzerogenese ein multifaktorielles, mehrstufiges Geschehen dar, was durch eine Fülle möglicher Mechanismen zu erklären ist, während die Studien in der Praxis nur einzelne genetische Faktoren erfassen und deshalb unzulänglich sind (Franco et al. 2004). Dem ist hinzuzufügen, dass große robuste Studien mit repräsentativen Populationen und konservativer Confounderkontrolle sowie besten Laborausstattungen erforderlich sind, um Biomarker zu validieren.

Wie fruchtbar die interdisziplinäre Kooperation von Laboratoriumswissenschaftlern und Epidemiologen ist, zeigt die Erkenntnis des Zusammenhangs von *Helicobacter Pylori*-Infektionen und Magenkrebs bei bestimmten genetischen Polymorphismen des Bakteriums und bestimmten Polymorphismen des infizierten Menschen (IARC 1994). Dazu arbeiten Franco et al. (2004) deutlich heraus, dass weitere externe Risiken wichtig sind, wie beengte Wohnverhältnisse und niedriger SES, die zu frühen und schweren Infektionen in der Kindheit führen, und das Krebsrisiko erhöhen, wie auch diätetische Faktoren in Form hoher Salzzufuhr oder dem Verzehr von frischem Obst und Gemüse das Risiko erhöhen oder erniedrigen.

In Analogie lassen sich auch für das Thema dieser Studie beim Lungenkrebs negative Einflüsse durch niedrigen Sozialstatus finden, die nicht allein durch unterschiedliches Rauchverhalten zu erklären sind (Soutar et al. 2000). Zudem finden sich Assoziationen mit niedrigem SES bei Partikelbelastungen, womit z.B. das Wohnen in preisgünstigen Wohnungen an verkehrsreichen Straßen verbunden ist, was für Kinder mit Asthma gezeigt worden ist (GSF 2005). Genauso sind eher niedrigere Berufsgruppen von besonders hohen Deselemissionen betroffen, wie im Forschungsstand herausgearbeitet wurde. Es eröffnet sich nach ökosozialem Zugang ein dynamisches, komplexes Zusammenhangsgefüge, da niedriger SES überdies mit vielen anderen negativen Gesundheitsfolgen behaftet ist, die interagieren können.

## 5.4 Pathomechanismen von Dieselmotoremissionen (DME)

Wie bereits im Kapitel Public-Health-Relevanz/Hintergrund und Forschungsstand dargestellt, werden verschiedene Gesundheitsrisiken im Zusammenhang mit DME-Belastungen diskutiert, insbesondere Lungenkrebs. Auf der Grundlage umweltepidemiologischer Arbeiten zeigte sich in Großstädten neben einer erhöhten Lungenkrebssterblichkeit auch eine erhöhte Herz-Kreislauf-Mortalität (Dockery et al. 1993; Pope et al. 1995, 2002), die auf Feinstaubbelastungen (Particulate Matter=PM) zurückgeführt wurden. Dabei sind besonders Personen mit vorbestehenden Atemwegs- und Herz-Kreislauf-erkrankungen betroffen. In Bezug auf Kurzzeiteffekte von Partikelbelastungen sind die Exazerbation von Asthma und allergischen Erkrankungen zu nennen (Hei 2003). Nach den Modellen, die vornehmlich aus Zell- und Tierexperimenten beruhen, wird von verschiedenen Wirkungsweisen der Partikel ausgegangen.

Als Pathomechanismen zur Kanzerogenität werden folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen: In Frage kommen direkte mutagene und genotoxische Effekte der organischen Komponenten des Partikels wie auch indirekte DNA-Schäden über die Produktion von „Reactive Oxygen Species“ (ROS). Eine partikel-induzierte chronisch-entzündliche Reaktion, die oxidative DNA-Schäden durch gesteigerte Produktion von Zytokinen und ROS zur Folge hat und einen Anstieg der Zellproliferation verursacht, wäre auch denkbar (EPA 2002; Hei 2003).

Bei den zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen gehen Risom et al. (2005) von Entzündungsreaktionen und oxidativen Stress aus (Abb. 5.4). Der oxidative Stress könnte von der direkten Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies von der Partikeloberfläche, von löslichen Komponenten wie Übergangsmetalle und organische Bestandteile, von einer veränderten Funktion der Mitochondrien oder der sog. NADPH-Oxidase in den Zellen und von der Aktivierung von Entzündungszellen herrühren, die ebenfalls ROS und reaktive Stickstoff Spezies produzieren können. Dies wird von Tier- und Zellexperimenten bestätigt (Knaapen et al. 2004; Schins et al. 2004). Daraus resultierende DNA-Schäden sind demnach Grundlage der Krebsentstehung und könnten auch andere Erkrankungen erklären. Speziell für Dieselabgaspartikel sind diese oxidativen DNA-Schäden gut dokumentiert. Für ultrafeine Partikel, die kleiner

sind als 100 nm, wird angenommen, dass die Oberfläche am wichtigsten für die Gesundheitsschäden ist, während für größere Partikel ( $PM_{2,5} < 2,5\mu m$ /  $PM_{10} < 10\mu m$ ) die chemische Zusammensetzung bedeutender sind (Risom et al. 2005). Es werden mittlerweile auch Marker, z.B. die Guanin-Oxidation in der DNA, für oxidativen Stress und DNA-Schäden im Rahmen von humanem Biomonitoring in Relation zur Luftbelastung eingesetzt (Sörensen et al. 2003), was die Risikobewertung zukünftig noch verfeinern kann.

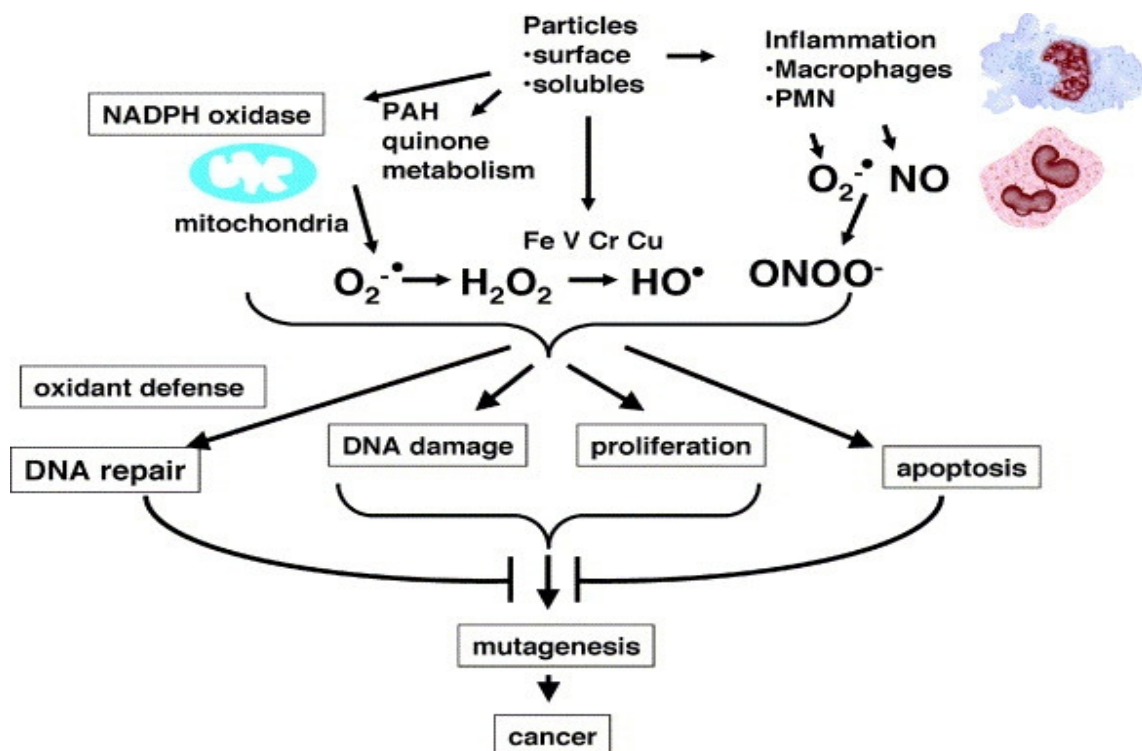


Abb. 5.4 Mögliche Mechanismen der Karzinogenese durch Dieselmotoremissionen (Risom et al. 2005)

Darüber hinaus wäre ein möglicher Zusammenhang mit Blasenkrebs plausible, da sich Metaboliten von PAH (polychlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe) als Bestandteil von DE im Urin konzentrieren und mit dem Urothel interagieren können.

Für Ovarialkrebs wird vermutet, dass Dieselpartikel eine erhöhte Östrogenaktivität auslösen (Guo et al. 2004a; Standeven et al. 1994; Meek 1998; Taneda et al. 2000, 2002; Mori et al. 2002).

Bei den Pathomechanismen zur Entstehung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) durch Partikelbelastungen sind sog. kleine Sputummakrophagen maßgeblich beteiligt (GSF 2005). Makrophagen spielen in den Atemwegen und in der



Peripherie der Lunge, den Alveolen, eine zentrale Rolle. Sie nehmen fremde Bakterien, Viren und auch Aerosolpartikel auf. Die bei COPD-Patienten häufig vorkommenden kleinen Sputummakrophagen produzieren große Mengen des Tumornekrose-Faktors (TNF). Dieses Zytokin fördert Entzündungsreaktionen. Das GSF (2005) vermutet, dass in der Luft getragene Partikel bestimmte Gene dieser Makrophagen aktivieren. Dieselrußpartikel und Kohlenstoffpartikel durch das Rauchen bewirken hier, dass in einer Makrophagen-ähnlichen Zelllinie Mono Mac 6 das Gen COX-2 vermehrt abgelesen wird. Das Enzym Cyclooxygenase-2, das nach dem Bauplan des COX-2 Gens synthetisiert wird, ist an Oxidationen in der Lunge beteiligt. Sind viele COX-2-Enzyme aktiv, so entsteht eine große Anzahl oxidativ reaktiver Substanzen, die zunächst die Entzündungsreaktion in der Lunge verstärken. Daraufhin werden weitere Botenstoffe wie Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) und Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) aktiviert, die ebenfalls die Entzündung beeinflussen. Dabei wirkt LTB<sub>4</sub> stimulierend, während PGE<sub>2</sub> eher dazu beiträgt, dass der Entzündungsprozess zum Stillstand kommt. Ob dies tatsächlich gelingt, hängt von der Verteilung der Signalstoffe und ihrer Empfänger-moleküle, den Rezeptoren, ab. In den Makrophagen werden Partikel verdaut und beide mit Hilfe des mukoziliaren Schleimtransportes aus der Lunge herausbefördert. Funktioniert diese Clearance nicht mehr einwandfrei, können Krankheitsbilder wie COPD verstärkt werden. Die verzögerte Clearance erklärt, warum Viren und Bakterien sich hier ansiedeln und so zu immer wiederkehrenden Infektionen führen.

Aktuelle These zum Wirkmechanismus der kardiovaskulären Toxizität ist die Annahme, dass Partikel insbesondere der elementare Kohlenstoff einen reversiblen Anstieg der Gerinnung und entzündliche Prozesse hervorrufen, was in tierexperimentellen Arbeiten bestätigt werden konnte (Kappos et al. 2004; Donaldson et al. 2001).

Nach GSF (2005) werden drei Mechanismen vermutet, die zu Herz-Kreislaufkrankungen durch ultrafeine Partikel, die hauptsächlich auf DME zurückzuführen sind (Risom et al. 2005), führen: Als erstes werden direkte Wirkungen auf die Organe angeführt. Dazu durchdringen sie zunächst die dünne Membran der Alveolen und gelangen so ins Blut. Der Blutstrom transportiert sie dann zu jedem Organ – ultrafeine Teilchen lassen auch sich in der Leber, dem Herz und im Gehirn nachweisen. Im Blut kommt es zum Einfluss auf das Gerinnungssystem, im speziellen zur Aktivierung der

Blutplättchen, was die Gerinnungsfähigkeit erhöht. Das Blut wird zähflüssiger, die Gefahr einer Thrombose nimmt zu. Außerdem bewirken die Partikel, dass Arterien bei Belastung ihren Querschnitt nicht mehr so schnell an den erhöhten Blutfluss anpassen können. Das Herz wird in stressigen Situationen nicht mehr so schnell durchblutet. Die Folge sind Herzrhythmusstörungen, die zum Infarkt führen können. Man muss davon ausgehen, dass Herzranke besonders gefährdet sind. Direkt an den Zellen der Herzmuskulatur und des Herzreizleitungssystems kann es durch ultrafeine Partikel zu einer Veränderung des Kalziumshaushalts kommen, was die Kontraktionsfähigkeit mindert und zu Rhythmusstörungen führt, die in Kammerflimmern und Herzstillstand resultieren können.

Im zweiten Pathomechanismus können Teilchen direkt mit Rezeptoren im Epithel der Alveolarmembran interagieren und so das vegetative Nervensystem beeinflussen. Der Sympathikus wird aktiviert, was zu Gefäßkontraktion und erhöhtem Herzschlag führt. Auch hier sind Vorerkrankte besonders gefährdet.

Auf dem dritten Weg können Partikel Entzündungsvorgänge im Lungengewebe auslösen, wodurch Botenstoffe wiederum die Gerinnung aktivieren. Es kommt zur Fibrinogenfreisetzung und konsekutiver Thrombosegefahr und Arteriosklerose.

Bei allergischen Reaktionen wird durch feine und ultrafeine Partikel die Produktion von IgE-Antikörpern und Histaminfreisetzung, welche die allergische Immunreaktion vermitteln, ausgegangen. Damit unterscheiden sich die Partikel von Adjuvanzen wie Stickstoffdioxid und Schwefeldioxid, die nur gemeinsam mit Allergenen, die sie in den Körper hineintransportieren, das Immunsystem stimulieren können. Es werden verstärkende, synergistische Effekte mit Allergenen vermutet (GSF 2005). Dabei wird der Partikelkern aus Kohlenstoff als auch dessen Oberfläche, also die daran gebundenen anorganischen und organischen Substanzen wie PAH, Nitroaromaten und andere Verbindungen, verantwortlich gemacht.

## 5.5 Zusammenfassung

Die vorliegende arbeitsepidemiologische Studie orientiert sich im Hinblick auf die Entwicklung der Fragestellung, Methodik als auch Anwendung der Ergebnisse am Multi-Level-Zugang des integrativen ökosozialen Konzepts als grundlegende Theorie epidemiologischer Arbeit. Damit erschließt sich der verhältnispräventive Bezug. Der theoretische und praktische Umgang mit dem Kausalitätsbegriff ist eine zentrale Herausforderung für die Beantwortung ätiologischer Fragestellungen, die das Fach Epidemiologie charakterisieren. Aufgrund der Anwendungsorientierung haben aus ontologischer Perspektive probabilistische gegenüber deterministischen Modellen den Vorzug und werden durch kontrafaktische Überlegungen ergänzt. Werte der Bioethik werden bei der Durchführung der Studie berücksichtigt (Ethikkommission) wie auch Werte der Gerechtigkeitsethik von John Rawls in die Argumentation einbezogen werden. Zur Erklärung der biologisch-toxischen Wirkung von DME im Rahmen der Krebsentstehung dient die Mutationstheorie als Grundlage. Aus erkenntnistheoretischer Perspektive finden die Hill-Kriterien und andere theoretisch-methodische Systematiken zu Selektionsverzerrungen, Confounding, Fehlerwahrscheinlichkeit und Dosis-Wirkungsbeziehungen in Forschungsstand, Methodik wie auch bei der Ergebnisinterpretation Einsatz. Dabei ist kein Kriterium absolut, sondern alle werden im Zusammenspiel gegeneinander abgewogen. Beobachtende epidemiologische Studien wie diese Promotionsarbeit können keine Kausalzusammenhänge beweisen, da sie aus ethischen Gründen auf experimentelle Designs weitgehend verzichten müssen. Vielmehr geben sie Auskunft über die Wahrscheinlichkeit einer Assoziation unter Berücksichtigung bisheriger Evidenz.

Es konnte gezeigt werden, dass die oft sehr methodenorientierte Epidemiologie im Kontext von Public Health auf ein reichhaltiges Repertoire wissenschaftstheoretischer, ethischer und methodentheoretischer Natur zurückgreifen kann, was in der Praxis auch genutzt werden sollte, um dem Ziel der Prävention und Förderung der Gesundheit in der Bevölkerung gerecht zu werden. Epidemiologie ist weit mehr als Technik.

## 6. Ergebnisse

<b>Inhalt</b>	<b>Seite</b>
Einführung	157
6.1. Ergebnisse der Recherche von Vitalstatus und Todesursachen/ Kohortenzusammensetzungen	158
6.2. Todesursachen	161
6.3. Validierung	162
6.4. Beschreibung der Kohorte	165
<b>Externer Vergleich:</b>	
6.5. SMR-Analyse	175
<b>Interner Vergleich:</b>	
6.6. Mantel-Haenzel-Schätzung in der Subkohorte (Tätigkeitsgruppen Gewinnung versus Wartung)	178
6.7. Cox-Regression mit dichotomer Dosis (Alter als Zeitachse)	179
6.8. Cox-Regression mit dichotomer Dosis (Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitachse)	186
6.9. Dosis-Wirkungs-Beziehung: Cox-Regression mit Perzentilen	188
6.10. Poisson-Regression mit dichotomer Dosis	190
6.11. Cox-Regressionen/ Poisson-Regressionen mit korrigierter Rauchvariable	192
6.12. Interaktionen (DME und Rauchen)	200

## Einführung

Das Kapitel zu den Ergebnissen dieser Dissertation ist in die deskriptiven Abschnitte 6.1.-4. und die analytischen Abschnitte 6.5.-12. aufgeteilt. Zunächst wird die Erfassung der Mortalität vorgestellt, um dann die Resultate der Validierungsstudie als Qualitätssicherungsinstrument zu präsentieren. Daraufhin erfolgt eine detaillierte Beschreibung der Kohorte, welche sinnvolle Aussagen zur externen Validität ermöglicht, wie auch Aussagen zur internen Validität hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden oder inkonsistenten Werten und fraglichem Confounding ableiten lässt. Der deskriptive Ergebnissteil gibt Auskunft darüber, ob und welche zusätzlichen Berechnungen hinsichtlich der Aufnahme verschiedener Kovariaten in die nachfolgenden analytischen Rechenmodelle erforderlich sind. So schließt der analytische externe und interne Vergleich an, um der zentralen Zusammenhangsfrage der Humankanzerogenität von Dieselmotoremissionen nachzugehen. Dazu dient v.a. der interne Vergleich, indem die Stabilität der Effekte in verschiedenen Rechenmodellen bei unterschiedlichem Umgang mit Missings geprüft werden. Diese Sensitivitätsprüfungen sollen die Herleitung solider Schlussfolgerungen absichern.

## 6.1 Ergebnisse der Recherche von Vitalstatus und Todesursachen/Kohortenzusammensetzungen

Tabelle 6.1.1 zeigt die Ergebnisse der Vitalstatus- und Todesursachenrecherche der Kohortenstudie. Demnach konnte die Mortalität in Bezug auf den Vitalstatus unter Mithilfe der Einwohnermeldeämter für über 98% der Bergarbeiter recherchiert werden, ebenso wie im nachfolgenden Schritt die Todesursachen der Verstorbenen in Höhe von 98% unter Mithilfe der Gesundheitsämter ermittelt werden konnten. Damit liegt eine solide Datengrundlage vor, die spezifische Analysen bei Untererfassung (<90 bzw. <95%) – wie im Methodenteil vorab antizipiert – nicht erforderlich macht.

Tab. 6.1.1: Ergebnisse der Recherche von Vitalstatus und Todesursachen

	1.Follow-Up (N) bis 1994	2.Follow-Up (N) bis 2001	Erläuterungen für das 2. Follow-Up
Berufsvorgeschichten, anonym (arbeitsmedizinische Akten) Personendaten, (Personalakten)	6113 6081	6113 <b>6079</b>	6081 abzüglich 2 Personen: nach Angaben der Einwohnermeldeämter doppelt erfasst <b>98.14%</b> von 6079 113 unbekannt (1.86% von 6079) 5160 lebend
Vitalstatus bekannt		5966	
<b>Kohorte (<i>neues</i> Ausschlusskriterium für die Expositionsdaten)*</b>		<b>5862</b>	96.43% von 6079
Vitalstatus bekannt		5825	37 unbekannt (0.63% von 5862)
Verstorben		754	740 von 754 mit Totenschein <b>(98.14%)</b>
<b>Kohorte (<i>altes</i> Ausschlusskriterium für die Expositionsdaten)*</b>		<b>5646</b>	92.88% von 6079
Vitalstatus bekannt	5536	5536	110 unbekannt (1.95% von 5646)
Verstorben	424	725	711 von 725 mit Totenschein <b>(98.07%)</b>

\*Erläuterungen siehe Text

Es wurde mit insgesamt 4 verschiedenen Kohortenzusammensetzungen gerechnet, die sich wie folgt zusammenstellen. Dabei drückt der Begriff „Kohortenzusammensetzungen“ den unterschiedlichen Umgang mit fehlenden Werten aus und bezieht sich selbstverständlich immer auf die gleiche, im Methodenkapitel beschriebene Kalibergarbeiterarbeiterkohorte mit der Ausgangsbasis von N=6079: Zum einen handelt es sich um die Zusammensetzung unter Anwendung des neuen Ausschlusskriteri-

ums für den Umgang mit fehlenden Werten zur Exposition im 2. Follow-Up, wonach maximal 5862 Personen in die Analysen einfließen. Dies ist die größte Kohortenzusammensetzung inklusive der Personen, für die der Vitalstatus aktuell nicht ermittelt werden konnte. Ihre Personenzzeit fließt bis zu dem letzten Zeitpunkt ein, an dem der Vitalstatus definitiv bekannt war. Zum anderen gilt es, die Kohortenzusammensetzung nach dem alten Ausschlusskriterium für Missings zur Exposition gemäß dem Vorgehen im 1. Follow-Up anzuwenden. Demnach sind 5646 Personen einschließlich derer, für die der Vitalstatus aktuell nicht ermittelt werden konnte, verfügbar.

Nach dem neuen Ausschlusskriterium für den Umgang mit Expositionsmissings werden Personen mit offenen Tätigkeitsperioden, welche vor 1985 beginnen, ausgeschlossen. Dies bedeutet einen Datenverlust von weniger als 4% und ermöglicht gleichzeitig eine zuverlässige Tätigkeitserfassung dieser Kohorte für den Großteil des primär erfassten Expositionszeitraumes von 1970-1991, denn ab 1992 wurden die Gruben auf die Schließung vorbereitet, was mit entsprechender Beendigung der Beschäftigungsverhältnisse vieler Bergleute einherging.

Demgegenüber werden nach dem altem Kriterium über 7% Personen ausgeschlossen, deren Datenqualitätsparameter dem Wert 4 entspricht. Dieser Parameter 4 bezieht sich insbesondere auf eine Differenz des Tätigkeitsendes von über 5 Jahren, wobei der Abgleich zwischen Personalakten und Untersuchungsakten zugrunde gelegt ist. (Siehe auch Methodenteil dieser Dissertation).

Die Zusammensetzung der Kohorten nach neuem (N=5862) und altem Kriterium (N=5646) ist aus Vergleichbarkeitsgründen mit den Ergebnissen des 1. Follow-Up wichtig.

Werden in beiden Kohortenzusammensetzungen nach altem und neuem Kriterium jeweils die Personen mit aktuell unbekanntem Vitalstatus weggelassen, so ergeben sich die besagten 4 Gesamtkohorten. Aus diesen Gesamtkohorten werden jeweils noch einmal eine Subkohorte mit sehr genauer Expositionsbestimmung extrahiert, welche die Ergebnisdarstellung ergänzen. Die Subkohorte stellt Personen mit besonders gut beschriebener Exposition dar. Demnach sind sie mindestens 10 Jahre tätig gewesen, davon 80% in einer Tätigkeit mit insgesamt nicht mehr als 2 Wechseln und sind damit nicht vor 10 Jahren nach Expositionsbeginn verstorben. Letzteres bedeutet die Berücksichtigung einer 10jährigen Latenzzeit.

Da sich bei den verschiedenen Kohortenzusammensetzungen ähnliche Ergebnisse zeigten, wird der Übersicht halber auf eine komplette Darstellung aller Kohortenzusammensetzungen verzichtet. Um dem Grundprinzip Folge zu leisten, möglichst viele Informationen in die Analyse zu bringen, und damit möglichst keine Daten durch Ausschluss zu verschwenden, werden im wesentlichen die Resultate der Kohorte mit N=5862 berichtet. Diese größte Kohortenzusammensetzung schließt Personen nach dem neuen Kriterium ein und umfasst ebenso Personen mit unbekanntem Vitalstatus. Entsprechend der hohen Zielgrößenerfassung zeigen sich empirisch kaum ein Unterschied in den Ergebnissen für die Berechnungen mit und ohne diejenigen Personen, für die der Vitalstatus unbekannt ist. Dieser Studienbefund entspricht der Empfehlung, möglichst über 95% Todesursachenerfassung zu erzielen, um diesbezügliche Selektionsverzerrungen zu vermeiden (Checkoway et al. 2004).

Die Berechnungen nach unterschiedlichen Kohortenzusammensetzungen sollen die Stabilität des Effektes im Sinne von Sensitivitätsprüfungen bei unterschiedlichem Umgang mit Missings im Hinblick auf die Exposition (altes/neues Kriterium) und das Outcome (mit und ohne Vitalstatus unbekannt) testen, wobei zusätzlich unterschiedliche statistische Rechenmodelle zum Einsatz kommen, um die Stabilität damit abermals zu prüfen. Darüber hinaus definieren die Kohortenzusammensetzungen die Gesamtkohorte (N=5862) und die Subkohorte (N=3335) beim Vorgehen im maßgeblichen internen Vergleich.

Die hier durchgeführten Berechnungen gehen über die Analysen des 1. Follow-Up deutlich hinaus: Es wurden sämtliche Berechnungen wie im 1. Follow-Up vorgenommen und zusätzlich durch weiterführende Analysen ergänzt. Soweit die Analysen im 1. Follow-Up auch erfolgt sind, werden sie zur Vergleichbarkeit mit in die Darstellung aufgenommen.



## 6.2 Todesursachen

Die nachfolgenden Auflistungen zeigen die unterschiedlichen Todesursachen, welche zum 2. Follow-Up ermittelt werden konnten (Tab. 6.2.1). Für die zentrale Zielgröße Lungenkrebs gehen 61 Fälle von insgesamt 230 bösartigen Neubildungen in die Analyse ein. Die Herz-Kreislauf-Erkrankungen (n=287) stellen erwartungsgemäß die größte Gruppe der Todesursachen. Ein ähnliches Bild zeichnet sich für die Gesamtkohorte (N=5646) mit altem Ausschlusskriterium für die Expositionsdaten ab (siehe Anhang Tab. 9.2.1).

Tab. 6.2.1 Todesursachen für die Gesamtkohorte (N=5862) mit neuem Ausschlusskriterium für Expositionsdaten im 2. Follow-Up

ICD 10	Todesursachen	bis 11.09.2001
A00-B99	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	5
<b>C00-C97</b>	<b>bösartige Neubildungen 230</b>	
<b>C34</b>	<b>Lungenkrebs</b>	<b>61</b>
C67	Blasenkrebs	8
C38	Pleurakrebs	0
C00-14, C32	Mund-, Pharynx-, Larynxkrebs	5
C60-68	Urogenitalkrebs ohne Blasenkrebs	22
C15-26	bösartige Neubildung der Verdauungsorgane	79
C81-96	bösartige Neubildung des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes Sonstige Neubildung	21 36
D00-D89	In-Situ-, gutartige Neubildungen, Neubildungen unsicheren/ unbekanntem Verhaltens, Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	3
E00-E90	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	14
F00-F99	Psychische und Verhaltensstörungen	9
G00-G99	Krankheiten des Nervensystems	3
H00-H59	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	0
H60-H95	Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes	1
<b>I00-I99</b>	<b>Krankheiten des Kreislaufsystems 287</b>	
J00-J99	Krankheiten des Atmungssystems	33
K00-K93	Krankheiten des Verdauungssystems	55
L00-L99	Krankheiten der Haut und der Unterhaut	0
M00-M99	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0
N00-N99	Krankheiten des Urogenitalsystems	1
S00-T99	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	99
	<b>Alle Todesursachen mit Totenschein</b>	<b>740</b>

## 6.3 Validierung

Die Validierungsergebnisse zur Exposition lassen auf eine insgesamt gute Übereinstimmung der Interview- und Aktendaten schließen (Tab. 6.3.1). Mittel und Median der Dosisdifferenzen aus den beiden Untersuchungsquellen liegen in Bezug auf die Aktendaten insgesamt unter 10% (8.7% und 0.4% bei 0.25 [mg/m<sup>3</sup>]\*J respektive 0.01 [mg/m<sup>3</sup>]\*J). Die gesamten Validierungsdaten lassen demnach auf eine Unterschätzung der Exposition aus den Aktendaten schließen, welche maßgeblich auf die 2. Befragungswelle zurückzuführen ist. Dies ist insofern plausibel, da in der 2. Welle jüngere, nach 1950 geborene Kohortenteilnehmer befragt wurden, die nach Schließung der Kaligruben Anfang der neunziger Jahre aufgrund ihres Alters noch woanders berufstätig waren. Während die 1. Befragungswelle eine leichte Überschätzung der Aktendaten hervorbrachte (-0.16 [mg/m<sup>3</sup>]\*J), weisen die Validierungsdaten der 2. Welle auf eine Unterschätzung der Aktendaten hin. Insbesondere das Mittel der Differenzen (0.71 [mg/m<sup>3</sup>]\*J) zeigt eine Abweichung von 29%, während der gegenüber Ausreißern unempfindlichere Median (0.19 [mg/m<sup>3</sup>]\*J) bei 8.3% Abweichung liegt.

Tab. 6.3.1 Ergebnisse zur Validierung der DME-Exposition

	Mittel von		Median von		Mittel von	Median von
	E <sub>I</sub>	E <sub>A</sub>	E <sub>I</sub>	E <sub>A</sub>	E <sub>I</sub> - E <sub>A</sub>	E <sub>I</sub> - E <sub>A</sub>
<b>Validierung gesamt (N=2906)</b>	<b>3.12</b>	<b>2.87</b>	<b>2.91</b>	<b>2.64</b>	<b>0.25</b>	<b>0.01</b>
Validierung 1995-97 (N=1526)	3.07	3.23	2.97	2.93	-0.16	-0.05
Validierung 1999-2001 (N=1380)	3.17	2.46	2.57	2.28	0.71	0.19

Ergebnisse des Vergleichs der kumulativen TC-Feinstaub-Expositionen aus den Untersuchungsakten (E<sub>A</sub>) und den Befragungen (E<sub>I</sub>), Werte in [mg/m<sup>3</sup>]\*J

Demgegenüber weisen die Validierungsdaten zum Rauchen auf eine schlechte Qualität der Aktendaten hin, so dass alle Aktendaten, für die Validierungsdaten vorlagen, zunächst durch die Rauchangaben im Interview ersetzt wurden. Dieses Vorgehen entspricht Säverin et al. (1998, 1999). Tabelle 6.3.4 zeigt einen akzeptablen Kappa-Wert, wenn die Rauchkategorie Exraucher den Rauchern zugeschlagen wird. Die geringere Gewichtung der Gelegenheitsraucher verbessert den Wert. Da sich nur wenige Personen in dieser Kategorie befinden, wurden diese Personen ebenfalls den Rauchern zugeschlagen, so dass nur mit insgesamt 3 Kategorien, den Raucher, Nichtrauchern und Missings gearbeitet wurde. Zudem lagen der Kategorie Gelegenheitsraucher in den Akten- und Interviewdaten unterschiedliche Definitionen zugrunde ( $\leq 5$  Zigaretten/Tag versus  $\leq 5$  Zigaretten/Woche).

Die Validierungsdaten weisen auf eine Unterschätzung des Rauchverhaltens in den Akten hin, da von 1178 Nichtrauchern den Aktendaten nach nur 648 in den Befragungen als Nichtraucher tatsächlich verifiziert werden konnten (55%, Tab. 6.3.3). Der umgekehrte Fehler, Nichtraucher irrtümlich als Raucher zu klassifizieren, war bedeutend kleiner (75/648, 11.6%).

Von den 3063 Validierungsdatensätzen waren 555 Angaben zum Rauchen laut Akten der Missing-Kategorie zugeordnet, wovon wiederum nur 134 Nichtraucher waren (24% Tab. 3.2). Soweit nicht anders angegeben sind diese fehlenden Werte in den Kappa-Berechnungen nicht berücksichtigt. Der Anteil an Missingdaten für den Raucherstatus konnte durch die Interviewdaten von 20% nach Akten auf 11% bei kombinierter Nutzung der Akten- und Validierungsdaten in der Gesamtkohorte (N=5862) verringert werden. Werden alle Kategorien der Aktendaten (Nichtraucher, Gelegenheitsraucher, Exraucher und aktuelle Raucher) bis auf die fehlenden Werte abgeglichen, ist die Übereinstimmung anhand des Kappa-Wertes von 0.38 (Tab. 6.3.3) nicht akzeptabel. Erst Kappa-Werte ab 0.4 gelten als akzeptabel und ab 0.75 als exzellent (Hripcsak et Heitjan 2002, Fleiss 1981, Koch et Landis 1977).

Überdies bieten Rauchangaben in der vorliegenden Kategorisierung ohne weitere Quantifizierungsmöglichkeit des Tabakkonsums (z.B. Pack years) grundsätzlich nur sehr grobe Informationen (Rothman et Greenland 1998).

Aufgrund des Kappa-Wertes von 0.44 gehen neben der anfangs beschriebenen Mischvariable (Akten- und Validierungsdaten) vorrangig die reinen Aktendaten zum Rauchen in die Analysen ein. D.h. soweit nicht anders angegeben, werden in allen Analysen die Aktendaten einbezogen. Im folgenden Abschnitt werden beide Rauch-

variablen (reine Akten- und Mischvariable) in ihrer Beziehung zur Exposition und zum Outcome beschrieben.

Tab. 6.3.2 Abgleich der Raucherangaben in den Akten und Interviews inklusive Missings

	<b>Rauchen Interview</b>				
<b>Rauchen Akten</b>	nicht	gelegentlich	ehemals	aktuell	insgesamt
nicht	<b>573</b>	<b>133</b>	<b>417</b>	<b>55</b>	<b>1178</b>
gelegentlich	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>24</b>
ehemals	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>139</b>	<b>23</b>	<b>198</b>
aktuell	<b>53</b>	<b>43</b>	<b>335</b>	<b>677</b>	<b>1108</b>
unbekannt	<b>134</b>	<b>47</b>	<b>232</b>	<b>142</b>	<b>555</b>
insgesamt	<b>782</b>	<b>240</b>	<b>1133</b>	<b>908</b>	<b>3063</b>
Agreement 45.38% Expected Agreement 22.99% <b>Kappa 0.29</b>					

Tab. 6.3.3 Abgleich der Raucherangaben in den Akten und Interviews ohne Missings

	<b>Rauchen Interview</b>				
<b>Rauchen Akten</b>	nicht	gelegentlich	ehemals	aktuell	insgesamt
nicht	<b>573</b>	<b>133</b>	<b>417</b>	<b>55</b>	<b>1178</b>
gelegentlich	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>24</b>
ehemals	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>139</b>	<b>23</b>	<b>198</b>
aktuell	<b>53</b>	<b>43</b>	<b>335</b>	<b>677</b>	<b>1108</b>
insgesamt	<b>648</b>	<b>193</b>	<b>901</b>	<b>766</b>	<b>2508</b>
Agreement 55.42% Expected Agreement 28.54% <b>Kappa 0.38</b>					

Tab. 6.3.4 Abgleich der Raucherangaben in den Akten und Interviews mit zusammengefassten Kategorien

	<b>Rauchen Interview</b>		
<b>Rauchen Akten</b>	nein	ja	insgesamt
nein	<b>573</b>	<b>605</b>	<b>1178</b>
ja	<b>75</b>	<b>1255</b>	<b>1330</b>
insgesamt	<b>648</b>	<b>1860</b>	<b>2508</b>
Agreement 72.89% Expected Agreement 51.46% <b>Kappa 0.44</b>			

## 6.4 Beschreibung der Kohorte

Die maßgebliche Kohorte (N=5862) umfasst – wie eingangs unter Vitalstatusrecherche beschrieben – alle Personen mit bekanntem und unbekanntem Vitalstatus und schließt diejenigen aus, welche nach dem neuen Kriterium zum Umgang mit fehlenden Expositionsangaben offene Tätigkeitsperioden aufweisen, deren Beginn vor 1985 liegt und deren Ende nicht bekannt ist. Dies bedeutet einen Verlust von rund 4%. Auf diese Weise werden Personen ausgeschlossen, deren Exposition für mehr als die Hälfte des Beobachtungszeitraums (1970-2001) anhand der arbeitsmedizinischen Datenerfassung nicht beschrieben werden kann.

Die alte Kohorte des 1. Follow-Up ist darin nahezu vollständig enthalten. Sie setzte sich seiner Zeit anhand eines kompliziert erstellten Qualitätsparameters zusammen, in dem das Maß an Implausibilitäten von Personal- und Untersuchungsakten zur Berufsvorgeschichte in 4 Grade eingeteilt und die letzte Gruppe ausgeschlossen wurde. Das aktuelle Ausschlusskriterium dient der Vereinfachung und belässt eine größere Anzahl an Personen in der Analyse, ohne ein Mindestmaß an Expositionsbestimmung zu vernachlässigen.

Wie bereits erwähnt, stellt die Subkohorte Personen mit besonders gut beschriebener Exposition dar. Demnach sind sie mindestens 10 Jahre tätig gewesen, davon 80% in einer Tätigkeit mit insgesamt nicht mehr als 2 Wechseln.

Wie aus Tabelle 6.4.1 zu ersehen ist, handelt es sich um eine noch junge Kohorte mit dem durchschnittlichen Austrittsalter von 55 Jahren. Bei der Expositionsdauer ist zu beachten, dass sie gröber gerundet wurde als die Länge des Follow-Up in Jahren. Für die Expositionsdauer – berechnet nach der Formel  $\text{Expositionsende} - \text{Expositionsbeginn} + 1$  – waren nur Jahreszahlen verfügbar, während für die Länge des Follow-Up in den meisten Fällen das genaue Austrittsdatum, aber nicht das Eingangsdatum bekannt war. Für das Eingangsdatum wurde das Mitjahresdatum bei Expositionsbeginn herangezogen, um die Länge des Follow-Up aus der Differenz zwischen Austrittsdatum und Eingangsdatum zu bestimmen. Dabei handelt es sich um die Personennjahre der Teilnehmer, welche somit genauer bestimmt werden konnten. Die Länge des Follow-Up ist in dieser Kohorte äquivalent mit der Zeit seit Expositionsbeginn oder dem Begriff „Time since Hire“ bis zum Ende des Follow-Up. Aufgrund der Rundungsvariabilität ist die Spannweite der Follow-Up-Zeit in der Subkohorte nicht mit

10-31 Jahren, sondern mit 9-31 Jahren angegeben, obwohl sie per definitionem der Subkohorte nicht unter 10 Jahren liegt. Um alle vorhandenen Daten möglichst genau zu verarbeiten, muss diese Rundungsvariabilität in Kauf genommen werden.

Bezüglich des Alters bei Studieneintritt fällt auf, dass 6 Personen unter 14 Jahre alt sind. Dies ist Ausdruck von Eingabefehlern, da eine Lehre erst mit 14 Jahren begonnen werden konnte. Diese Daten wurden nicht verändert, da es sicherlich auch bei anderen Personen derlei Eingabefehler geben kann, letztere sind nur nicht so offensichtlich. Es ist davon auszugehen, dass diese Datenübertragungsfehler nicht differentieller Natur sind, während eine Veränderung nur dieser 6 Personen mit zu frühem Eintrittsalter differentiell, zumindest partiell wäre.

Wie zu erwarten, sind die durchschnittliche Exposition (Dosis) der Subkohorte ebenso wie das Alter, die Länge des Follow-Up und die Expositionsdauer sowie der Anteil Hochexponierter höher bzw. länger als in der Gesamtkohorte, wie auch der Expositionsbeginn früher liegt.

Die Differenz von 21.3% Missings zum Rauchen in den Akten der Gesamtkohorte (N=5981) bei Säverin et al. (1998,1999) und 20.3% Missings in der aktuellen Analyse-Kohorte (N=5862) erklärt sich aus unterschiedlichen Kohortenzusammensetzungen. Bezogen auf die erstgenannten Personen mit „vollständiger und chronologischer Berufsvorgeschichte“ nach Säverin et al. (1998, 1999) ohne Berücksichtigung der Vitalstatusrecherche und ohne Berücksichtigung der Datenqualität mit N=5981 ist es selbstverständlich genau die gleiche Prozentzahl fehlender Werte zum Rauchen wie im 1. Follow-Up, da auf die gleichen Aktendaten zurückgegriffen wird.

Die darauffolgenden Abbildungen (Abb. 6.4.1-6.4.3) veranschaulichen die weite Streuung des Eintritts- und Austrittsalters und die weite Streuung der kumulativen Dosis dieser dynamischen Gesamtkohorte.

Tab. 6.4.1 Vergleich der Kovariaten und kumulativen Dosis in der Gesamtkohorte und Subkohorte

	Gesamtkohorte (N=5862)	Subkohorte (N=3335)
Personenjahre	152557	92577
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	28.4 (9.9, 7.4- 65.5, 27.6)	29.3 (8.9, 10.7-60.6, 29.3)
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	54.5 (12.6, 21.6-93.6, 55.7)	57.0 (10.7, 27.4-89.8, 58.5)
Geburtsjahr (Mean, SD, Range, Median)	1946 (13.4, 1905-72, 1944)	1943 (11.2, 1909-68, 1941)
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	26.0 (6.2, 2-31, 29.2)	27.8 (4.7, 9-31, 31.2)
Dosis (Mean, SD, Range, Median)	2.62 (1.46, 0.12-6.34, 2.44)	3.10 (1.30, 1.08- 6.34, 2.73)
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	14.9 (6.6, 1-26, 16)	17.9 (4.3, 10-26, 18)
Anteil hoch Exponierter % (>=4.9[mg/m3]*years)	714 (12.18%)	583 (17.50%)
Expositionsbeginn %		
1970-1980	4883 (83%)	3161 (94.8%)
1981-1990	978 (17%)	174 (5.2%)
1991-2001	1	0
Raucherstatus % (Akten)		
Nichtraucher	1957 (33.4%)	1220 (36.6%)
Raucher	2716 (46.3%)	1572 (47.1%)
Missings	1189 (20.3%)	543 (16.3%)
Raucherstatus % (korrigiert mit Validierung)		
Nichtraucher	1561 (26.6%)	928 (27.8 %)
Raucher	3670 (62.6%)	2165 (64.9 %)
Missings	631 (10.8%)	242 (7.3 %)

Prozente beziehen sich auf den Anteil der jeweiligen Spalte

Abb. 6.4.1 Verteilung des Eintrittsalters (Gesamtkohorte, N=5862)

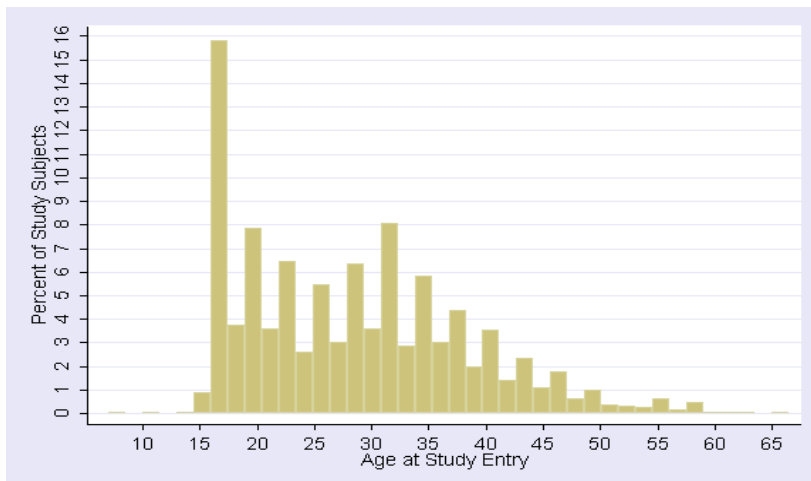


Abb. 6.4.2 Verteilung des Austrittsalters (Gesamtkohorte, N=5862)

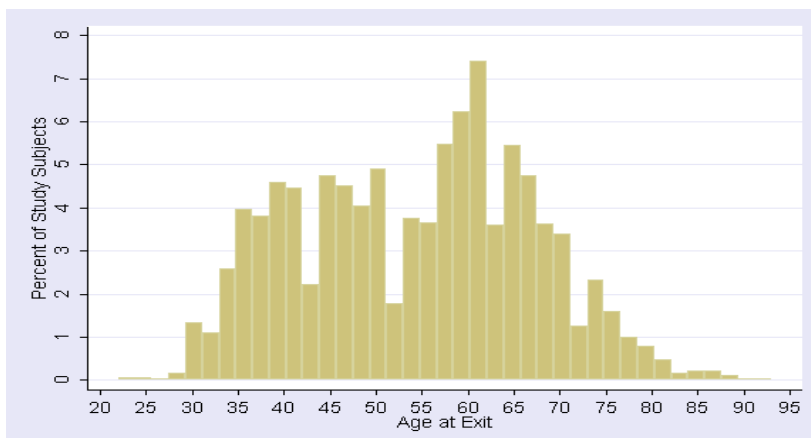
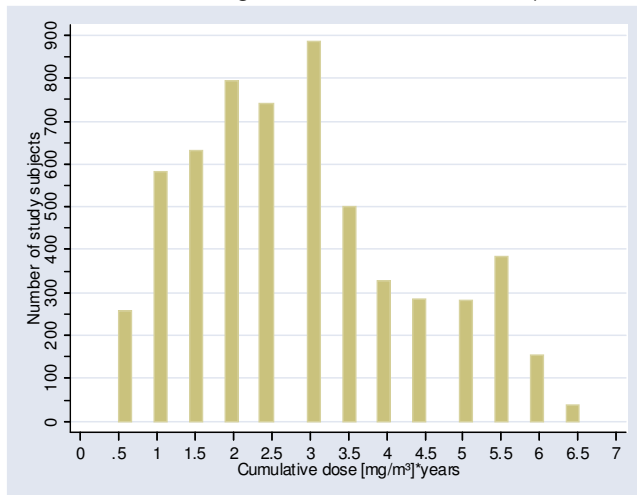


Abb. 6.4.3 Verteilung der kumulativen Dosis (Gesamtkohorte, N=5862)



Um zu prüfen, welche der im Methodenteil vorab antizipierten und in dieser Studie gemessenen Kovariaten (Alter, Rauchen, Kalenderzeit und Länge des Follow-Up) als Confounder wirken können, wird in den folgenden Tabellen und Abbildungen (Tab. 6.4.2-6.4.3, Abb. 6.4.4-6.4.7, siehe auch Anhang Tab. 9.2.2-9.2.3) deren Verteilung über die zu vergleichenden Expositionsgruppen und deren Verteilung nach dem Outcome dargestellt. Ausdruck der Kalenderzeit ist der Expositionsbeginn und/oder das Geburtsjahr.

Dabei stellt sich heraus, dass alle Kovariaten sowohl mit der Exposition wie auch mit der Mortalität assoziiert sind, weshalb sie in den weiteren Analyse-Modellen des internen Vergleichs berücksichtigt werden. Demnach ist die Prüfung des Effektes hinsichtlich der Adjustierung nach diesen Kovariaten erforderlich. Dabei bedeutet die Dichotomisierung der Expositionsskala eine mindestens 20jährige Tätigkeit in der Gewinnung als äquivalent der kumulativen Dosis von  $4.9 \text{ [mg/m}^3\text{]}\cdot\text{Jahre}$ . Die Länge des Follow-Up ist mit der Exposition positiv assoziiert und mit der Lungenkrebsmortalität negativ assoziiert. Dabei ist das Eintrittsalter der an Lungenkrebs Verstorbenen allerdings auch höher. Ähnlich stellt sich die umgekehrte Assoziation zwischen Länge des Follow-Up und Gesamtmortalität dar (Gesamtkohorte:  $21.2 \pm \text{SD}6.9$  Jahre der Verstorbenen versus  $26.7 \pm \text{SD} 5.8$  Jahre der Lebenden,  $p < 0.001$ ; Subkohorte:  $22.4 \pm \text{SD}5.9$  Jahre der Verstorbenen versus  $28.6 \pm \text{SD}4.0$  Jahre der Lebenden,  $p < 0.001$ ).

Der Anteil Hochexponierter an den Lungenkrebstoten in der Gesamt- und Subkohorte ist im Vergleich zu denen, die nicht an Lungenkrebs verstorben sind, bis zu 4%



höher. Die Verteilung der Geburtsjahre in Tabelle 6.4.3 und 9.2.3 (Anhang) zeigt wie zu erwarten den starken Altersgang der Lungenkrebsmortalität, was die sorgfältige Altersadjustierung in der Analyse erforderlich macht.

Tab. 6.4.2 Vergleich der Kovariaten und kumulativen Dosis hoch/niedrig Exponierter (Gesamtkohorte)

Gesamtkohorte (N=5862), Personenjahre: 152557	>=4.9[mg/m <sup>3</sup> ]*years	<4.9[mg/m <sup>3</sup> ]*years	p-Wert
Anzahl, %	n= 714 (12.2% der Gesamtkohorte)	n=5148 (87.8% der Gesamtkohorte)	
Personenjahre	21772	130785	
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	29.6 (6.4, 10.8-46.0, 30.2)	28.3 (10.3, 7.4-65.5, 26.8)	<0.001
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	60.1 (6.7, 42.0-77.2, 60.8)	53.7 (13.1, 21.6-93.6, 53.6)	<0.001
Geburtsjahr (Mean, SD, Range, Median)	1941 (6.6, 1924-59, 1940)	1946 (14.0, 1905-72, 1946)	<0.001
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	30.5 (2.0, 19-31, 31.2)	25.4 (6.4, 2-31, 27.2)	<0.001
Raucherstatus % (Akten)			<0.001
Raucherstatus vorhanden			=0.007
Nichtraucher	314 (44.0%)	1643 (31.9%)	
Raucher	359 (50.3%)	2357 (45.8%)	
Raucherstatus nicht vorhanden	41 ( 5.7%)	1148 (22.3%)	<0.001
Raucherstatus % (korrigiert mit Validierung)			<0.001
Raucherstatus vorhanden			=0.39
Nichtraucher	221 (31.0%)	1340 (26.0%)	
Raucher	487 (68.2%)	3183 (61.8%)	
Raucherstatus nicht vorhanden	6 ( 0.8%)	625 (12.1%)	<0.001
Dosis in [mg/m <sup>3</sup> ]*J (Mean, SD, Range, Median)	5.32 (0.35, 4.85-6.34, 5.36)	2.24 (1.12, 0.12-4.84, 2.19)	
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	22.1 (1.5, 20-26, 22.0)	13.9 (6.4, 1-26, 14.0)	
Expositionsbeginn %			<0.001
1970-1980	714 (100%)	4169 (81.0%)	
1981-1990	0	978 (19.0%)	
1991-2001	0	1	

p-Wert: Unabhängiger t-Test für kontinuierliche Variablen (Option Standardabweichung gleich oder ungleich); zusätzlich überprüft durch nicht-parametrischen k-Stichproben-Test zur Gleichheit der Mediane, soweit Median substantiell vom Mittelwert abweicht; chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen; soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Prozente auf den Anteil der jeweiligen Spalte

Abb. 6.4.4 Verteilung des Raucherstatus über die Expositionsgruppen mit Rauchvariable aus Aktdaten (Gesamtkohorte, N=5862)

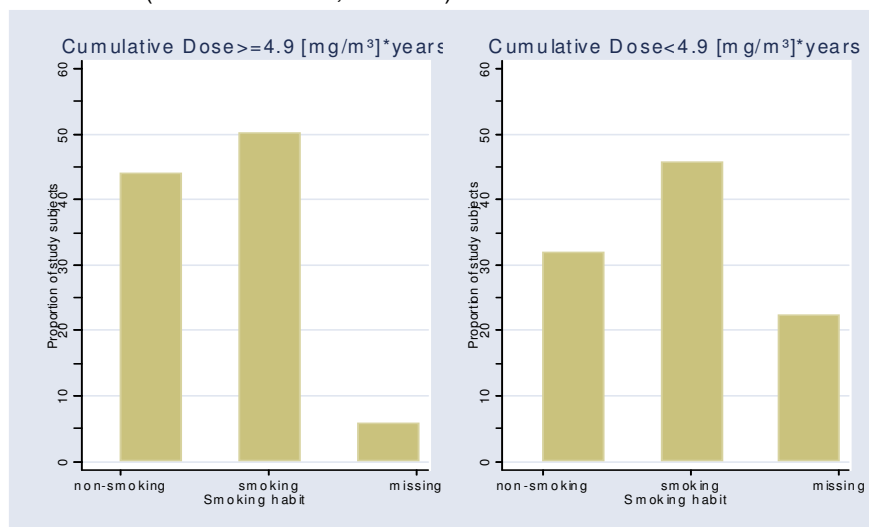


Abb. 6.4.5 Verteilung des Raucherstatus über die Expositionsgruppen mit Rauchvariable korrigiert durch Validierungsdaten (Gesamtkohorte, N=5862)

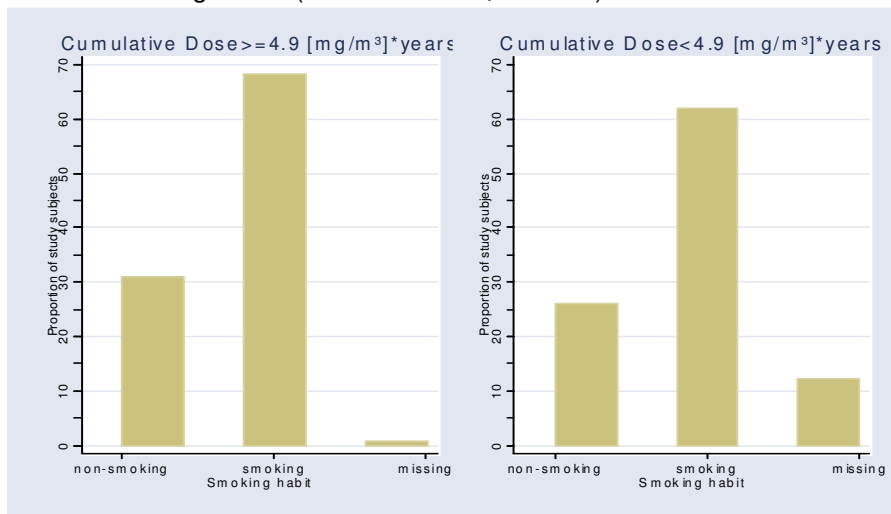


Abb. 6.4.6 Verteilung des Eintrittsalters über die Expositionsgruppen (Gesamtkohorte, N=5862)

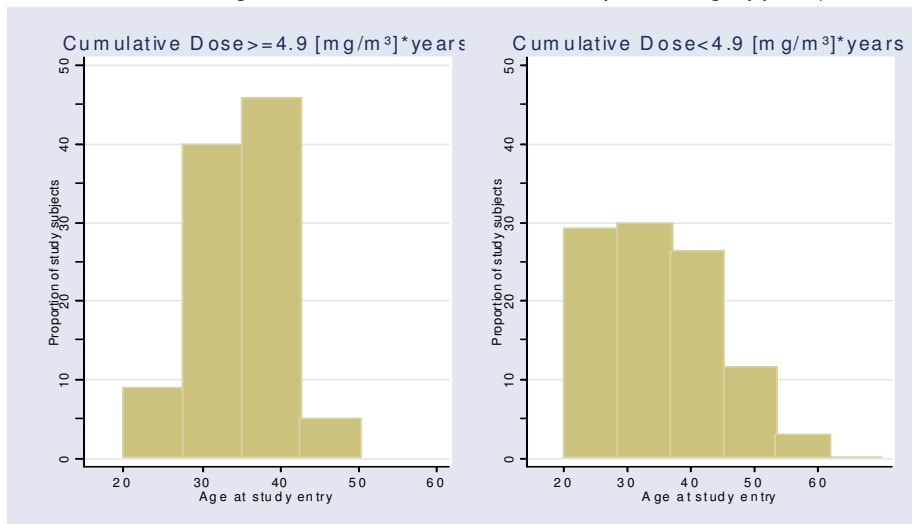
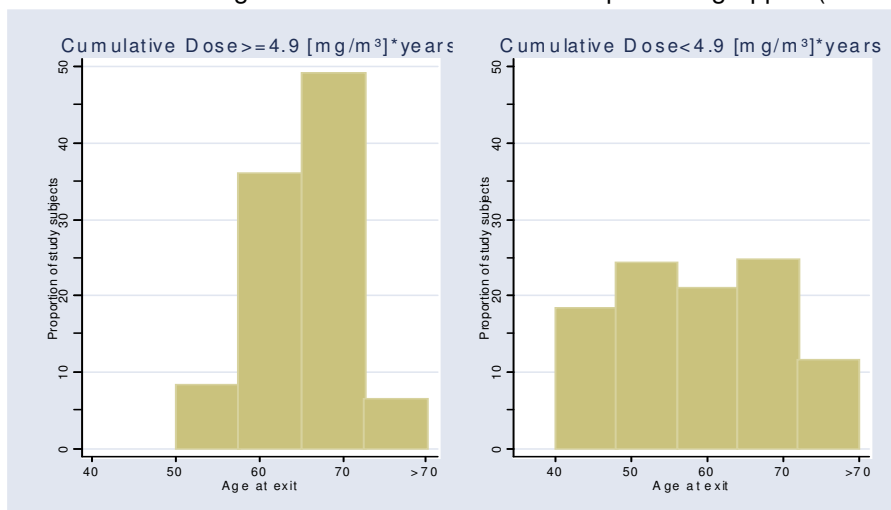


Abb. 6.4.7 Verteilung der Austrittsalters über die Expositionsgruppen (Gesamtkohorte, N=5862)



Tab. 6.4.3 Beschreibung der Lungenkrebstodesfälle in Bezug auf Kovariaten und kumulative Dosis (Gesamtkohorte)

Gesamtkohorte (N=5862), Personenjahre: 152557	An Lungenkrebs verstorben	Nicht an Lungenkrebs verstorben	p-Wert
Anzahl, %	61 (1.04% der Gesamtkohorte)	5801 (98.96% der Gesamtkohorte)	
Personenjahre	1340	151217	
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	41.0 (7.8, 25.4-56.6, 41.4)	28.3 (9.8, 7.4-65.5, 27.5)	<0.001
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	63.0 (7.8, 42.0-82.0, 63.6)	54.4 (12.6, 21.6-93.6, 55.5)	<0.001
Geburtsjahr (Mean, SD, Range, Median)	1929 (8.0, 1913-46, 1929)	1946 (13.4, 1905-72, 1944)	<0.001
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	22.0 (5.9, 8-31, 23.2)	26.1 (6.2, 2-31, 29.2)	<0.001
Raucherstatus % (Akten)			<0.001
Raucherstatus vorhanden			<0.001
Nichtraucher	2 ( 3.3%)	1955 (33.7%)	
Raucher	29 (47.5%)	2687 (46.3%)	
Raucherstatus nicht vorhanden	30 (49.2%)	1159 (20.0%)	<0.001
Raucherstatus % (korrigiert mit Validierung)			<0.001
Raucherstatus vorhanden			=0.001
Nichtraucher	2 ( 3.3%)	1559 (26.9%)	
Raucher	34 (55.7%)	3636 (62.7%)	
Raucherstatus nicht vorhanden	25 (41.0%)	606 (10.4%)	<0.001
Dosis in [mg/m <sup>3</sup> *J (Mean, SD, Range, Median)	2.70 (1.40, 0.6-5.36, 2.40)	2.62 (1.46, 0.12-6.34, 2.44)	
Anteil hoch Exponierter % (>=4.9[mg/m <sup>3</sup> *years)	9 (14.8%)	705 (12.2%)	
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	14.5 (5.5, 3-23, 14.0), 75%>=10	14.9 (6.6, 1-26, 16.0)	
Expositionsbeginn %			0.002
1970-1980	61 (100%)	4822 (83.1%)	
1981-1990	0	978 (16.9%)	
1991-2001	0	1	

p-Wert: Unabhängiger t-Test für kontinuierliche Variablen (Option Standardabweichung gleich oder ungleich); zusätzlich überprüft durch nicht-parametrischen k-Stichproben-Test zur Gleichheit der Mediane, soweit Median substantiell vom Mittelwert abweicht; chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen; soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Prozente auf den Anteil der jeweiligen Spalte

Da die fehlenden Werte zum Raucherstatus, nicht aber die vorhandenen Werte zum Raucherstatus in der mit Validierungsdaten ergänzten Variable mit der Exposition assoziiert sind, folgt im Anschluss eine genaue Beschreibung dieser Missings, um deren Einfluss auf die Analyseergebnisse einordnen zu können. Diese Ergänzung bzw. vermeintliche Aufbesserung macht also eine Qualitätsprüfung erforderlich.

Demgegenüber sind die Akten in der Gesamtkohorte über alle Kategorien mit der Exposition assoziiert, während in der Subkohorte v.a. die Missings Unterschiede erklären (siehe auch Anhang Tab. 9.2.2), was ebenfalls genauerer Deskription bedarf.

Da das Rauchen in den Akten der Gesamtkohorte mit der Exposition über alle Kategorien korreliert, während die korrigierte Rauchvariable als Mischvariable aus unterschiedlichen Datenquellen nur über die Missings korreliert, ergibt sich durch die Korrektur der Rauchangaben mithilfe der Validierung eine differentielle Veränderung. Diese Veränderung beinhaltet für die Hälfte der Kohorte, in der keine Veränderung vorgenommen werden konnte, dass diese Teilkohorte Fehler enthält, die für die andere Hälfte mit Validierungsdaten (N=3087) korrigiert sind. Dieses partielle Verbes-

sern mit Validierungsdaten führt offenbar zu einer veränderten Korrelation mit der Exposition und kann dann eine differentielle Fehlklassifikation im Hinblick auf die Exposition bedeuten. Dabei ist zu bedenken, dass es sich bei den Validierungsdaten nicht um eine Zufallsstichprobe handelt, sondern um eine Stichprobe, deren Erhebung aus finanziellen Gründen begrenzt wurde. Im Laufe der kostenintensiven Erhebung, die ursprünglich für die gesamte Kohorte angedacht war, wurde aufgrund von Geldmangel die weitere Datenerfassung durch Interviews eingestellt. In der Subkohorte ist auch bei den Aktendaten ausschließlich der Missingstatus zum Rauchen mit der Exposition assoziiert.

Wie aus der Tabelle 6.4.2 und 9.2.2 (Anhang) zu ersehen ist, korreliert der Raucherstatus insgesamt mit der Exposition, bei den korrigierten Daten nur über die Missings und bei den Aktendaten über alle 3 Raucherkategorien in der Gesamtkohorte. Wichtige Unterschiede hinsichtlich der Expositionsgruppen sind auf die Verteilung der fehlenden Werte zurückzuführen, die einen Anteil von 7-20% je nach Kohortenzusammensetzung ausmachen. Da Rauchen allgemein den wichtigsten Risikofaktor für Lungenkrebs darstellt und deshalb Informationen zum Raucherstatus in die Analysen einfließen sollten, ist sorgfältig zu prüfen, welche Personen sich hinter den fehlenden Werten verbergen, um sinnvolle Interpretationen der Daten vornehmen zu können. So sind die Missing-Werte insbesondere in Hinblick auf die Assoziation zur Exposition und zum Outcome zu prüfen (Vach et Blettner 1991).

Da erst ab 1982 der Raucherstatus in den arbeitsmedizinischen Untersuchungen erfasst wurde, war es naheliegend zu prüfen, ob die Missings primär den Personen zuzuordnen waren, die ihre Arbeit in den Gruben vor 1982 aufgenommen haben. Dies war bis auf einen Kohortenteilnehmer, dessen Expositionsbeginn 1982 war, in der Tat der Fall (Subkohorte, Anhang Tab. 9.2.4-9.2.5). Ähnlich verhält es sich in der Gesamtkohorte (Tab. 6.4.4-6.4.5)

Die Tabellen 6.4.4-6.4.5 zeigen, dass die Verteilung der fehlenden Werte weder unabhängig vom Expositionsstatus noch unabhängig vom Outcome ist. Damit handelt es sich um „Missings not at random“ (MNAR, Vach et Blettner 1991). Das komplette Weglassen der Rauchvariable ist damit fragwürdig, da nicht sicher ausgeschlossen werden kann, ob das Rauchen in dieser Kohorte mit der Exposition korreliert, also als Confounder wirksam werden kann. Ebenso wenig ist bei einer „complete case analy-

sis“ für ausschließlich die Personen mit bekanntem Raucherstatus davon auszugehen, dass es sich bei dieser Analyse um eine rein zufällige Kohortenzusammensetzung handelt, deren Ergebnisse repräsentativ für die gesamte Kohorte sind. Deshalb ist es sinnvoll, mit und ohne die Missing-Kategorie den internen Vergleich vorzunehmen (Dupont 2004). Ersteres bedeutet die Aufnahme einer zusätzlichen Kategorie „fehlend“ in das Rechenmodell, während letzteres die Kontrastierung der Ergebnisse in der „complete case analysis“ meint. Die Berücksichtigung einer Kategorie fehlender Werte hält den Missingstatus konstant und belässt alle Kohortenmitglieder in der Auswertung. Da ein erheblicher Anteil der Lungenkrebstodesfälle Missings zum Rauchen aufweist, ist davon auszugehen, dass sich hinter diesen Missings ebenfalls Raucher verbergen. Dies ist umso plausibler, als in anderen Studien ein attributables Risiko von „nur“ 2.7 für Lungenkrebs durch DME beschrieben wird (Gustavsson et al. 2000), also ein erhebliches Hintergrundrisiko – maßgeblich auf das Rauchen zurückzuführen – vorhanden ist. Auch in der vorliegenden Kohorte sind nur 2 der 61 Lungenkrebsfälle Nichtraucher gewesen (Tab. 6.4.3).

Schließlich gilt es auch abzuklären, ob Effektmodifikationen den Veränderungen des relativen Risikos durch DME auf Lungenkrebs bei Hinzunahme des Rauchens zugrunde liegen. Diese Möglichkeit ist per definitionem unabhängig von Confounding-Mechanismen abzuwägen.

Tab. 6.4.4 Beschreibung der fehlenden Werte zum Raucherstatus aus den Akten (Gesamtkohorte)

Gesamtkohorte (N=5862), Personenjahre: 152557	Raucherstatus nicht vorhanden	Raucherstatus vorhanden	p-Wert
Anzahl, %	n=1189 (20.3% der Gesamtkohorte)	n=4673 (79.7% der Gesamtkohorte)	
Personenjahre	30946	121611	
Dosis in [mg/m <sup>3</sup> ]*years (Mean, SD, Range, Median)	1.95 (1.22, 0.12-5.61, 1.71)	2.79 (1.46, 0.12-6.34, 2.59)	<0.001
Anteil hoch Exponierter % (>=4.9[mg/m <sup>3</sup> ]*years)	41 (3.4%)	673 (14.4%)	<0.001
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	10.9 (5.9, 1-25, 11)	16.0 (6.4, 1-26, 17)	<0.001
Expositionsbeginn %			<0.001
<1982	1157 (97.3%)	3851 (82.4%)	
>1981	32 (2.7%)	822 (17.6%)	
Expositionsende %			<0.001
1970-1980	556 (47.6%)	210 (4.5%)	
1981-1990	499 (42.0%)	1917 (41.0%)	
1991-2001	134 (11.3%)	2546 (54.5%)	
Lungenkrebstodesfälle %	30 (2.5%)	31 (0.7%)	<0.001
Alle Todesursachen %	385 (32.4%)	369 (7.9%)	
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	35.6 (12.2, 7.4-65.5, 35.8)	26.6 (8.3, 10.8-59.4, 26.0)	
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	61.7 (13.2, 22.5-93.6, 62.8)	52.6 (11.8, 21.6-82.0, 53.4)	
Geburtsjahr %			
<1950	924 (77.7%)	2539 (54.3%)	
>1949	265 (22.3%)	2134 (45.7%)	
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	26.0 (6.8, 2-31, 29.2)	26.0 (6.1, 3-31, 29.2)	

p-Wert: Unabhängiger t-Test für kontinuierliche Variablen (Option Standardabweichung gleich oder ungleich); zusätzlich überprüft durch nicht-parametrischen k-Stichproben-Test zur Gleichheit der Mediane, soweit Median substantiell vom Mittelwert abweicht; chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen; soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Prozente auf den Anteil der jeweiligen Spalte

Tab. 6.4.5 Beschreibung der fehlenden Werte zum Raucherstatus bei der mit Validierungsdaten korrigierten Rauchvariable (Gesamtkohorte)

Gesamtkohorte (N=5862), Personenjahre: 152557	Raucherstatus nicht vorhanden	Raucherstatus vorhanden	p-Wert
Anzahl, %	631 (10.8% der Gesamtkohorte)	5231 (89.2% der Gesamtkohorte)	
Personenjahre	14469	138088	
Dosis in [mg/m <sup>3</sup> ]*years (Mean, SD, Range, Median)	1.69 (1.06, 0.12-5.61, 1.46)	2.73 (1.46, 0.12-6.34, 2.52)	<0.001
Anteil hoch Exponierter % (>=4.9[mg/m <sup>3</sup> ]*years)	6 (1.0%)	708 (13.5%)	<0.001
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	9.5 (5.2, 1-24, 9.0)	15.6 (6.4, 1-26, 17.0)	<0.001
Expositionsbeginn %			<0.001
<1982	615 (97.5%)	4393 (84.0%)	
>1981	16 (2.5%)	838 (16.0%)	
Expositionsende %			<0.001
1970-1980	359 (56.9%)	407 (7.8%)	
1981-1990	228 (36.1%)	2188 (41.8%)	
1991-2001	44 (7.0%)	2636 (50.4%)	
Lungenkrebstodesfälle %	25 (4.0%)	36 (0.7%)	<0.001
Alle Todesursachen %	323 (51.2%)	431 (8.2%)	
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	35.7 (13.5, 7.4-65.5, 36.3)	27.6 (9.0, 10.8-60.5, 27.1)	
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	58.7 (13.3, 22.5-93.6, 58.6)	54.0 (12.4, 21.6-89.8, 55.2)	
Geburtsjahr %			
<1950	460 (72.9%)	3003 (57.4%)	
>1949	171 (27.1%)	2228 (42.6%)	
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	22.9 (7.5, 1.8-31.2, 24.2)	26.4 (6.0, 2.9-31.2, 30.2)	

p-Wert: Unabhängiger t-Test für kontinuierliche Variablen (Option Standardabweichung gleich oder ungleich); zusätzlich überprüft durch nicht-parametrischen k-Stichproben-Test zur Gleichheit der Mediane, soweit Median substantiell vom Mittelwert abweicht; chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen; soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Prozente auf den Anteil der jeweiligen Spalte

## Externer Vergleich

### 6.5 SMR-Analyse

Die Berechnung altersstandardisierter Mortalitätsraten (SMR) wurde durch den Vergleich der Sterblichkeit der Kohorte mit der Sterblichkeit der männlichen Allgemeinbevölkerung aus Ostdeutschland (ohne Berlin) vorgenommen.

Tab. 6.5.1 zeigt zum einen die Auswertung über den gesamten Zeitraum und zum anderen die Auswertung über die kalendarischen Zeiträume 1970-1980, 1981-1990 und 1991-2001 in 10- bzw. 11-Jahres-Schritten. Die Referenzdaten stammen aus der Gesundheitsberichterstattung des statistischen Bundesamtes (2006). Zur Berechnung der SMR wurden die Sterbeziffern von 1980 für die ersten 11 Jahre (1970-1980) verwendet, während die Sterbeziffern von 1990 für die weiteren 10 Jahre (1980-1990) eingesetzt wurden, um schließlich die Ziffern von 2001 für die SMR der letzten 11 Jahre (1991-2001) heranzuziehen. Der gesamte Follow-Up-Zeitraum von 1970-2001 wurde aus den vorhergehenden Zeiträumen berechnet (Checkoway et al 2004). Dazu wurden die Sterbefälle der jeweiligen Zeiträume und die Personenzeit, die jeder Studienteilnehmer in diesen Zeiträumen beigetragen hat, genutzt. Die Verwendung unterschiedlicher Sterbeziffern der Allgemeinbevölkerung zu den jeweiligen Zeitabschnitten der Kohorte soll der allgemein veränderlichen Mortalität über die Zeit Rechnung tragen.

Die SMR sind für alle Todesursachen signifikant erniedrigt, was auf Healthy-Worker-Effekte (HWE) schließen lässt. Der signifikante Anstieg der Gesamtmortalität über die Zeit zeigt zwar das Nachlassen der Eingangsselektion an, diese ist aber bei Betrachtung der SMR über den gesamten Zeitraum noch nicht verschwunden. Umso bedeutender wird damit der interne Vergleich, um den Einfluss von HWE als Selektionseffekte zu reduzieren. Dies verwundert anhand des Befundes einer relativ jungen Kohorte auch nicht. Säverin et al. (1999) fanden im 1. Follow-Up ähnliche Ergebnisse, die in SMR-Werten für alle Todesursachen von 0.35 (0.28-0.44) und 0.62 (0.56-0.69) über die Zeiträume 1970-1982 respektive 1983-1994 Ausdruck fanden und in einer SMR von 0.54 (0.49-0.59) über den gesamten Zeitraum 1970-1994 mündeten.

Zum aktuellen Befund der Gesamtsterblichkeit der Kohorte passt die signifikante SMR-Erniedrigung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen als klassische Krankheitsentität, die zur Erklärung von HWE herangezogen wird. Der signifikante Anstieg über die Zeit

Tab 6.5.1 SMR-Analyse (als Referenzpopulation dient die männliche Allgemeinbevölkerung von Ostdeutschland ohne Berlin)

SMR-Analyse	1970-2001 (insgesamt) PJ=152557 N=5862			1970-1980 PJ=42253 N=4883		1981-1990 PJ=53199 N=5820			1991-2001 PJ=57105 N=5572			
	Fälle		SMR (95%KI)	Fälle		SMR (95%KI)	Fälle		SMR (95%KI)	Fälle		SMR (95%KI)
	beob.	erw.		beob.	erw.		beob.	erw.		beob.	erw.	
alle Todesursachen	754	1122	0.67 (0.63-0.72)	41	153	0.27 (0.20-0.36)	248	408	0.61 (0.54-0.69)	465	561	0.83 (0.76-0.91)
bösartige Neubildung	230	289	0.80 (0.70-0.91)	7	31	0.22 (0.11-0.47)	77	82	0.94 (0.75-1.17)	146	176	0.83 (0.71-0.98)
Lungenkrebs	61	84	0.73 (0.57-0.93)	2	10	0.21 (0.05-0.83)	19	25	0.75 (0.48-1.17)	40	49	0.81 (0.59-1.10)
Lungenkrebs hoch Exponierte (Gewinnung)	18	22	0.82 (0.52-1.30) n=1401	0	2	-	6	6	0.97 (0.44-2.16) n=1397	12	14	0.88 (0.50-1.55) n=1343
Blasenkrebs	8	10	0.80 (0.40-1.60)	0	1	-	3	3	1.18 (0.38-3.66)	5	6	0.83 (0.35-2.00)
Krankheit des Nervensystems/ psych. Störung	13	43	0.30 (0.18-0.52)	2	6	0.32 (0.08-1.29)	2	19	0.10 (0.03-0.42)	9	18	0.50 (0.26-0.97)
Krankheit des Kreislaufsystems	287	411	0.70 (0.62-0.78)	13	46	0.28 (0.16-0.49)	92	152	0.61 (0.49-0.74)	182	213	0.85 (0.74-0.99)
Krankheit der Atmungsorgane	33	56	0.59 (0.42-0.83)	2	8	0.24 (0.06-0.96)	9	22	0.41 (0.21-0.79)	22	26	0.83 (0.55-1.27)
Krankheit der Verdauungsorgane	55	97	0.57 (0.44-0.74)	3	12	0.25 (0.08-0.79)	16	36	0.45 (0.28-0.73)	36	49	0.73 (0.53-1.01)
Krankheit des Urogenitalsystems	1	13	0.08 (0.01-0.55)	0	3	-	1	5	0.20 (0.03-1.40)	0	5	-
Verletzung oder Vergiftung	99	139	0.71 (0.58-0.87)	13	38	0.34 (0.20-0.58)	43	60	0.71 (0.53-0.96)	43	41	1.05 (0.78-1.41)

PJ: Personenjahre; N: Gesamtzahl; beob.: beobachtet; erw.: erwartet; SMR: standardisierte Mortalitätsrate; KI: Konfidenzintervall



zeichnet ein ähnliches Bild durch Nachlassen von HWE. Für die besonders interessierende Zielgröße Lungenkrebs zeigt sich ebenfalls eine SMR-Erniedrigung, die auch für alle bösartigen Neubildungen signifikant ist. Auch hier lässt sich ein deutlicher Anstieg über die Zeit verzeichnen.

Tab. 6.5.2 SMR-Analyse im 2. und 1. Follow-Up, kumulativ

Personenjahre: 152557, N=5862	2. Follow-Up (1970-2001)			1. Follow-Up* 1970-1994	
	beobachtet	erwartet	SMR (95%KI)	Fälle	SMR (95%KI)
<b>alle Todesursachen</b>	<b>754</b>	<b>1122</b>	<b>0.67 (0.63-0.72)</b>	424	0.54 (0.49-0.59)
<b>bösartige Neubildung</b>	<b>230</b>	<b>289</b>	<b>0.80 (0.70-0.91)</b>	95	0.85 (0.69-1.04)
<b>Lungenkrebs</b>	<b>61</b>	<b>84</b>	<b>0.73 (0.57-0.93)</b>	38	0.78 (0.55-1.07)
<b>Lungenkrebs hoch Exponierte (Gewinnung)</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>0.82 (0.52-1.30)</b>		
			n=1401		
Blasenkrebs	8	10	0.80 (0.40-1.60)	6	
Krankheit des Nervensystems/psych. Störung	13	43	0.30 (0.18-0.52)	12	0.46 (0.24-0.81)
Krankheit des Kreislaufsystems	287	411	0.70 (0.62-0.78)	140	0.51 (0.43-0.60)
Krankheit der Atmungsorgane	33	56	0.59 (0.42-0.83)	27	0.75 (0.49-1.09)
Krankheit der Verdauungsorgane	55	97	0.57 (0.44-0.74)	29	0.43 (0.29-0.62)
Krankheit des Urogenitalsystems	1	13	0.08 (0.01-0.55)	1	0.81 (0.09-2.94)
Verletzung oder Vergiftung	99	139	0.71 (0.58-0.87)	61	0.49 (0.37-0.62)

\*Säverin et al. 1999/1998 ; die erwarteten Fälle sind zum 1. Follow-Up nicht publiziert worden; Referenz im 1. Follow-Up: DDR, 1990 mit Berlin-Ost; Referenz im 2. Follow-Up siehe Tab. 6.5.2 und Text/statistisches Bundesamt (ohne Berlin)

Tab 6.5.2 zeigt den kumulativen Vergleich vom 2. und 1. Follow-Up. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Referenzen aus unterschiedlichen Datenquellen stammen (1. Follow-Up: statistische Jahrbücher der DDR mit Berlin-Ost und im 2. Follow-Up vom statistischen Bundesamt ohne Berlin, da die Sterbeziffern getrennt nach Berlin-Ost und -West nicht abgerufen werden konnten.

Die SMR für Lungenkrebs beläuft sich für den Follow-Up-Zeitraum von 1970-1994 mit Referenzpopulation aus dem Jahre 1990 anteilig auf 35/52 (SMR 0.68 [0.49-0.94]) und von 1995-2001 mit Referenzpopulation aus dem Jahre 2001 auf anteilig SMR 0.75 (26/35) mit 95%-KI[0.51-1.10], die den Berechnungen im 1. Follow-Up ähnlich sind (Säverin et al. 1999: 38 beobachtetete Fälle mit SMR 0,78 [0,55-1,07]. Für alle Todesursachen errechnen sich die SMR 0.51(428/842) mit 95%-KI[0.46-0.56] respektive 0.83 (326/395) mit 95%-KI[0.74-0.92] (Säverin et al. 1999: 424 beobachtete Fälle, SMR 0,54 [0,49-0,59]) und für Herz-Kreislauf-Erkrankungen die SMR 0.50 (154/310) mit 95%KI[0.42-0.58] respektive 0.86 (133/155) mit 95%KI[0.72-1.02] (Säverin et al. 1999: 140 beobachtete Fälle, SMR 0,51[0,43-0,60]). Kleinere Differenzen zur Publikation von Säverin et al. 1998/1999 ergeben sich aus den Verbesserungen der Daten hinsichtlich Datumsangaben, Kodierung, unterschiedlichen Kohortenzusammensetzungen sowie Referenzdaten und zusätzlich erfasster Todesfälle, die im 1. Follow-Up-Zeitraum nicht gefunden wurden.

## Interner Vergleich

### 6.6 Mantel-Haenzel-Schätzung in der Subkohorte Tätigkeitsgruppen (Gewinnung versus Wartung)

In der MH-Schätzung (Tab. 6.6.1) wird die Mortalität in den beiden Tätigkeitsgruppen Gewinnung versus Wartung nach Alter adjustiert verglichen. Es zeigen sich leichte, nicht-signifikante Risikoerhöhungen für Lungenkrebs, bösartige Neubildungen, Krankheiten des Verdauungssystems sowie alle Todesursachen. Beim Vergleich zur Lungenkrebsmortalität werden 18 Fälle in der Gewinnung mit 15 Fällen in der Wartung verglichen. Das relative Risiko für Lungenkrebs ist im aktuellen Follow-Up deutlich niedriger als im 1. Follow-Up. Für bösartige Neubildungen insgesamt ergibt sich ein leichter Anstieg des Schätzers, während das RR für Herz-Kreislauf-Erkrankungen über beide Follow-Up-Zeiträume nahezu konstant niedrig bleibt.

Weitere Kovariaten als das Alter werden in diesen ersten explorativen Berechnungen für den internen Vergleich nicht berücksichtigt und machen die Untersuchung in komplexeren Modellbildungen erforderlich, wie nachfolgend illustriert wird.

Tab. 6.6.1 Mantel-Haenzel-Schätzung in der Subkohorte (Tätigkeitsgruppen Gewinnung versus Wartung). Diese Teilkohorte umfasst Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten.

	2. Follow-Up	1. Follow-Up
	RR <sub>MH</sub> (95%KI)	RR <sub>MH</sub> (95%KI)
alle Todesursachen	1.08 (0.88-1.31)	1.05 (0.79-1.38)
bösartige Neubildung	1.11 (0.78-1.60)	1.01 (0.61-1.66)
<b>Lungenkrebs</b>	<b>1.26 (0.63-2.51)</b>	<b>2.17 (0.79-5.99)</b>
Herz-Kreislaufkrankungen	0.93 (0.66-1.32)	0.94 (0.57-1.54)
Krankheit des Nervensystems/ psych. Störung	1.06 (0.21-5.38)	
Krankheit des Verdauungssystems	1.37 (0.70-2.66)	
Blasenkrebs	- ( 4 Fälle Wartung)	
Krankheit der Atmungsorgane	1.18 (0.41-3.36)	
Krankheit des Urogenitalsystems	- ( 1 Fall Wartung)	
Verletzung oder Vergiftung	1.06 (0.62-1.80)	

n und kumulative Dosis der Vergleichsgruppen in [mg/m<sup>3</sup>]\*J mit Mittelwert (Standardabweichung und Spannweite): 2. Follow-Up -> Gewinnung (n=1401): 4.30 (SD 1.06, 2.19-6.34) versus Wartung(n=1567): 2.14 (0.53, 1.08-3.74); 1. Follow-Up -> Gewinnung (n=1348), Wartung (n=1556)

## 6.7 Cox-Regression mit dichotomer Dosis (Alter als Zeitachse)

In dieses Cox-Modell (Proportional Hazards Model) werden die Kovariaten nach folgender Gleichung sukzessive aufgenommen:

$$\lambda_i[\text{age}] = \lambda_0[\text{age}] \exp[\beta_1 \times \text{dose} + \beta_2 \times \text{smoking} + \beta_3 \times \text{begin of exposure} + \beta_4 \times \text{time since hire}]$$

Um alle potentiellen Kovariaten, die nach der Beschreibung der Kohorte als Confounder wirken können, auf Multikollinearität zu prüfen, ist als erster explorativer Schritt in Tabelle 6.6.2.1 die Korrelationsmatrix zu sehen. Demnach ist die dichotomisierte Dosis und kontinuierliche Dosis mit keiner Kovariaten stark korreliert ( $\leq 0.8$ , Checkoway et al. 2004). Die Zeit seit Expositionsbeginn („Time since hire“/ TSH) ist mit der Kalenderzeit (Expositionsbeginn), der Expositionsdauer und der kontinuierlichen Dosis schon stärker assoziiert. Die Korrelation zur dichotomisierten Dosis ist nicht mehr ganz so hoch. Plausiblerweise korreliert das Geburtsjahr als weiterer Kalenderzeitparameter mit dem Alter bei Studieneintritt und –austritt und überschreitet die Grenze von 0.8. Aufgrund dessen wird die vergleichsweise unabhängiger Variable Expositionsbeginn als Kalenderzeit in das Modell aufgenommen. Wird das Geburtsjahr herangezogen, erhöhen sich die Effektschätzer etwas stärker als beim Expositionsbeginn. Die weitere Prüfung auf Multikollinearität erfolgt anhand der Veränderung der Standardfehler der Regressionskoeffizienten in multiplen Rechenmodellen. Diese Prüfung ist wichtig, um instabile Effektschätzer aufzuspüren, die besonders bei Interaktionen relevant werden können (Checkoway et al. 2004).

Tab. 6.7.1 Korrelationsmatrix Gesamtkohorte

Variablen	Dosis dichot.	Dosis kont.	TSH	R vs. NR	Miss. R vs. NR	Alter Eintritt	Alter Austritt	Exp.-beginn	Exp.-dauer
Dosis dichotom	1.00								
Dosis kontinuierlich	0.69	1.00							
Time since hire (TSH)	0.27	0.53	1.00						
Raucher (R) vs. Nichtraucher (NR)	0.03	0.08	-0.09	1.00					
Missing R vs. NR	-0.13	-0.23	0.00	-0.47	1.00				
Alter Studieneintritt	0.04	0.05	0.19	-0.25	0.37	1.00			
Alter Studienaustritt	0.17	0.30	0.64	-0.24	0.29	0.87	1.00		
Expositionsbeginn (Kalenderzeit)	-0.25	-0.51	-0.79	0.19	-0.23	-0.46	-0.75	1.00	
Expositionsdauer	0.40	0.79	0.64	0.08	-0.31	0.01	0.33	-0.60	1.00

Für die Adjustierung zum Rauchen wird das Rauchverhalten nach Aktendaten herangezogen, da – wie in der Deskription der Kohorte gezeigt wurde – mögliche Missklassifikationen homogener, also eher nicht-differentieller Natur sind als in der Mischvariable, die partiell mit Validierungsdaten aufgefüllt wurde.

Wie der Vergleich von „Complete case analysis“ ohne fehlende Werte zum Rauchen und die Analyse mit fehlenden Werten zeigt, sind die Abweichungen nicht so groß. Sie liegen in dem Bereich, der für arbeitsepidemiologische Studien aufgrund höherer Gleichverteilung von SES und Lebensstilfaktoren zu erwarten ist. Dieser Bereich wird von Checkoway et al. (2004) auf bis zu 1.5fache Veränderungen beziffert.

In der Modellierung wurde die  $X^2$ -Statistik zur Prüfung der Modellgüte herangezogen (Dupont 2004). Das „Model Fit“ („Goodness of Fit“) der Rechenmodelle wird durch Hinzunahme aller in Tab. 6.7.2 angeführten Kovariaten – bis auf die Kalenderzeit – signifikant verbessert.

Die Überprüfung der Proportional Hazards Assumption erfolgte mittels STPH-plots, in der die Überlebenswahrscheinlichkeit gegen die Zeit aufgetragen wird. Demnach wird die Proportional Hazards Assumption nicht verletzt, wenn die aufgetragenen Kurven der Vergleichsgruppen parallel verlaufen (Garrett 1997).

Tabelle 6.7.2 zeigt beispielhaft die Regressionskoeffizienten der Dosis-Wirkung bzw. die relativen Risiken für die Lungenkrebsmortalität unter den verschiedenen Modellierungen in der Gesamtkohorte. Demnach verändert sich der Standardfehler nicht wesentlich, so dass nicht von Multikollinearität ausgegangen werden kann (Checkoway et al. 2004).

Tab.6.7.2 Veränderung der Regressionskoeffizienten ( $\beta_i$ ) und ihrer Standardfehler ( $SE(\beta_i)$ ) unter Hinzunahme der verschiedenen Kovariaten in der Gesamtkohorte, Cox-Regression mit Alter als Zeitvariable, RR für Dosis  $\geq 4.9$  [ $mg/m^3$ ]\*J (dichotom)

Modell	Variablen	$\beta_i$	$SE(\beta_i)$	RR
1	Dosis+Alter	0.140	0.366	1.15 (0.56-2.36)
2	Dosis+Alter+Rauchen	0.250	0.381	1.28 (0.61-2.71)
3	Dosis+Alter+Kalenderzeit	0.152	0.368	1.16 (0.57-2.40)
4	Dosis+Alter+TSH	1.247	0.411	3.48 (1.56-7.78)
5	Dosis+Alter+Kalenderzeit+TSH	1.191	0.411	3.29 (1.47-7.37)
6	Dosis+Alter+Rauchen+Kalenderzeit	0.278	0.384	1.32 (0.62-2.80)
7	Dosis+Alter+Rauchen+TSH	1.047	0.413	2.85 (1.27-6.40)
8	Dosis+Alter+Rauchen+Kalenderzeit+TSH	0.929	0.413	2.53 (1.13-5.69)

TSH: Time since hire (Zeit seit Expositionsbeginn)

Tab. 6.7.3 Cox-Regression mit Alter als Zeitvariable (Gesamtkohorte und Subkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten). RR für Dosis  $\geq 4.9$  [mg/m<sup>3</sup>]\*J (dichotom)

## 2. Follow-Up

mit Vitalstatus unbekannt; neue Ausschlusskriterien für die Expositionsdaten

Todesursache Adjustierung	gesamte Kohorte N= 5862 PJ=152557			N=4673 PJ= 121611			Teilkohorte N= 3335 PJ=92577			N=2792 PJ=77929		
	Fälle	RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter+Rauchen	Fälle	RR (95%-KI) Alter+Rauchen (ohne Missings)	Fälle	RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter+Rauchen	Fälle	RR (95%-KI) Alter+Rauchen (ohne Missings)		
<b>Lungenkrebs</b>		<b>1.15 (0.56-2.36)</b>	<b>1.28 (0.61-2.71)</b>		1.12 (0.48-2.61)		<b>1.32 (0.60 - 2.93)</b>	<b>1.50 (0.66-3.43)</b>		<b>1.36 (0.52-3.60)</b>		
Kalenderzeit	61	1.16 (0.57-2.40)	1.32 (0.62- 2.8)	31	1.18 (0.50-2.78)	37	1.36 (0.61- 3.04)	1.59 (0.69-3.65)	20	1.52 (0.56- 4.10)		
TSH		<b>3.48 (1.56-7.78)</b>	2.85 (1.27-6.40)		2.52 (0.99-6.42)		<b>4.22 (1.67-10.61)</b>	3.56 (1.42-8.92)		4.02 (1.29-12.50)		
Kalenderzeit+TSH		3.29 (1.47-7.37)	2.53 (1.13-5.69)		2.28 (0.90-5.77)		4.08 (1.61-10.37)	3.30 (1.30-8.37)		3.68 (1.19-11.45)		
<b>Krebs allgemein</b>	230	<b>0.92 (0.62 - 1.36)</b>	<b>1.01 (0.68-1.52)</b>			136	<b>1.00 (0.65 - 1.56)</b>	<b>1.07 (0.68-1.68)</b>				
<b>alle Todesursachen</b>	754	<b>0.63 (0.49 - 0.82)</b>	<b>0.72 (0.55-0.94)</b>			427	<b>0.70 (0.52 - 0.93)</b>	<b>0.76 (0.57-1.01)</b>				

mit Vitalstatus unbekannt; alte Ausschlusskriterien für die Expositionsdaten (wie im 1. Follow-Up)

Todesursache Adjustierung	gesamte Kohorte N= 5646 PJ=144316			N=4438 PJ=114098			Teilkohorte N= 3301 PJ: 90200			N=2689 PJ=74190		
	Fälle	RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter+Rauchen	Fälle	RR (95%-KI) Alter+Rauchen (ohne Missings)	Fälle	RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter+Rauchen	Fälle	RR (95%-KI) Alter+Rauchen (ohne Missings)		
<b>Lungenkrebs</b>		<b>1.23 (0.61 - 2.46)</b>	<b>1.35 (0.65-2.80)</b>		1.22 (0.54-2.77)		<b>1.45 (0.67 - 3.13)</b>	<b>1.61 (0.72-3.57)</b>		1.55 (0.61- 3.96)		
Kalenderzeit	59	1.24 (0.62-2.50)	1.40 (0.67-2.88)	30	1.29 (0.56-2.98)	37	1.49 (0.68-3.24)	1.69 (0.75 -3.80)	20	1.73 (0.66-4.56)		
TSH		<b>4.33 (1.94-9.69)</b>	3.48 (1.55-7.79)		3.25 (1.27-8.34)		<b>5.38 (2.13-13.61)</b>	4.34 (1.74-10.92)		6.70 (2.04-22.08)		
Kalenderzeit+TSH		4.08 (1.82-9.13)	3.04 (1.35-6.81)		2.88 (1.14-7.31)		5.22 (2.04-13.36)	3.96 (1.56-10.04)		5.93 (1.80-19.50)		
<b>Krebs allgemein</b>	222	<b>0.91 (0.62 - 1.33)</b>	<b>1.00 (0.67-1.48)</b>			135	<b>1.03 (0.67 - 1.58)</b>	<b>1.11 (0.72-1.73)</b>				
<b>alle Todesursachen</b>	725	<b>0.64 (0.50 - 0.82)</b>	<b>0.73 (0.56-0.94)</b>			427	<b>0.71 (0.54 - 0.93)</b>	<b>0.77 (0.58-1.03)</b>				

## 1. Follow-Up\* \*\*

ohne Vitalstatus unbekannt

Todesursache Adjustierung	Fälle	RR (95%-KI) Alter	Fälle	RR (95%-KI) Alter
<b>Lungenkrebs</b>		<b>1.68 (0.49-5.8)*</b>		<b>2.70 (0.52-14.1)*</b>
TSH	38	<b>1.58 (0.36-6.87)**</b>	21	<b>3.63 (0.52-25.6)**</b>
Krebs allgemein	133	1.25 (0.65-2.4)*	75	1.44 ( 0.60-3.5)*
alle Todesursachen	424	1.09 (0.74-1.6)*	237	1.62 (0.99-2.7)*

TSH: Time since Hire (Zeit seit Expositionsbeginn) 1.Follow-Up: Daten nach Säverin et al (1999\*,1998\*\*); PJ: Personenjahre, n.m.: not mentioned

Tab. 6.7.4 Modell mit allen Kovariaten in der Gesamtkohorte (N=5862, Cox-Regression mit Alter als Zeitvariable); dargestellt sind die Regressionskoeffizienten und Hazard Ratio (RR) als Auszug der STATA-Berechnungen, RR für Dosis  $\geq 4.9$  [mg/m<sup>3</sup>]\*J (dichotom)

Vaiblen	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95 % Conf. Interval]	
Dosis $\geq 4.9$ [mg/m <sup>3</sup> ]*years, dichotom	0.93	0.41	2.25	0.02	0.12	1.74
Raucher (R) vs. Nichtraucher (NR)	2.34	0.73	3.19	0.00	0.91	3.78
Missing R vs. NR	0.97	0.77	1.25	0.21	-0.55	2.48
Expositionsbeginn (Kalenderzeit)	-0.11	0.07	- 1.66	0.10	-0.25	0.02
Time since hire (TSH)	-0.23	0.02	-12.02	0.00	-0.27	-0.19

Variablen	Haz. Ratio (RR)	Std. Err.	z	P> z	[95 % Conf. Interval]	
Dosis $\geq 4.9$ [mg/m <sup>3</sup> ]*years, dichotom	2.53	1.05	2.25	0.02	1.13	5.69
Raucher (R) vs. Nichtraucher (NR)	10.42	7.64	3.19	0.00	2.47	43.89
Missing R vs. NR	2.63	2.03	1.25	0.21	0.58	11.98
Expositionsbeginn (Kalenderzeit)	0.89	0.06	- 1.66	0.10	0.78	1.02
Time since hire (TSH)	0.79	0.02	-12.02	0.00	0.76	0.82

Tab. 6.7.3 zeigt in allen Berechnungen moderate, nicht-signifikante Risikoerhöhungen für die Lungenkrebssterblichkeit unter verschiedenen Kohortenzusammensetzungen, die verschiedene Szenarien des Umgangs mit Missings bezüglich Exposition und Raucherstatus sowie verschiedene Adjustierungen weiterer Kovariaten, die als Confounder wirksam werden können, widerspiegeln. So werden neben den Werten der nunmehr maßgeblichen Kohortenzusammensetzung mit den neuen Kriterien zum Ausschluss von Expositions-Missings auch die RR der Kohorte nach den alten Kriterien vorgestellt. Mit Kontrolle der Zeit seit Expositionsbeginn (TSH) steigen die Effektstärken deutlich an und werden signifikant.

Um die einzelnen Wirkrichtungen darzustellen, sind die Regressionskoeffizienten und RR in Tabelle 6.7.4 sehen. Demnach verlaufen die Koeffizienten der TSH und Dosis genau entgegengesetzt. Daraus lässt sich schließen, dass die Wirkung der Dosis auf die Lungenkrebssterblichkeit nicht auf ein Nachlassen der Eingangsselektion zurückzuführen ist bzw. das Nachlassen dieser Eingangsselektion nicht an dem Effekt der Dosis beteiligt ist. Dieser Befund fand sich auch im ersten Follow-Up (Säverin et al 1998), allerdings nur in der Subkohorte, während nunmehr in beiden Kohortenzusammensetzungen (Gesamt- und Subkohorte) die Wirkungen von Dosis und TSH entgegengesetzt verlaufen. Die Rauchkategorien „Raucher“ und „Missing“ zeigen – wie zu erwarten – deutliche Risikoerhöhungen für die Lungenkrebssterblichkeit im Vergleich zu den Nichtrauchern. Unter alleiniger Adjustierung von Dosis, Alter und Rauchen liegen diese RR bei 13.59 [3.24-56.97] respektive 11.38 [2.67-48.47]. Die signifikante Erniedrigung für alle Todesursachen weist auf Healthy-Worker-Phänomene innerhalb der Kohorte hin (Tab. 6.7.3). In der Stratifizierung nach TSH

(Tab.6.7.5, Abb. 6.7.1) sieht man zunächst den steilen Anstieg der Mortalität, der dann abflacht. Zwischen 11-30 Jahren zeigen sich hohe, signifikante RR für Lungenkrebs (Tab.6.7.5, Abb. 6.7.2). Unter Adjustierung von Rauchen wird der vorübergehende steile Anstieg für Lungenkrebs extremer.

Tab. 6.7.5 RR mit 95%KI für die **Gesamtmortalität (rot)** und **Lungenkrebs (blau)** mit kontinuierlicher Dosis stratifiziert nach Jahren des Follow-Up, alteradjustiert (Gesamtkohorte)

Jahre des Follow-Up							
<6	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	>30	Total (0-31.2)
n=14	n=54	n=438	n=785	n=1001	n=953	n=2617	N=5862
14 Fälle	51 Fälle	92 Fälle	164 Fälle	176 Fälle	222 Fälle	35 Fälle	754 Todesfälle
0.32 (0.03-3.14)	1.13 (0.72-1.78)	2.00 (1.61-2.50)	1.87 (1.64-2.14)	1.75 (1.54-2.00)	1.49 (1.33-1.66)	1.54 (1.16-2.03)	0.87 (0.82-0.92)* 1.67 (1.56-1.78)**
0 Fälle	2 Fälle	6 Fälle	15 Fälle	20 Fälle	14 Fälle	4 Fälle	61 Lungenkrebstote
-	8.94 (0.30-269.71)	2.59 (1.07-6.29)	2.26 (1.39-3.65)	2.16 (1.45-3.22)	1.62 (1.08-2.43)	2.05 (0.85-4.96)	1.00 (0.83-1.21)* 1.92 (1.52-2.42)**

\*Alter adjustiert, \*\*Alter + TSH adjustiert, KI: Konfidenzintervall; TSH: Time since hire; n.a.: not applicable

Abb. 6.7.1 RR der Gesamtmortalität über die Länge des Follow-Up (TSH)

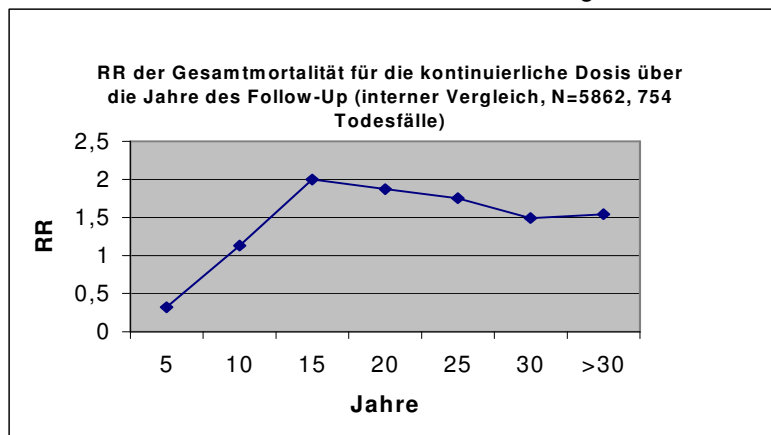
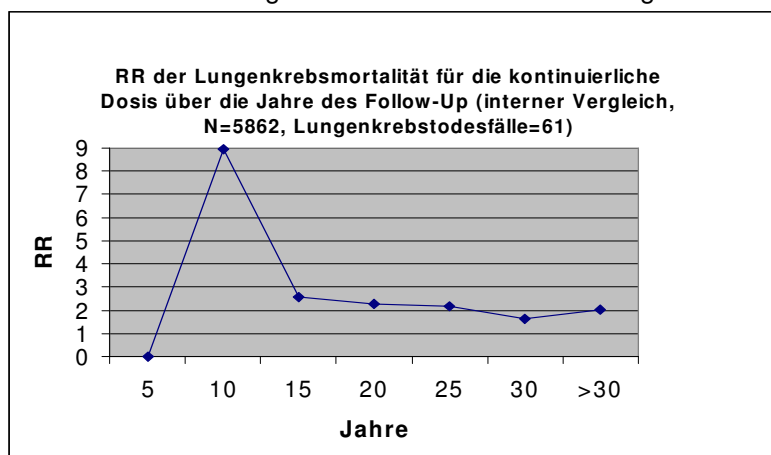


Abb. 6.7.2 RR der Lungenkrebsmortalität über die Länge des Follow-Up (TSH)



Die Überlebenskurven für die beiden Dosiskategorien (Gesamtkohorte, Abb. 6.7.3) zeigen unter Adjustierung von Alter, Rauchen und TSH parallele Verläufe und signa-

lisieren damit, dass die „Proportional Hazard Assumption“ nicht verletzt wird („hazard function proportional over time“). Unter Adjustierung von Alter und Rauchen ohne TSH (Abb. 6.7.4) kreuzen sich die Datenfelder an einer Stelle, während sie bei Hinzunahme des Expositionsbeginns wieder parallel sind. Ähnlich verhält es sich in der Subkohorte.

Abb 6.7.3 Überlebenskurven für die beiden Dosiskategorien unter Adjustierung von Alter, Rauchen und TSH (Gesamtkohorte)

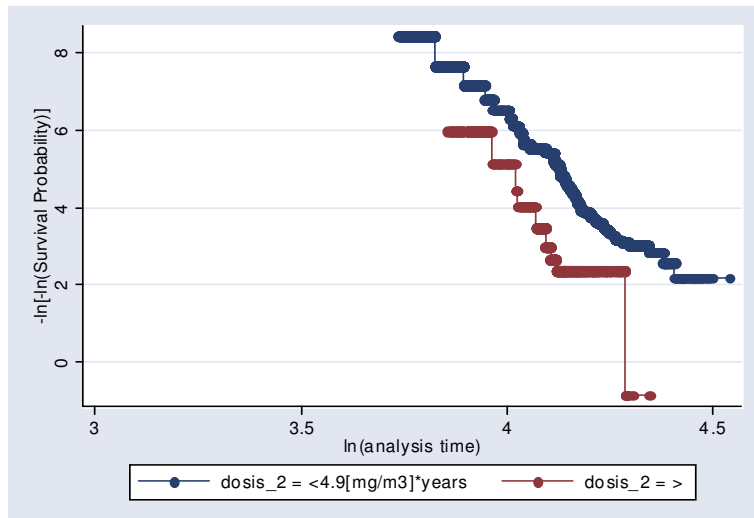
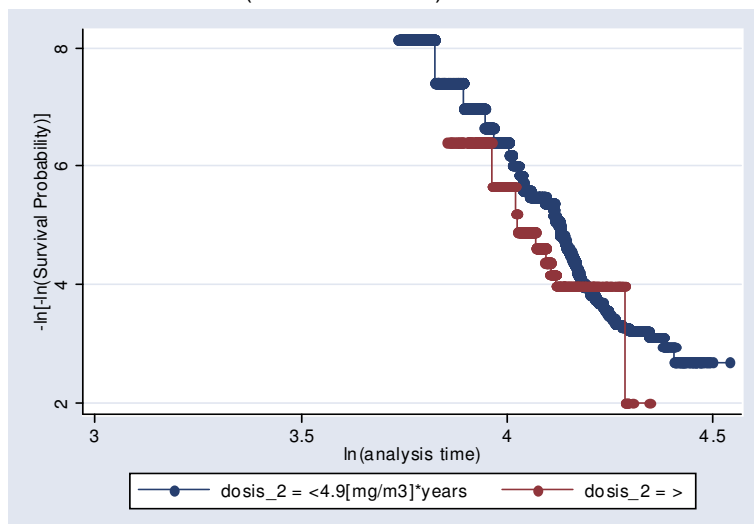


Abb. 6.7.4 Überlebenskurven für die beiden Dosiskategorien unter Adjustierung von Alter und Rauchen ohne TSH (Gesamtkohorte)



Wird die Variable Dosis kontinuierlich in das Modell eingeführt, so liegt das RR für Lungenkrebs in der Gesamtkohorte bei RR 1.00 mit 95%KI[0.83-1.21] nach Alter adjustiert, bei 1.05[0.86-1.29] nach Alter und Rauchen und bei 1.07[0.87-1.31] nach Alter, Rauchen und Kalenderzeit adjustiert. Bei zusätzlicher Kontrolle der



Länge des Follow-Up (TSH) ist wiederum eine sprunghafte Erhöhung von RR 1.74 (1.36-2.23) zu beobachten und von RR 1.80[1.42-2.29] ohne Kalenderzeit. Ähnlich verhält es sich in der Subkohorte mit den Werten 1.03 mit 95%KI[0.79-1.34], 1.06 [0.81-1.40], 1.08 [0.82-1.42] respektive 1.73 [1.25-2.39] und 1.75 [1.28-2.40]. Die beiden letztgenannten RR sind adjustiert nach Alter, Rauchen, TSH, mit und ohne Kalenderzeit.

## 6.8 Cox-Regression mit dichotomer Dosis (Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitachse)

In diesem Cox-Modell wird die Zeit seit Expositionsbeginn (TSH) als Zeitvariable in das Modell eingeführt und das relative Risiko ist damit unabhängig von der TSH. Alle Kovariaten werden sukzessive in das Modell aufgenommen:

$$\lambda_i[\text{time}] = \lambda_0[\text{time}] \exp[\beta_1 \times \text{dose} + \beta_2 \times \text{age} + \beta_3 \times \text{smoking} + \beta_4 \times \text{begin of exposure}]$$

In diesen Berechnungen nach dem Cox-Proportional-Hazards-Modell wird die Zeit seit Expositionsbeginn (TSH) anstatt des Alters sehr genau modelliert. Dies ist unter dem Aspekt, dass Alter einen besonders starken Confounder darstellt, ein Nachteil, ist aber im Hinblick auf den vorher gezeigten starken Einfluss von TSH sinnvoll, um die Sensitivität der Ergebnisse zu prüfen (Tab. 6.8.1). Alter wird hier selbstverständlich mit in das Modell aufgenommen, wird aber als Kovariate nicht so genau modelliert wie als Zeitvariable in den vorangegangenen Modellen (Checkoway et al. 2004). Die Effektschätzer fallen für Lungenkrebs insgesamt höher aus. Die Kalenderzeit vermag auch hier die Anpassung der Modelle nicht verbessern.

Tab. 6.8.1 Ergebnisse der **Cox-Regression (mit Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitvariable)** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten. RR für D  $\geq$ 4.9 [ mg/m<sup>3</sup>]\*J (**dichotom**).

**2. Follow-Up**

mit Vitalstatus  
unbekannt; neue  
Aus-schlusskriterien  
für die  
Expositionsdaten

Todesursache Adjustierung	gesamte Kohorte N= 5862 PJ=152557				Teilkohorte N= 4673 PJ= 121611				Teilkohorte N= 3335 PJ=92577			
	Fälle	RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter+Rauchen	Fälle	RR (95%-KI) Alter+Rauchen (ohne Missings)	Fälle	RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter+Rauchen	Fälle	RR (95%-KI) Alter+Rauchen (ohne Missings)		
<b>Lungenkrebs</b>												
Kalenderzeit	61	<b>1.37 (0.65 - 2.88)</b>	<b>1.43 (0.67-3.03)</b>	31	1.21 (0.52-2.86)	37	<b>1.67 (0.73-3.85)</b>	<b>1.75 (0.75-4.07)</b>	20	1.49 (0.56-3.95)		
		1.32 (0.63-2.80)	1.37 (0.64-2.95)		1.28 (0.54-3.07)		1.68 (0.72-3.92)	1.78 (0.75-4.24)		1.65 (0.60-4.50)		
<b>Krebs allgemein</b>	230	<b>0.95 (0.63 - 1.41)</b>	<b>1.03 (0.68-1.54)</b>			136	<b>1.06 (0.68 - 1.65)</b>	<b>1.11 (0.71-1.75)</b>				
<b>alle Todesursachen</b>	754	<b>0.62 (0.48 - 0.81)</b>	<b>0.70 (0.54-0.92)</b>			427	<b>0.70 (0.52 - 0.93)</b>	<b>0.75 (0.56-1.01)</b>				
mit Vitalstatus unbekannt; alte Aus- schlusskriterien für die Expositionsdaten (wie im 1. Follow-Up)												
	gesamte Kohorte N= 5646 PJ=144316				Teilkohorte N= 4438 PJ=114098				Teilkohorte N= 3301 PJ: 90200			
	Fälle			Fälle		Fälle			Fälle			
<b>Lungenkrebs</b>												
Kalenderzeit	59	<b>1.46 (0.71 - 3.01)</b>	<b>1.49 (0.72-3.11)</b>	30	1.35 (0.59-3.11)	37	<b>1.76 (0.78 - 3.96)</b>	<b>1.79 (0.79-4.06)</b>	20	1.74 (0.67-4.54)		
		1.40 (0.67-2.93)	1.42 (0.67-3.02)		1.42 (0.61-3.33)		1.74 (0.76-4.00)	1.79 (0.77-4.17)		1.92 (0.71-5.18)		
<b>Krebs allgemein</b>	222	<b>0.93 (0.63 - 1.37)</b>	<b>1.00 (0.67-1.50)</b>			135	<b>1.06 (0.68 - 1.64)</b>	<b>1.12 (0.72-1.75)</b>				
<b>alle Todesursachen</b>	725	<b>0.63 (0.49 - 0.81)</b>	<b>1.01 (0.67-1.52)</b>			427	<b>0.70 (0.53 - 0.93)</b>	<b>0.76 (0.57-1.01)</b>				

TSH: Time since Hire (Zeit seit Expositionsbeginn); PJ: Personenjahre, n.m.: not mentioned, RR: relative Risiken, KI: Konfidenzintervall

## 6.9. Dosis-Wirkungs-Beziehung: Cox-Regression mit Perzentilen

Um die Dosis-Wirkungsbeziehung genauer zu untersuchen, wurden noch zusätzliche Berechnungen mit der Kategorisierung der Dosis nach Perzentilen durchgeführt (Tab. 6.9.1). Dies war im 1. Follow-Up aufgrund der geringen Zellenbesetzung nicht sinnvoll und ist nunmehr durch die deutlich höhere Anzahl an Lungenkrebsfällen möglich.

Es zeigen sich nicht-signifikante positive Dosis-Wirkungsbeziehungen, insbesondere in den Terzilen-Berechnungen mit den Subkohorten, welche die genaueste Expositionscharakterisierung haben. Demnach wird ein Zusammenhang zwischen DME und Lungenkrebsmortalität umso wahrscheinlicher. Für alle Todesursachen ist eine Abnahme der Sterblichkeit über die Terzilen zu verzeichnen. Der Expositionsbeginn hat nur geringen Einfluss auf die Effektschätzer, so dass auf eine gesonderte Darstellung verzichtet wird. Die Modellanpassung wird durch die Kalenderzeit auch nicht verbessert.

Die Quintilen-Berechnungen weisen v.a. in der Gesamtkohorte (Tab 6.9.1) Schwankungen der Dosis-Wirkungsbeziehung auf, die schon bei kumulativen Expositionen zwischen 2.7 und 3.9 [mg/m<sup>3</sup>]\*Jahren eine signifikante Erhöhung über die Risikoverdopplung hinaus zeigt, dann abflacht, um schließlich ab 3.9 [mg/m<sup>3</sup>]\*Jahren abermals, allerdings schwächer anzusteigen. Damit flacht der Risiko-Anstieg insgesamt ab, was sich in den Analysen mit Quartilen und Sechstilen ebenfalls bestätigt. Die Sechstilen zeigen erste deutliche Anstiege mit altersadjustiertem RR von 1.6 [0.7-3.8] bei kumulativer Exposition zwischen 2.4 und 3.0 [mg/m<sup>3</sup>]\*Jahren, die danach abflachen und dann noch einmal auf ein ähnliches relatives Risiko von 1.6 [0.6-4.2] ab 4.3 [mg/m<sup>3</sup>]\*Jahren ansteigen. Diese nach Alter und zusätzlich Rauchen adjustierten höchsten Anstiege der Sechstilenberechnung liegen bei RR 1.8 [0.8-4.2] und 1.9 [0.7-5.0]. Die Subkohorte zeigt bei der Analyse mit Dosis-Sechstilen einen kontinuierlichen leichten Anstieg bis RR 1.2 [0.4-3.2], welcher ab der Dosis 4.9 [mg/m<sup>3</sup>]\*Jahren wieder abfällt und abflacht. Bei dieser Analyse in der Subkohorte mit so vielen Dosis-Kategorien muss allerdings die sehr kleine Zellenbesetzung bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Tab. 6.9.1 Ergebnisse der **Cox-Regression mit Dosis-Perzentilen (mit Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitvariable/ Rauchen aus Akten)** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten.

## 2. Follow-Up

mit Vitalstatus unbekannt; neue Ausschlusskriterien für die Expositionsdaten		gesamte Kohorte N= 5862 Personenjahre: 152557			Teilkohorte N= 3335 Personenjahre: 92577			
Todesursachen	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
Referenzkategorie		<1.800	1.0	1.0		<2.400	1.0	1.0
Lungenkrebs	61	3.019	1.69 (0.86 - 3.32)	1.81 (0.92-3.58)	37	3.413	1.13 (0.49 - 2.61)	1.15 (0.49-2.68)
		>3.019	1.51 (0.71 - 3.18)	1.59 (0.75-3.40)		>3.413	1.32 (0.57 - 3.05)	1.27 (0.54-2.98)
Krebs allgemein	230	3.019	1.08 (0.77 - 1.51)	1.21 (0.86-1.70)	136	3.413	0.80 (0.52 - 1.22)	0.83 (0.54-1.27)
		>3.019	0.96 (0.67 - 1.37)	1.09 (0.75-1.57)		>3.413	0.77 (0.50 - 1.19)	0.80 (0.51-1.24)
alle Todesursachen	754	3.019	0.74 (0.62 - 0.88)	0.85 (0.71-1.02)	427	3.413	0.69 (0.55 - 0.87)	0.74 (0.58-0.94)
		>3.019	0.60 (0.50 - 0.73)	0.71 (0.58-0.86)		>3.413	0.66 (0.51 - 0.84)	0.70 (0.55-0.90)
Todesursachen	Fälle	Quintile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Quintile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
Referenzkategorie		<1.294	1.0	1.0		<1.920	1.0	1.0
Lungenkrebs	61	2.040	1.08 (0.44-2.64)	1.13 (0.46-2.75)	37	2.520	1.16 (0.44-3.07)	1.28 (0.47-3.47)
		2.731	2.24 (0.92-5.43)	2.47 (1.02-6.02)		3.060	0.56 (0.15-2.15)	0.59 (0.15-2.26)
		3.900	1.39 (0.51-3.78)	1.50 (0.56-4.04)		4.631	1.05 (0.37-2.94)	1.01 (0.36-2.81)
		>3.900	2.04 (0.79-5.28)	2.28 (0.87-5.97)		>4.631	1.56 (0.54-4.47)	1.68 (0.57-4.98)
mit Vitalstatus unbekannt; alte Ausschlusskriterien für die Expositionsdaten (wie im 1. Follow-Up)		gesamte Kohorte N= 5646 Personenjahre: 144316			Teilkohorte N= 3301 Personenjahre: 90200			
Todesursachen	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
		<1.800	1.0	1.0		<2.400	1.0	1.0
Lungenkrebs	59	3.019	1.69 (0.85 - 3.33)	1.79 (0.90-3.54)	37	3.306	1.35 (0.59 - 3.11)	1.36 (0.59-3.15)
		>3.019	1.54 (0.73 - 3.25)	1.59 (0.75-3.38)		>3.306	1.50 (0.64 - 3.54)	1.45 (0.61-3.43)
Krebs allgemein	222	3.019	0.87 (0.62 - 1.22)	0.95 (0.67-1.34)	135	3.306	0.68 (0.44 - 1.04)	0.71 (0.46-1.09)
		>3.019	0.82 (0.57 - 1.16)	0.91 (0.63-1.30)		>3.306	0.72 (0.47 - 1.10)	0.75 (0.48-1.15)
alle Todesursachen	725	3.019	0.70 (0.58 - 0.84)	0.80 (0.66-0.96)	427	3.306	0.72 (0.57 - 0.92)	0.78 (0.61-0.98)
		>3.019	0.57 (0.47 - 0.69)	0.67 (0.55-0.82)		>3.306	0.68 (0.53 - 0.87)	0.72 (0.56-0.93)

\*altersadjustiert; \*\* nach Alter und Rauchen adjustiert D: kumulative TC-Feinstaubexposition; RR: relatives Risiko; KI: 95%-Konfidenzintervalle

## 6.10 Poisson-Regression

Wie in der nachfolgenden Formel zu sehen ist, werden die vorab angeführten Kovariablen auch in das Poisson-Modell zur Berechnung der Inzidenzraten eingeführt. Die Kalenderzeit wurde aus Effizienzgründen weggelassen, da sie auch in den Cox-Modellen keinen wesentlichen Einfluss hatte.

$$\log[\lambda/\lambda_0] = \alpha + \beta_1 \times \text{dose} + \beta_2 \times \text{age} + \beta_3 \times \text{smoking} + \beta_4 \times \text{time since hire}$$

Wie aus Tabelle 6.10.1 zu ersehen ist, zeigen die Poisson Regressionen ähnliche Ergebnisse wie die Cox-Regressionen. Die Personenzzeit ist aufgrund der Rundung ungenauer, während sie in der Cox-Regression datumsgenau eingeht. Ein weiterer Vorteil der Cox-Regression mit dem Alter als Zeitvariable ist die Unabhängigkeit vom Alter, was zudem einen Parameter weniger in den Modellen erforderlich macht. Dies ist in einem ohnehin nicht so stabilen Modell bei seltenen Erkrankungen, d.h. nur 61 Lungenkrebsfällen in dieser Kohorte, von Vorteil. Zudem wird in diesem Cox-Modell das Alter als besonders starker Confounder am genauesten einbezogen. Nachteil und zugleich Vorteil der Poisson-Regression ist die Kategorien-Bildung für alle Kovariaten. In der Cox-Regression kann man kontinuierliche Variablen aufnehmen, die nur einen zusätzlichen Modellparameter bedeuten, und damit das Modell stabiler halten. Nachteil ist die Annahme eines linearen Zusammenhangs, der nicht unbedingt gegeben sein muss. Im Poisson-Modell müssen immer mindestens 2 Kategorien und damit mindestens eine Verdopplung der Parameter pro Kovariable berücksichtigt werden.

Die Effektschätzung nach den Poisson-Modellen war für die Lungenkrebsmortalität im 1. Follow-Up in der Subkohorte höher. Die Länge des Follow-Up (Time since hire) ist nach Terzilen kategorisiert. Bei Kategorisierung der TSH mit dem Median fallen die Effektstärken für Hochexponierte hinsichtlich ihrer Lungenkrebssterblichkeit noch stärker aus. Es finden sich ähnliche moderate, nicht-signifikante Risikoerhöhungen wie in den Cox-Modellen, wobei die zusätzliche Modellierung mit TSH eine starke signifikante Risikoerhöhung mit sich bringt.

Tab. 6.10.1 Ergebnisse der **Poisson-Regression** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten, RR für Dosis  $\geq 4.9$  [mg/m<sup>3</sup>]\*J (**dichotom**)

**2. Follow-Up**

mit Vitalstatus unbekannt;  
neue Ausschlusskriterien  
für die Expositionsdaten

Todesursache Adjustierung	Fälle	gesamte Kohorte N= 5862 Personen Personenjahre=151574		Fälle	Teilkohorte N= 3335 Personen Personenjahre= 92015	
		RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter+Rauchen		RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter+Rauchen
Lungenkrebs	61	<b>1.13 (0.55 - 2.31)</b>	<b>1.30 (0.62-2.74)</b>	37	<b>1.28 (0.58 - 2.82)</b>	<b>1.50 (0.66-3.41)</b>
TSH		2.91 (1.32-6.39)	2.62 (1.18-5.86)		2.91 (1.21-6.99)	2.92 (1.19-7.18)
Krebs allgemein	230	<b>0.91 (0.61 - 1.35)</b>	<b>1.05 (0.70-1.57)</b>	136	<b>0.99 (0.64 - 1.53)</b>	<b>1.09 (0.70-1.70)</b>
alle Todesursachen	754	<b>0.63 (0.49 - 0.81)</b>	<b>0.75 (0.57-0.97)</b>	427	<b>0.69 (0.52 -0.92)</b>	<b>0.78 (0.58-1.04)</b>
mit Vitalstatus unbekannt; alte Ausschlusskriterien für die Expositionsdaten (wie im 1. Follow-Up)		gesamte Kohorte N= 5646 Personen Personenjahre=143383		Teilkohorte N= 3301 Personen Personenjahre=89653		
Lungenkrebs	59	<b>1.20 (0.60 - 2.40)</b>	<b>1.38 (0.67-2.83)</b>	37	<b>1.41 (0.66 - 3.01)</b>	<b>1.61 (0.73-3.55)</b>
TSH		3.62 (1.64-7.97)	3.27 (1.46-7.33)		3.75 (1.55-9.04)	3.67 (1.48-9.08)
Krebs allgemein	222	<b>0.90 (0.61 - 1.32)</b>	<b>1.03 (0.70-1.54)</b>	135	<b>1.01 (0.66 - 1.54)</b>	<b>1.13 (0.73-1.75)</b>
alle Todesursachen	725	<b>0.64 (0.50 - .82)</b>	<b>0.76 (0.59-0.99)</b>	427	<b>0.70 (0.53 - .92)</b>	<b>0.79 (0.60-1.05)</b>

**1. Follow-Up**

ohne Vitalstatus  
unbekannt

Todesursache Adjustierung	Fälle	gesamte Kohorte N=5536 Personen Personenjahre:109900		Fälle	Teilkohorte N=3258 Personen Personenjahre: n.m.	
		RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter		RR (95%-KI) Alter	RR (95%-KI) Alter
Lungenkrebs	38	<b>1.16 (0.38 - 3.5)</b>		21	<b>1.89 (0.46 - 11.9)</b>	
Krebs allgemein	133	<b>1.38 (0.83 - 2.2)</b>		75	<b>1.65 (0.82 - 4.4)</b>	
alle Todesursachen	424	<b>1.05 (0.82 - 1.4)</b>		237	<b>1.39 (0.92 - 2.3)</b>	

RR: relatives Risiko; KI: 95%-Konfidenzintervalle, TSH Time since hire, n.m.: not mentioned

## 6.11 Cox- und Poisson-Regression mit korrigierter Rauchvariable

Die folgenden Seiten zeigen die vorab durchgeführten Berechnungen mit der alternativen Mischvariable zum Rauchen (Tab. 6.11.1-6.11.6), wobei die Aktendaten durch Validierungsdaten – so weit vorhanden – partiell aufgefüllt wurden. Wie in der Deskription der Kohorte zu ersehen ist, korrelierte nur die Missing-Kategorie mit der Exposition, so dass die Interpretation der Ergebnisse schwierig ist.

Um zu illustrieren, wie sich Alter, Dosis-Terzilen und die Rauchkategorien hinsichtlich der Inzidenzraten verteilen, werden entsprechende Graphiken (Abb. 6.11.1-6.11.6) vorangestellt.

Abb .6.11.1 Raucherstatus und Dosis-Terzil, Mortalitätsraten für Lungenkrebs (Gesamtkohorte N=5862)

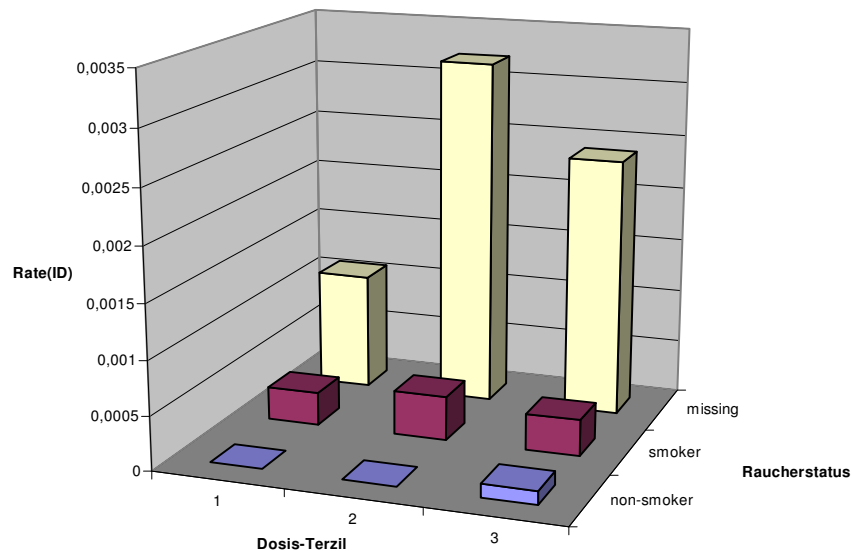


Abb. 6.11.2 Alter und Raucherstatus, Mortalitätsraten für Lungenkrebs (Gesamtkohorte N=5862)

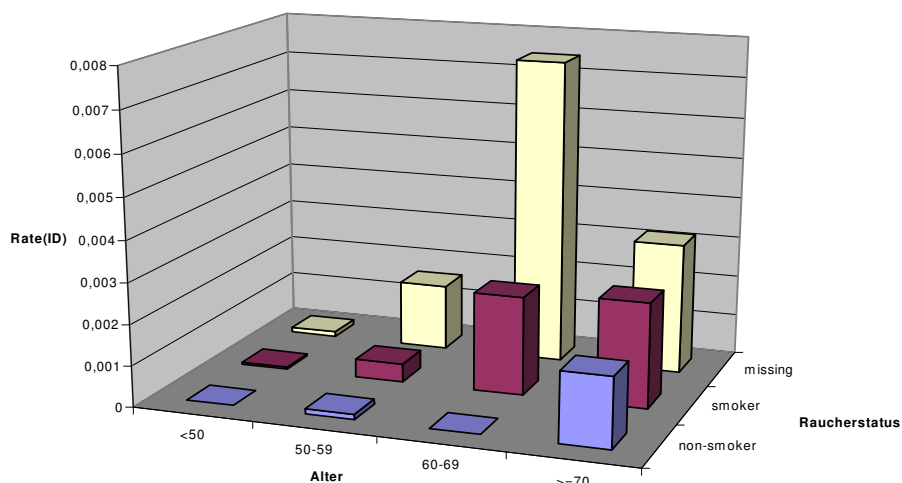




Abb. 6.11.3 Alter und Dosis-Terzil, Mortalitätsraten für Lungenkrebs (Gesamtkohorte N=5862)

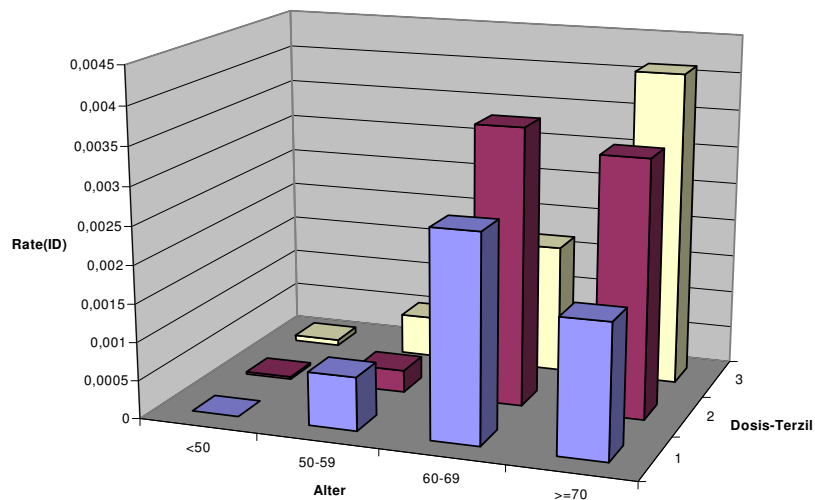


Abb. 6.11.4 Raucherstatus und Dosis-Terzil, Mortalitätsraten für Krebs insgesamt (Gesamtkohorte N=5862)

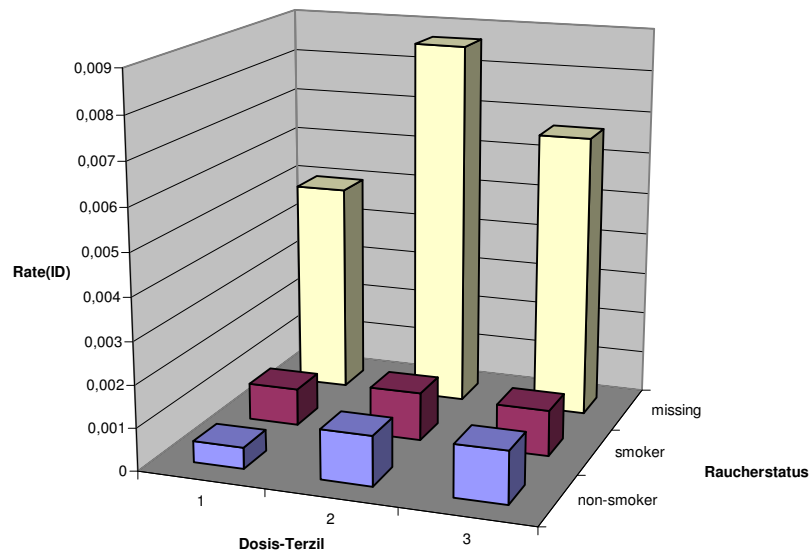


Abb. 6.11.5 Alter und Raucherstatus, Mortalitätsraten für Krebs insgesamt (Gesamtkohorte N=5862)

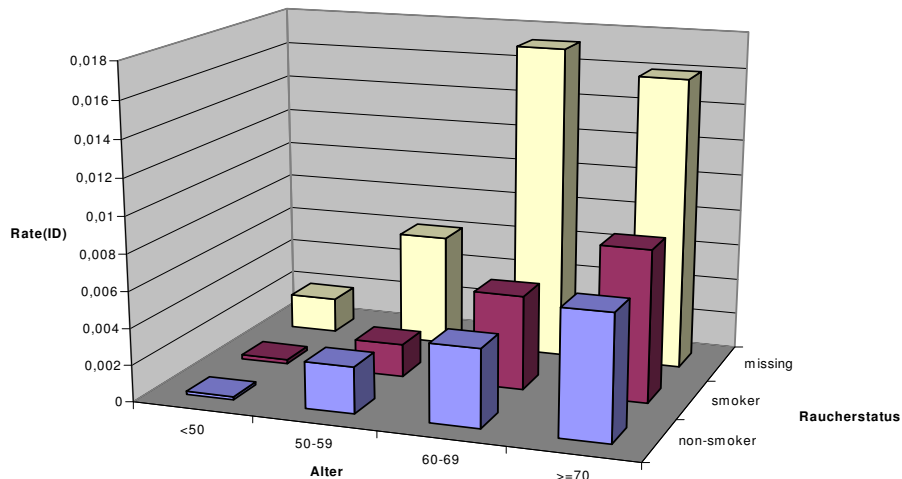
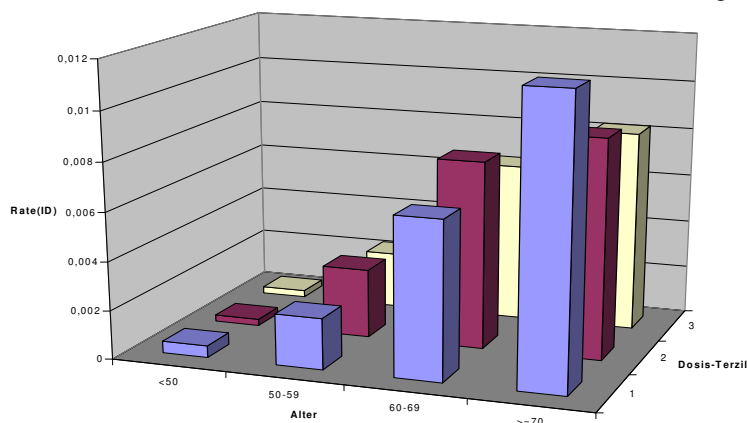


Abb. 6.11.6 Alter und Dosis-Terzil, Mortalitätsraten für Krebs insgesamt (Gesamtkohorte N=5862)



In den Abbildungen 6.11.1-6 zeigt sich der hohe Anteil fehlender Werte zum Rauchen unter den Verstorbenen und – wie zu erwarten – ein starker Altersgang der Mortalität. Dieser Befund zeigt sich für Lungenkrebs im speziellen (Abb.6.11.1-3) wie auch für Krebs insgesamt (Abb. 6.11.4-6). Es finden sich besonders bei den älteren Personen über 60 Jahre viele fehlende Werte zum Rauchen. Dies ist plausibel mit der Erklärung im vorangegangenen Abschnitt zur Beschreibung der Kohorte, dass erst ab 1982 der Raucherstatus erfasst wurde, so dass ältere Teilnehmer eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, dass ihr Rauchverhalten in den Akten nicht festgehalten wurde.

Tab. 6.11.1 Ergebnisse der **Cox-Regression (mit Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitvariable/ (Misschvariable Rauchen)** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten. RR für Dosis  $\geq 4.9$  [mg/m<sup>3</sup>]\*J (**dichotom**)

	gesamte Kohorte N= 5862 Personen			Teilkohorte N= 3335 Personen		
	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
Lungenkrebs	61	1.37 (0.65 - 2.88)	1.74 (0.81 - 3.72)	37	1.67 (0.73 - 3.85)	2.15 (0.90 - 5.09)
Krebs allgemein	230	0.95 (0.63 - 1.41)	1.20 (0.79 - 1.80)	136	1.06 (0.68 - 1.65)	1.26 (0.80 - 1.99)
alle Todesursachen	754	0.62 (0.48 - 0.81)	0.82 (0.63 - 1.07)	427	0.70 (0.52 - 0.93)	0.87 (0.65 - 1.17)
mit Vitalstatus unbekannt; alte Ausschlusskriterien für die Expositionsdaten (wie im 1. Follow-Up)						
	gesamte Kohorte N= 5646 Personen			Teilkohorte N= 3301 Personen		
Lungenkrebs	59	1.46 (0.71 - 3.01)	1.83 (0.87 - 3.85)	37	1.76 (0.78 - 3.96)	2.13 (0.92 - 4.93)
Krebs allgemein	222	0.93 (0.63 - 1.37)	1.17 (0.79 - 1.75)	135	1.06 (0.68 - 1.64)	1.28 (0.81 - 1.20)
alle Todesursachen	725	0.63 (0.49 - 0.81)	0.82 (0.64 - 1.07)	427	0.70 (0.53 - 0.93)	0.87 (0.66 - 1.16)

\*altersadjustiert; \*\* nach Alter und Rauchen adjustiert; RR: relatives Risiko; KI: 95%-Konfidenzintervalle

Tab. 6.11.2. Ergebnisse der **Cox-Regression (mit Alter als Zeitvariable/ Misschvariable Rauchen)** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert waren und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten. RR für Dosis  $\geq 4.9$  [mg/m<sup>3</sup>]\*J (**dichotom**)

## 2. Follow-Up

mit Vitalstatus unbekannt;  
neue Ausschlusskriterien  
für die Expositionsdaten

	gesamte Kohorte N= 5862 Personen			Teilkohorte N= 3335 Personen		
	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
Lungenkrebs	61	<b>1.15 (0.56 - 2.36)</b>	<b>1.70 (0.80 - 3.61)</b>	37	<b>1.32 (0.60 - 2.93)</b>	<b>2.03 (0.87 - 4.75)</b>
TSH adjustiert	61	<b>3.48 (1.56-7.78)</b>	<b>3.23 (1.45 - 7.19)</b>		<b>4.22 (1.67-10.61)</b>	<b>3.97 (1.60-9.88)</b>
Krebs allgemein	230	<b>0.92 (0.62 - 1.36)</b>	<b>1.25 (0.83 - 1.88)</b>	136	<b>1.00 (0.65 - 1.56)</b>	<b>1.30 (0.82 - 2.04)</b>
alle Todesursachen	754	<b>0.63 (0.49 - 0.82)</b>	<b>0.89 (0.68 - 1.16)</b>	427	<b>0.70 (0.52 - 0.93)</b>	<b>0.94 (0.70 - 1.26)</b>

mit Vitalstatus unbekannt;  
alte Ausschlusskriterien  
für die Expositionsdaten  
(wie im 1. Follow-Up)

	gesamte Kohorte N= 5646 Personen			Teilkohorte N= 3301 Personen		
	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
Lungenkrebs	59	<b>1.23 (0.61 - 2.46)</b>	<b>1.82 (0.87 - 3.80)</b>	37	<b>1.45 (0.67 - 3.13)</b>	<b>2.08 (0.92 - 4.71)</b>
TSH adjustiert	59	<b>4.33 (1.94-9.69)</b>	<b>3.91 (1.76 - 8.67)</b>	37	<b>5.38 (2.13-13.61)</b>	<b>4.85 (1.96 - 11.99)</b>
Krebs allgemein	222	<b>0.91 (0.62 - 1.33)</b>	<b>1.24 (0.83 - 1.86)</b>	135	<b>1.03 (0.67 - 1.58)</b>	<b>1.35 (0.86 - 2.12)</b>
alle Todesursachen	725	<b>0.64 (0.50 - 0.82)</b>	<b>0.91 (0.70 - 1.17)</b>	427	<b>0.71 (0.54 - 0.93)</b>	<b>0.96 (0.72 - 1.28)</b>

## 1. Follow-Up

ohne Vitalstatus  
unbekannt

	gesamte Kohorte N=5536 Personen		Teilkohorte N=3258 Personen	
	Fälle	RR (95%-KI)*	Fälle	RR (95%-KI)*
Lungenkrebs	38	1.68 (0.49 – 5.8)	21	2.70 (0.52 – 14.1)
TSH adjustiert	38	1.58 (0.36 – 6.87)	21	3.63 (0.52 – 25.6)
Krebs allgemein	133	1.25 (0.65 – 2.4)	75	1.44 (0.60 – 3.5)
alle Todesursachen	424	1.09 (0.74 – 1.6)	237	1.62 (0.99 – 2.7)

\*altersadjustiert; \*\* nach Alter und Rauchen adjustiert RR: relatives Risiko; KI: 95%-Konfidenzintervalle ; TSH: Time since hire

Tab. 6.11.3. Ergebnisse der **Poisson-Regression (Misschvariable Rauchen)** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten. RR für Dosis  $\geq 4.9$  [ $\text{mg}/\text{m}^3$ ]\*J (**dichotom**)

## 2. Follow-Up

mit Vitalstatus unbekannt;  
neue Ausschlusskriterien  
für die Expositionsdaten

	gesamte Kohorte N= 5862 Personen Personenjahre=151574			Teilkohorte N= 3335 Personen Personenjahre= 92015		
	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
Lungenkrebs	61	1.13 (0.55 - 2.31)	1.69 (0.80 - 3.60)	37	1.28 (0.58 - 2.82)	1.92 (0.83 - 4.46)
Krebs allgemein	230	0.91 (0.61 - 1.35)	1.26 (0.84 - 1.89)	136	0.99 (0.64 - 1.53)	1.27 (0.80 - 1.99)
alle Todesursachen	754	0.63 (0.49 - 0.81)	0.91 (0.69 - 1.18)	427	0.69 (0.52 - 0.92)	0.94 (0.70 - 1.26)

	gesamte Kohorte N= 5646 Personen Personenjahre=143383			Teilkohorte N= 3301 Personen Personenjahre=89653		
	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
Lungenkrebs	59	1.20 (0.60 - 2.40)	1.82 (0.88 - 3.79)	37	1.41 (0.66 - 3.01)	2.02 (0.90 - 4.54)
Krebs allgemein	222	0.90 (0.61 - 1.32)	1.26 (0.84 - 1.88)	135	1.01 (0.66 - 1.54)	1.33 (0.85 - 2.07)
alle Todesursachen	725	0.64 (0.50 - .82)	0.93 (0.72 - 1.20)	427	0.70 (0.53 - .92)	0.96 (0.72 - 1.28)

## 1. Follow-Up

ohne Vitalstatus  
unbekannt

	gesamte Kohorte N=5536 Personen		Teilkohorte N=3258 Personen	
	Fälle	RR (95%-KI)*	Fälle	RR (95%-KI)*
Lungenkrebs	38	1.16 (0.38 – 3.5)	21	1.89 (0.46 – 11.9)
Krebs allgemein	133	1.38 (0.83 – 2.2)	75	1.65 (0.82 – 4.4)
alle Todesursachen	424	1.05 (0.82 – 1.4)	237	1.39 (0.92 – 2.3)

\*altersadjustiert; \*\* nach Alter und Rauchen adjustiert; RR: relatives Risiko; KI: 95%-Konfidenzintervalle

Tab. 6.11.4 Ergebnisse der **Cox-Regression mit Terzilen (mit Alter als Zeitvariable/ Misschvariable Rauchen)** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten.

## 2. Follow-Up

mit Vitalstatus  
unbekannt; neue  
Ausschlusskriterien für  
die Expositionsdaten

	gesamte Kohorte N= 5862 Personenjahre: 152557				Teilkohorte N= 3335 Personenjahre: 92577			
	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
		<1.800	<b>1.00 (Referenz)</b>		<2.400		<b>1.00 (Referenz)</b>	
Lungenkrebs	61	3.019	<b>1.24 (0.66 - 2.35)</b>	<b>2.04 (1.05 - 3.98)</b>	37	3.413	<b>0.89 (0.40 - 2.02)</b>	<b>1.21 (0.53 - 2.75)</b>
		>3.019	<b>1.03 (0.53 - 2.03)</b>	<b>1.98 (0.95 - 4.11)</b>		>3.413	<b>1.01 (0.45 - 2.25)</b>	<b>1.59 (0.68 - 3.70)</b>
Krebs allgemein	230	3.019	<b>1.03 (0.74 - 1.43)</b>	<b>1.60 (1.13 - 2.26)</b>	136	3.413	<b>0.74 (0.49 - 1.12)</b>	<b>0.91 (0.60 - 1.39)</b>
		>3.019	<b>0.91 (0.64 - 1.28)</b>	<b>1.58 (1.09 - 2.30)</b>		>3.413	<b>0.73 (0.48 - 1.11)</b>	<b>0.98 (0.63 - 1.52)</b>
alle Todesursachen	754	3.019	<b>0.77 (0.65 - 0.92)</b>	<b>1.19 (0.99 - 1.43)</b>	427	3.413	<b>0.70 (0.55 - 0.88)</b>	<b>0.88 (0.69 - 1.11)</b>
		>3.019	<b>0.64 (0.53 - 0.77)</b>	<b>1.11 (0.91 - 1.36)</b>		>3.413	<b>0.66 (0.52 - 0.84)</b>	<b>0.94 (0.74 - 1.21)</b>

mit Vitalstatus  
unbekannt; alte  
Ausschlusskriterien für  
die Expositionsdaten  
(wie im 1. Follow-Up)

	gesamte Kohorte N= 5646 Personenjahre: 144316				Teilkohorte N= 3301 Personenjahre: 90200			
	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
		<1.800	<b>1.00 (Referenz)</b>		<2.400		<b>1.00 (Referenz)</b>	
Lungenkrebs	59	3.019	<b>1.29 (0.67 - 2.47)</b>	<b>1.89 (0.97 - 3.68)</b>	37	3.306	<b>1.10 (0.49 - 2.49)</b>	<b>1.32 (0.58 - 2.99)</b>
		>3.019	<b>1.09 (0.55 - 2.16)</b>	<b>1.96 (0.94 - 4.09)</b>		>3.306	<b>1.19 (0.53 - 2.71)</b>	<b>1.77 (0.75 - 4.20)</b>
Krebs allgemein	222	3.019	<b>0.85 (0.61 - 1.18)</b>	<b>1.18 (0.84 - 1.65)</b>	135	3.306	<b>0.65 (0.43 - 0.99)</b>	<b>0.76 (0.50 - 1.16)</b>
		>3.019	<b>0.80 (0.57 - 1.12)</b>	<b>1.30 (0.90 - 1.87)</b>		>3.306	<b>0.70 (0.46 - 1.07)</b>	<b>0.96 (0.62 - 1.48)</b>
alle Todesursachen	725	3.019	<b>0.73 (0.61 - 0.88)</b>	<b>1.02 (0.85 - 1.22)</b>	427	3.306	<b>0.72 (0.58 - 0.91)</b>	<b>0.85 (0.68 - 1.07)</b>
		>3.019	<b>0.61 (0.50 - 0.74)</b>	<b>1.00 (0.82 - 1.23)</b>		>3.306	<b>0.69 (0.54 - 0.88)</b>	<b>0.99 (0.77 - 1.27)</b>

\*altersadjustiert; \*\* nach Alter und Rauchen adjustiert; RR: relatives Risiko; KI: 95%-Konfidenzintervalle

Tab. 6.11.5 Ergebnisse der **Cox-Regression mit Terzilen (mit Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitvariable/ Misschvariable Rauchen)** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten.

## 2. Follow-Up

mit Vitalstatus unbekannt;  
neue Ausschlusskriterien  
für die Expositionsdaten

	gesamte Kohorte N= 5862 Personenjahre: 152557				Teilkohorte N= 3335 Personenjahre: 92577			
	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
		<1.800	<b>1.00 (Referenz)</b>			<2.400	<b>1.00 (Referenz)</b>	
Lungenkrebs	61	3.019	<b>1.69 (0.86 - 3.32)</b>	<b>2.25 (1.14 - 4.42)</b>	37	3.413	<b>1.13 (0.49 - 2.61)</b>	<b>1.26 (0.55 - 2.91)</b>
		>3.019	<b>1.51 (0.71 - 3.18)</b>	<b>2.19 (1.03 - 4.69)</b>		>3.413	<b>1.32 (0.57 - 3.05)</b>	<b>1.69 (0.71 - 4.04)</b>
Krebs allgemein	230	3.019	<b>1.08 (0.77 - 1.51)</b>	<b>1.54 (1.09 - 2.17)</b>	136	3.413	<b>0.80 (0.52 - 1.22)</b>	<b>0.88 (0.58 - 1.35)</b>
		>3.019	<b>0.96 (0.67 - 1.37)</b>	<b>1.46 (1.01 - 2.11)</b>		>3.413	<b>0.77 (0.50 - 1.19)</b>	<b>0.93 (0.60 - 1.45)</b>
alle Todesursachen	754	3.019	<b>0.74 (0.62 - 0.88)</b>	<b>1.07 (0.89 - 1.29)</b>	427	3.413	<b>0.69 (0.54 - 0.87)</b>	<b>0.79 (0.64 - 1.00)</b>
		>3.019	<b>0.60 (0.50 - 0.73)</b>	<b>0.95 (0.77 - 1.16)</b>		>3.413	<b>0.66 (0.52 - 0.84)</b>	<b>0.83 (0.64 - 1.06)</b>

	gesamte Kohorte N= 5646 Personen Personenjahre: 144316				Teilkohorte N= 3301 Personen Personenjahre: 90200			
	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
		<1.800	<b>1.00 (Referenz)</b>			<2.400	<b>1.00 (Referenz)</b>	
Lungenkrebs	59	3.019	<b>1.69 (0.85 - 3.33)</b>	<b>2.01 (1.02 - 3.94)</b>	37	3.306	<b>1.35 (0.59 - 3.11)</b>	<b>1.35 (0.59 - 3.07)</b>
		>3.019	<b>1.54 (0.73 - 3.25)</b>	<b>2.08 (0.98 - 4.43)</b>		>3.306	<b>1.50 (0.64 - 3.54)</b>	<b>1.83 (0.76 - 4.41)</b>
Krebs allgemein	222	3.019	<b>0.87 (0.62 - 1.22)</b>	<b>1.12 (0.80 - 1.57)</b>	135	3.306	<b>0.68 (0.44 - 1.04)</b>	<b>0.73 (0.48 - 1.11)</b>
		>3.019	<b>0.82 (0.57 - 1.16)</b>	<b>1.18 (0.82 - 1.71)</b>		>3.306	<b>0.72 (0.47 - 1.10)</b>	<b>0.89 (0.57 - 1.38)</b>
alle Todesursachen	725	3.019	<b>0.70 (0.58 - 0.84)</b>	<b>0.92 (0.77 - 1.11)</b>	427	3.306	<b>0.72 (0.57 - 0.92)</b>	<b>0.79 (0.62 - 0.99)</b>
		>3.019	<b>0.57 (0.47 - 0.69)</b>	<b>0.86 (0.70 - 1.05)</b>		>3.306	<b>0.68 (0.53 - 0.87)</b>	<b>0.88 (0.68 - 1.13)</b>

\*altersadjustiert; \*\* nach Alter und Rauchen adjustiert; RR: relatives Risiko; KI: 95%-Konfidenzintervalle

Tab.6.11.6 Ergebnisse der **Poisson-Regression mit Terzilen (Mischvariable Rauchen)** für die gesamte Kohorte sowie für eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten.

## 2. Follow-Up

mit Vitalstatus unbekannt;  
neue Ausschlusskriterien  
für die Expositionsdaten

	gesamte Kohorte N= 5862 Personenjahre= 151574				Teilkohorte N= 3335 Personenjahre= 92015			
	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
		<1.800	<b>1.00 (Referenz)</b>			<2.400	<b>1.00 (Referenz)</b>	
Lungenkrebs	61	3.019	<b>1.23 (0.65 - 2.30)</b>	<b>2.02 (1.04 - 3.91)</b>	37	3.413	<b>0.88 (0.39 - 1.97)</b>	<b>1.19 (0.52 - 2.71)</b>
		>3.019	<b>1.00 (0.51 - 1.94)</b>	<b>1.93 (0.94 - 3.98)</b>		>3.413	<b>0.98 (0.44 - 2.16)</b>	<b>1.53 (0.66 - 3.55)</b>
Krebs allgemein	230	3.019	<b>1.00 (0.73 - 1.38)</b>	<b>1.55 (1.11 - 2.18)</b>	136	3.413	<b>0.76 (0.50 - 1.14)</b>	<b>0.93 (0.61 - 1.40)</b>
		>3.019	<b>0.87 (0.63 - 1.22)</b>	<b>1.53 (1.06 - 2.19)</b>		>3.413	<b>0.72 (0.48 - 1.10)</b>	<b>0.96 (0.62 - 1.48)</b>
alle Todesursachen	754	3.019	<b>0.75 (0.63 - 0.89)</b>	<b>1.16 (0.97 - 1.39)</b>	427	3.413	<b>0.70 (0.55 - 0.88)</b>	<b>0.88 (0.70 - 1.12)</b>
		>3.019	<b>0.62 (0.52 - 0.74)</b>	<b>1.09 (0.89 - 1.33)</b>		>3.413	<b>0.66 (0.52 - 0.84)</b>	<b>0.93 (0.73 - 1.19)</b>

	gesamte Kohorte N= 5646 Personenjahre= 143383				Teilkohorte N= 3301 Personenjahre= 89653			
	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**	Fälle	Terzile	RR (95%-KI)*	RR (95%-KI)**
		<1.800	<b>1.00 (Referenz)</b>			<2.400	<b>1.00 (Referenz)</b>	
Lungenkrebs	59	3.019	<b>1.28 (0.67 - 2.43)</b>	<b>1.88 (0.97 - 3.64)</b>	37	3.306	<b>1.10 (0.49 - 2.48)</b>	<b>1.37 (0.60 - 3.09)</b>
		>3.019	<b>1.06 (0.54 - 2.09)</b>	<b>1.95 (0.94 - 4.02)</b>		>3.306	<b>1.17 (0.52 - 2.65)</b>	<b>1.79 (0.76 - 4.23)</b>
Krebs allgemein	222	3.019	<b>0.83 (0.60 - 1.15)</b>	<b>1.16 (0.83 - 1.63)</b>	135	3.306	<b>0.66 (0.44 - 1.00)</b>	<b>0.79 (0.52 - 1.19)</b>
		>3.019	<b>0.78 (0.56 - 1.09)</b>	<b>1.28 (0.90 - 1.83)</b>		>3.306	<b>0.70 (0.46 - 1.06)</b>	<b>0.95 (0.62 - 1.47)</b>
alle Todesursachen	725	3.019	<b>0.72 (0.60 - 0.85)</b>	<b>1.00 (0.84 - 1.20)</b>	427	3.306	<b>0.73 (0.58 - 0.92)</b>	<b>0.88 (0.70 - 1.10)</b>
		>3.019	<b>0.60 (0.50 - 0.72)</b>	<b>1.00 (0.82 - 1.22)</b>		>3.306	<b>0.68 (0.54 - 0.87)</b>	<b>0.99 (0.77 - 1.27)</b>

\*altersadjustiert; \*\* nach Alter und Rauchen adjustiert; RR: relatives Risiko; KI: 95%-Konfidenzintervalle

Im Vergleich zu den Berechnungen der vorangehenden Abschnitte sind die Risikoschätzer bei Adjustierung mit der korrigierten Mischvariable zum Rauchen höher. Die Analysen mit Terzilen zeigen in beiden Cox-Modellen und der Poisson-Regression unter Adjustierung von Alter und Rauchen eine signifikante Risikoverdopplung für die Lungenkrebssterblichkeit in der Gesamtkohorte, wobei sich eine nicht-signifikante

Dosis-Wirkungsbeziehung in der Subkohorte abzeichnet. Für die Krebsmortalität insgesamt fallen moderate, signifikante Risikoerhöhungen in der Gesamtkohorte auf. Diese auffälligen Befunde sind blau hervorgehoben.

## **6.12 Interaktionen (DME und Rauchen)**

Um zu prüfen, ob mögliche Effektmodifikationen wirksam werden können, sind die verschiedenen Merkmalskombinationen des Raucherstatus mit der dichotomen Expositionskategorie und deren Wirkung auf die Lungenkrebsmortalität stratifiziert dargestellt. Dazu werden beide Rauchvariablen (Rauchen nach Akten, Mischvariable Rauchen nach Akten aufgefüllt mit Validierungsdaten) herangezogen. Die Darstellung erfolgt jeweils mit und ohne Missings sowie mit und ohne Altersadjustierung. Die RR wurden anhand der Cox-Regression mit Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitvariable unter Berücksichtigung einer neugebildeten kategorialen Variable, welche die verschiedenen Merkmalsausprägungen kombiniert, ermittelt. Als Referenz gilt jeweils die Kombination Nichtraucher in Verbindung mit niedriger Dosis. Dieses Vorgehen entspricht Sarraci und Boffetta (1994), Checkoway et al. (2004), Gordis (2004) und Seidler et al. (2004).

Den Ergebnissen der kombinierten Variable (Tab 6.12.1) zufolge erscheint die gemeinsame Wirkung von Deselemissionen und Rauchen additiv bzw. annähernd additiv zu sein, soweit die Missings nicht involviert sind (Sarraci et Boffetta 1994). Der Rauchereffekt zeigt sich so stark, dass der Deseleffekt kaum mehr nachweisbar ist. In Bezug auf die fehlenden Rauchangaben gehen die RR insbesondere unter Einbeziehung der korrigierten Mischvariable deutlich über die Additivität hinaus, was auf multiplikative bzw. annähernd multiplikative Interaktionen und damit Synergismen schließen lässt - soweit die kleine Zellbesetzung der letzten Kategorie diesbezügliche Aussagen zulässt.

Die Effektmodifikation der Missing-Kategorie mit der Exposition wäre zumindest eine statistische Erklärung für die z.T. sprunghaften Veränderungen der relativen Risiken unter Einbeziehung der Mischvariable. Inhaltlich ist dieser Auswirkung begriffsimmanent schwerer beizukommen, da die Werte fehlen. Deshalb war die Analyse mit beiden Variablen (Akten- und Mischvariable) so wichtig, um die Bedeutung des Einflusses



ses der Mischvariable eingrenzen zu können. Wie zu erwarten, ist die Wirkung von DME im Vergleich zum Rauchen hinsichtlich der Lungenkrebssterblichkeit in allen Berechnungen deutlich geringer, was die Notwendigkeit einer sorgfältigen Prüfung des Einflusses des Rauchens in dieser Studie unterstreicht.

Tab. 6.12.1 Prüfung auf Interaktion: Gesamtkohorte mit und ohne fehlende Werte zum Rauchen; Rauchangaben aus den Akten und Rauchen aus Akten mit Validierungsdaten korrigiert (Mischvariable); mit und ohne Alteradjustierung

		<b>Rauchen aus Akten</b>		<b>Rauchen aus Akten und Validierung</b>
		<b>RR (95%KI)</b>		<b>RR (95%KI)</b>
<b>ohne fehlende Werte</b>		<b>N=4673</b>		<b>N=5231</b>
	<b>n</b>		<b>n</b>	
Nichtraucher/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	1643	1.00 (Referenz)	1340	1.00 (Referenz)
Raucher/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	2357	19.50 (2.63-144.47)	3183	11.47 (1.56- 84.45)
Nichtraucher/ D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	314	3.46 (0.22- 55.32)	221	3.81 (0.24- 60.99)
Raucher/D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	359	18.88 (2.27-156.89)	487	12.30 (1.51-100.02)
<b>adjustiert nach Alter</b>				
Nichtraucher/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	1643	1.00 (Referenz)	1340	1.00 (Referenz)
Raucher/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	2357	21.48 (2.90-159.03)	3183	10.92 (1.48- 80.37)
Nichtraucher/ D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	314	4.41 (0.27- 70.76)	221	4.98 (0.31- 80.22)
Raucher/D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	359	23.23 (2.78-193.97)	487	15.24 (1.86-124.89)
<b>mit fehlenden Werten</b>		<b>N=5862</b>		<b>N=5862</b>
	<b>n</b>		<b>n</b>	
Nichtraucher/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	1643	1.00 (Referenz)	1340	1.00 (Referenz)
Raucher/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	2357	18.62 (2.51-137.90)	3183	11.40 ( 1.55- 83.91)
Rauchen fehlt/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	1148	40.05 (5.45-294.36)	625	65.86 ( 8.91- 486.99)
Nichtraucher/D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	314	3.72 (0.23- 59.43)	221	4.14 ( 0.26- 66.20)
Raucher/D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	359	20.14 (2.42-167.32)	487	13.32 ( 1.64- 108.35)
Rauchen fehlt/D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	41	57.75 (5.23-637.11)	6	171.90 (10.75-2749.11)
<b>adjustiert nach Alter</b>				
Nichtraucher/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	1643	1.00 (Referenz)	1340	1.00 (Referenz)
Raucher/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	2357	21.09 (2.85-156.21)	3183	10.97 ( 1.49- 80.72)
Rauchen fehlt/D<4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	1148	13.07 (1.71- 99.55)	625	32.90 ( 4.36- 248.10)
Nichtraucher/D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	314	4.21 (0.26- 67.35)	221	5.09 ( 0.32- 81.67)
Raucher/D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	359	22.25 (2.68-185.05)	487	15.58( 1.91- 127.07)
Rauchen fehlt/D>=4.9 J*[ mg/m <sup>3</sup> ]	41	43.93 (3.98-484.63)	6	240.71 (15.00-3863.23)

RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

## 7. Diskussion

Inhalt	Seite
Einführung	203
7.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	204
7.2 Vorzüge und Grenzen der Studie anhand der Frage von Selektion, Information und Confounding	205
7.3 Ist die Dosis das richtige Maß?	209
7.4 Healthy-Worker-Phänomene: Selektion oder Confounding?	210
7.4.1 HWE und ihre Bedeutung in Bezug auf die Lungenkrebsmortalität	210
7.4.2 „Time-since-hire“-Effekte	213
7.4.3 Time since hire und Beschäftigungsstatus im Hinblick auf Survivoreffekte	216
7.4.4 SMR-Analysen und die Bedeutung des externen und internen Vergleichs	218
7.4.5 Late-entry-Bias	219
7.5 Power und Zufallseffekte	219
7.6 Hill-Kriterien	222
7.7 Schlussfolgerungen und Ausblick für die Public-Health-Praxis	223
7.8 Theoretische und interdisziplinäre Einbettung im Public-Health-Kontext und die Frage der Public-Health-Identität	226

„Eine Hauptursache der Armut in den Wissenschaften ist meist eingebildeter Reichtum. Es ist nicht ihr Ziel, der unendlichen Weisheit die Tür zu öffnen, sondern eine Grenze zu setzen dem unendlichen Irrtum.“ (Bertolt Brecht, 1943)

## Einführung

Zunächst erfolgt eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse, um dann ihre Interpretation in Hinblick auf mögliche Verzerrungsquellen und ihre Public-Health(PH)-Relevanz vorzunehmen. Dies impliziert entsprechende Forschungsaufgaben für die Zukunft. Dabei stehen zunächst methodische Aspekte im Vordergrund, um die Stabilität der Befunde zu prüfen. Der unmittelbare Bezug zu inhaltlichen Aspekten wird jeweils hergestellt. Nachdem die Stärke der Evidenz geprüft wurde, können entsprechende Maßnahmen gefolgert werden, so dass abschließend die Diskussion der PH-Perspektive im Vordergrund steht, die bis zur Frage der Public-Health-Identität epidemiologischer Forschung reicht. In der Diskussion folgt somit eine dezidierte Qualitätsbewertung dieser Studie auf der Grundlage internationaler Bewertungsinstrumente (CASP, NHS Appraisal Tools 2007) wie im Forschungsstand anhand der bisherigen Literatur demonstriert wurde, um die Dissertation dann als ganzes in den übergeordneten Public Health Kontext zu stellen.

Es werden die Vorzüge und Grenzen dieser Studie systematisch anhand der Verzerrungsquellen durch Selektion, Information (Missklassifikation), Confounding und Zufall sowie der Hill-Kriterien geprüft, um ihrer ätiologischen Aussagekraft und damit der Kernfrage zur Verursachungswahrscheinlichkeit von DME und Lungenkrebsmortalität näher zu kommen (Neumeyer-Gromen et al. 2006a). Dazu werden methodische und inhaltliche Aspekte strukturiert zusammengeführt, da noch so komplexe Methoden nur sinnvoll sind, wenn sie mit Inhalten gefüllt werden, was an einen tragenden Gedanken des Theoriekapitels anknüpft. Demnach liegt das Ziel wissenschaftlicher Arbeit nicht im *Messen* mit all seinen Raffinessen – dies ist nur ein Werkzeug –, sondern im *Verstehen* (Pearce 2004). Letzteres erfordert die Einbettung der Inhalte in einen theoretischen Überbau, der durch angemessene Methodik getestet wird. Um die inhaltliche Beantwortung der zentralen Studienfrage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Dieselruß und Lungenkrebssterblichkeit

zu *verstehen*, ist eine ausführliche theoretisch-methodisch fundierte Diskussion der empirischen Befunde zu führen. Erst die Zusammenführung von Theorie, Methode und Inhalt gibt dem großen Aufwand empirischer Untersuchungen Sinn, um entsprechende wiederum inhaltlich tendierte Public-Health-Maßnahmen ableiten zu können. Dabei sind diese Maßnahmen umso besser zu begründen, je strenger der empirische Befund und seine Stabilität auf methodische Eventualitäten in theoretischer und datenanalytischer Weise geprüft wurde. Wissenschaftstheoretisch stehen bei der Diskussion empirischer Arbeiten der Epidemiologie wie dieser naturgemäß die Ebene der Kriterien zur Prüfung der ätiologischen Aussagekraft im Mittelpunkt des Interesses (Neumeyer-Gromen et al. 2006a). Demgegenüber ist die Ebene der Theorien zum Krankheitsauftreten, die Ebene der Modellbildungen zur Kausalitätsdefinition und zum Ablauf der Krankheitsprozesse wie auch die Ethik im Theoriekapitel detailliert bearbeitet worden.

## 7.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen neue Evidenz für humankanzerogene Wirkungen durch DME, da sie konsistent in allen Berechnungen des maßgeblichen internen Vergleichs Risikoerhöhungen zeigen. Dieser Befund ist mit der zentralen Eingangshypothese kompatibel. Dabei ist es bedeutend, dass Dieselmotoremissionen nicht nur eine berufliche Exposition, sondern eine alltägliche Exposition in der allgemeinen Umwelt darstellen.

Die SMR-Analyse zeigt signifikante Defizite in der Gesamtsterblichkeit dieser Kohorte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (SMR 0.67 [0.63-0.72]), was auf starke Healthy-Worker-Phänomene schließen lässt. Diese „Untersterblichkeit“ erstreckt sich auch auf die Lungenkrebsmortalität (SMR 0.73 [0.57-0.93]), wobei 61 Todesfälle an Lungenkrebs zu verzeichnen sind. Im internen Vergleich zeigen sich in allen Berechnungen überwiegend moderate Risikoerhöhungen für die Lungenkrebssterblichkeit, die bei dichotomer Exposition bis zu 1.5 [0.7-3.1] in der Gesamtkohorte und 1.8 [0.8-4.0] in der Subkohorte reichen. Diese RR wurden für eine dichotome Exposition mit mindestens 20jähriger Tätigkeit in der höchsten Expositions-kategorie „Gewinnung“ ( $\geq 4.9 \text{ [mg/m}^3\text{]}\cdot\text{Jahre}$ ) gegen diejenige mit weniger Exposition berechnet. Die Analyse mit Dosis-Terzilen bestätigt diese Befunde durch

eine nicht-signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung in der Subkohorte mit genauester Expositionscharakterisierung.

Die Quintilenberechnungen im internen Vergleich zeigen bereits ab einer kumulativen Exposition (CE) von 2.7 [mg/m<sup>3</sup>]\*Jahre grenzwertig signifikante Risikoerhöhungen über die Risikoverdopplung hinaus (RR 2.47 [1.02-6.02]), so dass der im 1. Follow-Up gewählte und aus Vergleichbarkeitsgründen u.a. auch im 2. Follow-Up eingesetzte Cut-Point von 4.9 [mg/m<sup>3</sup>]\*Jahre zur Unterschätzung der DME-Wirkung führen kann. Vermutlich liegt der wahre Wert zwischen moderater Erhöhung und Risikoverdopplung.

Die stratifizierte Auswertung nach Länge des Follow-Up (Time since hire: TSH) mit kontinuierlicher Dosis zeigt in der Zeitspanne von 10-30 Jahren für die Hälfte der Kohorte signifikante, hohe RR für Lungenkrebs, die nach steilem Anstieg abflachen. Dieses Abflachungsphänomen zeigt sich noch deutlicher bei der Gesamtmortalität.

## **7.2 Vorzüge und Grenzen der Studie anhand der Frage von Selektion, Information und Confounding**

Aufgrund der nahezu vollständigen Mortalitätserfassung und Kohortenrekrutierung von über 98% ist von Selektionsverzerrungen nicht auszugehen. Missklassifikationen in Bezug auf das Outcome sind unwahrscheinlich, da ein standardisiertes Verfahren zur Todesursachenkodierung eingesetzt wurde. Demnach sind alle Totenscheine vom Thüringer Landesamt für Statistik nach ICD 9 bzw.10 signiert worden. Dieses Landesamt hält wie alle statistischen Landesämter in der Bundesrepublik dazu eigens geschultes Personal vor. Diese Kodiererinnen und Kodierer unterliegen regelmäßigen Qualitätsprüfungen, um nach möglichst gleichen Standards für alle Regionen die Todesursachenstatistik in Deutschland valide zu füllen. Es ist zu berücksichtigen, dass im 1. Follow-Up kein standardisiertes Vorgehen gewählt wurde, und Lungenkrebs als Todesursache immer angenommen wurde, sobald diese Erkrankung irgendwo auf der Todesursachenbescheinigung auftauchte. Insofern sind gewisse Differenzen bei der Kodierung vorhanden, welche die Vergleichbarkeit der Analyse-Ergebnisse vom 1. und 2. Follow-Up zuweilen einschränken.

Ein Informationsbias durch mögliche Missklassifikation der Exposition ist zwar grundsätzlich nie komplett auszuschließen, erscheint aber eher unwahrscheinlich bzw. al-

lenfalls gering ausgeprägt. Wie im Forschungsstand herausgearbeitet, ist die Erfassung der Exposition anhand personenbezogener Feinstaubmessungen außergewöhnlich genau (EPA 2002, Neumeyer-Gromen et al. 2006b) und ein besonderer Vorzug der Studie. Die Validierung durch nachträgliche ausführliche Interviews in den Zeiträumen 1995-1997 und 1999-2001 weist auf eine gute Qualität der Expositionserfassung hin, während die Rauchangaben auf eine Unterschätzung schließen lassen. Es muss dabei allerdings bedacht werden, dass nur für die Hälfte der Kohorte (n=3087) Validierungsdaten vorhanden sind. Diese Daten entsprechen auch keiner Zufallsstichprobe und können deshalb nicht als repräsentativ für die Kohorte erachtet werden. Mit diesen Befragungen war ursprünglich eine prospektive Weiterführung der Studie angedacht, die aus finanziellen Gründen nicht zu Ende gebracht werden konnte. Dennoch geben diese Daten keinen Hinweis auf schwerwiegende Missklassifikationen. Es zeichnet sich aber ab, dass in der 2. Welle, in der die jüngeren, nach 1950 geborenen Kohortenteilnehmer befragt wurden, Unterschätzungen auftreten können, da sie nach Schließung der Gruben noch woanders tätig und exponiert waren. Dies hat auf die Expositionserfassung allerdings bis 2001 keinen gravierenden Effekt, so dass die gute Gesamtqualität nicht beeinträchtigt wird. Demnach liegen die Gesamt-Abweichungen bislang unter 10%. Die Rauchangaben zeigen lediglich einen Kappa-Wert von 0.44, der als gerade akzeptabel eingestuft werden kann. (Fleiss 1981, Hripcsak et Heitjan 2002, Koch et Landis 1977). Hinzu kommt die grobe Einteilung in „ever“- und „never“-Kategorien, die zusätzlich eine weniger überzeugende Datenqualität bedeutet (Rothman et Greenland 1998).

Die Möglichkeit, den Einfluss des Rauchens als wichtigsten Confounder für Lungenkrebs überhaupt prüfen zu können, ist prinzipiell positiv einzuschätzen. So zeigen sich im internen Vergleich anhand der Raucherangaben aus den Akten Veränderungen der Effektschätzer, die in Berufskohorten aufgrund der homogeneren Verteilung von Lebensstilfaktoren meist nicht so gravierend sind und üblicherweise unter dem 1.5fachen liegen (Checkoway et Pearce 2004). Dennoch ist Residual-Confounding aufgrund der begrenzten Datenqualität der Angaben zum Rauchen nicht auszuschließen. Auch wenn in der Arbeitsepidemiologie von einer homogeneren Gleichverteilung des Rauchens auszugehen ist, so bleibt – wie bei anderen Lungenkrebsarten auch – die Wirkung des Rauchens populationsbezogen am stärksten. Dies zeigt sich auch in dieser Kohorte bei der stratifizierten Untersuchung auf Interaktio-

nen, in der das Rauchen einen deutlich höheren Effekt auf die Lungenkrebssterblichkeit hat als DME. Der berufsbedingte Anteil an den Lungenkrebsfällen wird insgesamt auf 10% geschätzt (Nowak 2004). Gustavsson et al. (2000) errechnen ein attributables Risiko von 2.7% für DME. Es gilt in Untersuchungen wie dieser den relativ viel kleineren Berufsanteil durch DME möglichst genau zu modellieren (Gustavsson et al. 2000); dazu gehört der differenzierte Umgang mit den Rauchangaben. Es wurde versucht, ohne Missings (Complete case analysis), mit Missings als zusätzliche Kategorie (Missing indicator method) und unter Weglassen der Rauchvariable der Effektschätzung näher zu kommen. Dies sind alles Methoden, die auf Kosten des Vertrauensbereichs gehen und die Irrtumswahrscheinlichkeit anheben. Für die Missing Indicator Method wird z.B. ein Verlust auf 55% für nominal definierte 95% Konfidenzintervalle beschrieben (Vach et Blettner 1998, Greenland et Finkle 1995). Da die ausführliche Beschreibung der fehlenden Werte ergeben hat, dass es sich um Missings not at random handelt, sind Imputationstechniken schwierig (Dupont 2004) anzuwenden. Eine Simulation anhand der Verteilung der Validierungsdaten ist ebenfalls nicht unproblematisch, da die Validierungskohorte nicht repräsentativ für die ganze Kohorte ist. Angesichts des Arguments der Homogenität wurde es bei dieser Beschreibung und den zahlreichen Sensitivitätsprüfungen mit den alternativen Variablenzusammensetzungen in Bezug auf das Rauchen belassen.

Darüber hinaus wurde die Berechnung mit der alternativen Rauchvariable geprüft, in der die Aktendaten durch Validierungsdaten partiell aufgebessert wurden. Dabei zeigen die Terzilen-Berechnungen signifikante Risikoerhöhungen, die aber aufgrund möglicher differentieller Missklassifikation vorsichtig zu interpretieren sind. Unter Adjustierung mit dieser Rauchvariable kommt es zu Veränderungen der Effektstärken, die z.T. über dem 1,5fachen liegen, was auch Ausdruck von Effektmodifikationen sein kann. Die Korrektur mit den Validierungsdaten verkleinert zwar den Anteil an Missings, bedeutet aber zugleich eine partielle bzw. differentielle Datenveränderung der Gesamtkohorte, so dass der Befund zurückhaltend zu werten ist. Wichtig bleibt aber festzuhalten, dass in allen Sensitivitätsprüfungen die Wirkrichtung die gleiche ist, was einen Zusammenhang zwischen DME und Lungenkrebs wahrscheinlicher macht.

Weitere maßgebliche Confounder wie Alter, Kalenderjahr und Länge des Follow-Up wurden kontrolliert. Risikofaktoren für Lungenkrebs wie Radon, Quarzstaub und

Schwermetalle sind im Kalibergbau (Short et Peterson 1993) – und damit in dieser Studie - nicht relevant, soweit vor und nach der Zeit in dieser Studie keine diesbezüglichen Belastungen aufgetreten sind. Deshalb kann an dieser Stelle residuales Confounding nicht ausgeschlossen werden. Dem zu begegnen, wurden die Analysen zusätzlich auf die Subkohorte mit sehr genauer Expositionscharakterisierung ausgeweitet. Es handelte sich um eine Teilkohorte mit Personen, die mindestens 10 Jahre exponiert waren und davon 80% der Zeit in einer Tätigkeit beschäftigt waren sowie insgesamt nicht mehr als 2 mal ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten. Diese Bergleute hatten besonders lange Expositionszeiten (Median 18, Range 10-26 Jahren) und waren über lange Zeiträume konstant im Kalibergbau beschäftigt, was zahlreiche andere Beschäftigungen und Belastungen unwahrscheinlicher macht. Durch die Definition der Subkohorte kommt ein weiterer wichtiger Aspekt bei Krebserkrankungen hinzu, nämlich – wie im Methodenkapitel ausführlich diskutiert – die Berücksichtigung von Latenz-Zeit. Demnach steigen die Effekte mit 10jähriger Latenz an, was sich in der Analyse der Subkohorte gegenüber der Gesamtkohorte mit dichotomisierter Expositionsvariable durchgängig zeigte. Damit wird ein möglicher Zusammenhang zusätzlich untermauert. Hingegen konnte in der Analyse mit 10jähriger Latenz für die Gesamtkohorte bei dichotomer Dosis und Dosis-Terzilen kein Anstieg der Effektstärken gegenüber den Berechnungen ohne Latenzzeit gefunden werden.

Weitere mögliche Risikofaktoren wie sozioökonomischer Status und Lebensstil (Ernährung, Rauchen etc.) haben in Berufskohorten ebenfalls mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Gleichverteilung, so dass sie den internen Vergleich vermutlich nicht maßgeblich beeinflussen (Checkoway et Pearce 2004, Siemiatycki et al. 1988). Dennoch ist es grundsätzlich zu empfehlen, Angaben zum SES – soweit möglich – zu erheben und einfließen zu lassen, was in dieser Kohorte allerdings nicht erfolgte. Dieser Empfehlung liegt der prinzipiell starke Einfluss von SES auf zahlreiche Gesundheits-Outcomes zugrunde. Wie im Theoriekapitel dargelegt, handelt es sich dabei um eine grundlegende Diskussion in der Epidemiologie allgemein wie auch speziell in der Berufsepidemiologie (u.a. Soutar et al. 2000, Cardis et al. 2005, Siemiatycki et al. 1988).



### 7.3 Ist die Dosis das richtige Maß?

Grundsätzlich muss auch die Wahl der kumulativen Dosis (CE) – zusammengesetzt aus Intensität und Zeit ( $[\text{mg}/\text{m}^3] \cdot \text{years}$ ) – differenziert betrachtet werden. Die CE ist in der Krebsepidemiologie ein häufig eingesetztes Instrument. Als Überlegung liegt hier ein proportionaler linearer Anstieg des Mortalitäts- oder Erkrankungsrisikos mit der Intensität und Zeit zu Grunde. Damit wird versucht, der langen Induktions- und Latenzzeit Rechnung zu tragen. Nun kann es aber sein, dass das Risiko stärker mit der Zeit als der Intensität steigt (z.B. Rauchen und Tumorentwicklung, Checkoway et al. 2004) oder umgekehrt. Dies bedeutet sog. nicht-lineare oder dynamische Zusammenhänge, was auch im Theoriekapitel diskutiert wurde (Neumeyer-Gromen et al. 2006a). So weisen manche Zusammenhänge einen sprunghaften Zusammenhang beim Überschreiten einer Grenze auf (Diethylstilbestrol und Vaginalkarzinome) und andere einen J-förmigen Verlauf (Alkoholkonsum und Mortalität; Rothman et Greenland 2005). Wie sich dieser Zusammenhang generell bei DME und Lungenkrebs verhält, kann nicht abschließend beantwortet werden. In dieser Studie zeichnet sich bei der Terzilenberechnung in der Subkohorte allerdings eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung ab, die ebenso in weiteren, qualitativ hochwertigen Arbeiten gefunden wurde (z.B. Boffetta et al. 2001). Andererseits gibt es auch Arbeiten, die andere Ergebnisse aufweisen (z.B. Garshick et al. 2004).

Interessant ist ebenfalls die Abflachung des Risikoanstiegs in der Quintilen- und Sechstilen-Berechnung mit zunehmender Exposition. Wie im Theoriekapitel angesprochen – sind nach Stayner et al. (2003) folgende mögliche Erklärungen des Abflachungsphänomens von Dosis-Wirkungs-Kurven in Berufspopulationen systematisch zu antizipieren: Dazu zählen Selektionsverzerrungen aufgrund von HWE und Verminderung susceptibler Personen in der Population mit hohen Expositionsniveaus, was auch in der anschließenden Diskussion um Eingangs- und Survivorselektion seinen Niederschlag findet. Hinzu kommt eine natürliche Grenze des relativen Risikos für Erkrankungen mit hohem Hintergrundsrisiko, was für Lungenkrebs mit dem hohen Hintergrundsrisiko für Rauchen zutrifft. Rauchen könnte auch in dieser Studie die Menge an susceptiblen Personen für Lungenkrebs ausschöpfen und Wirkungen durch Dieselruß überdecken. Demgegenüber sind Missklassifikationen der Exposition aufgrund unzulänglicher Messverfahren in dieser Studie eher unwahr-

scheinlich. Ein weiterer Erklärungsansatz ist der Einfluss anderer Risikofaktoren, die unter dem Niveau der fraglichen Exposition variieren. Dies ist durch die unzulängliche Datenqualität des Rauchens nicht abschließend zu beantworten. Schließlich ist noch grundsätzlich die Möglichkeit von Sättigungseffekten von Schlüsselenzymen und Prozessen in der Krankheitsentwicklung abzuwägen, die im Rahmen der Kanzerogenese – wie im Theoriekapitel – antizipiert, durchaus plausibel wären.

## **7.4 Healthy-Worker-Phänomene: Selektion oder Confounding?**

### **7.4.1 HWE und ihre Bedeutung in Bezug auf die Lungenkrebsmortalität**

Ein anderes wichtiges Feld der Diskussion in der Berufsepidemiologie betrifft die schon mehrfach angeführten Healthy-Worker-Effekte (HWE), ein ebenso lang bekanntes wie problematisches Phänomen, da es die Vergleichbarkeit der Vergleichspopulationen unterminieren kann (Weed 1986b, Alderson 1972). Dabei handelt es sich um Selektionsverzerrungen, die sich auch als Confounding niederschlagen können (McNamee 2003, Pearce et al. 2007).

Wie bereits im Kapitel Forschungsstand angesprochen, bietet die Arbeitsepidemiologie oftmals den Vorteil, Expositionen spezifischer messen und von Effekten durch andere Expositionen besser abgrenzen zu können als andere Subdisziplinen der Epidemiologie. Diese Situation findet sich auch bei DME, die in der allgemeinen Umweltepidemiologie unter den übergeordneten Themenkomplex „Feinstaub“ fällt. Wie im Kapitel Public Health Relevanz dargestellt, machen DME nur bis zu 20% der gesamten Feinstaubbelastung aus, so dass in umweltepidemiologischen Studien unspezifischere Mischexpositionen gemessen werden, während die Arbeitsepidemiologie spezifische Dieselbelastungen untersucht. Der Nachteil sind allerdings Healthy-Worker-Phänomene und damit verbundene Vergleichbarkeitsprobleme, die in umweltepidemiologischen Studien weniger relevant sind.

Confounding führt per definitionem zu Vergleichbarkeitsproblemen, die durch zusätzliche Risikofaktoren für die fragliche Erkrankung ausgelöst werden. Demnach ist ein

Confounder mit der Exposition und dem Outcome assoziiert, darf aber nicht Folge der Exposition oder ein intermediärer Faktor auf dem Kausalpfad zwischen Exposition und Krankheit sein (McNamee 2003). Diese Definition impliziert eine ebenso inhaltliche wie statistische Diskussion und setzt Vorkenntnisse über entsprechende weitere Risikofaktoren voraus.

Nun stellt sich bei Lungenkrebs zunächst die Frage, ob diese Erkrankung überhaupt unter die Krankheitsentitäten fällt, die von Healthy-Worker-Phänomenen betroffen sind. Klassischerweise werden dazu Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen sowie alle Todesursachen angeführt, da sie durch Früherkennung besser erfassbar sind und deshalb zu erheblichen Eingangsselektionen in die Kohorte und in besonders hochbelastete Tätigkeiten führen, die nur besonders gesunde Personen mit sehr guter Kondition ausüben können. Demnach werden in Berufskohorten kranke und behinderte Menschen ausgeschlossen, was für den Bergbau plausibel ist, da es sich um körperlich sehr beanspruchende Tätigkeiten handelt. Diese Kranken befinden sich aber in der Allgemeinbevölkerung, so dass die Vergleichbarkeit in Frage gestellt ist. Umgekehrt gilt dies ebenso für Survivor-Effekte aus der Kohorte oder aus hochbelastenden Tätigkeiten hinaus in weniger belastende Tätigkeiten. HWE sind in der Literatur oftmals auch für Lungenkrebs und die Krebsmortalität insgesamt beschrieben (Divine et Hartman 2000, Park et al. 1991, Weed et al. 1987, Fox et Collier 1976). Ein indirekter Erklärungsansatz bezieht sich auf den SES, welcher durch seine unterschiedliche Verteilung die Vergleichbarkeit der Kohorte mit der Allgemeinbevölkerung verzerrt und eine höhere Gesundheit von Berufskohorten verbunden mit höherem SES gegenüber der Allgemeinbevölkerung postuliert (Park et al. 1991). Bei den mit dem Rauchen assoziierten Erkrankungen wie Lungenkrebs ist dieser Ansatz insofern plausibel, da SES mit dem Rauchen invers assoziiert ist (Australian Government et University of Adelaide 2006). Letzteres könnte wiederum bedeuten, dass Bergarbeiter weniger rauchen als die Allgemeinbevölkerung. Gleichwohl Bergarbeiter zu den besonders stark rauchenden Berufsgruppen mit hoher Rauchprävalenz zählen (McCurdy et al. 2003), findet sich ein Unterschied zur Allgemeinbevölkerung, in der auch nicht erwerbs-/ bzw. nicht berufstätige Personen enthalten sind. Der Anteil an Rauchern in dieser Kohorte beläuft sich auf nur 46.3% nach Aktendaten, und auf 61.7%, wenn nach Maßgabe der Validierungsdaten dreiviertel der Missings den Rauchern zugeordnet werden. Darin enthalten sind ehemalige, gelegentliche und aktuelle Raucher. Nach Angaben der

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2007) belief sich der Anteil an Rauchern unter Männern in Ostdeutschland im Jahr 1998 auf insgesamt 69% (40.8%aktuelle Raucher und 28.1% Exraucher). Da der Anteil an Rauchern in der Allgemeinbevölkerung über die Zeit rückläufig ist, könnte diese Prozentzahl in der Allgemeinbevölkerung auch höher sein, wenn der Erhebungszeitraum der Kohorte, welcher früher liegt, zugrunde gelegt würde. Wenngleich die Datenlage zum Rauchen in dieser Studie limitiert ist, scheint in der Vergleichspopulation mehr geraucht worden zu sein als in der Kohorte, so dass SMR-Defizite darüber erklärbar sind.

Ein direkter Erklärungsansatz zu den Selektionen aufgrund des Gesundheitsstatus ist bei schon Krebskranken aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung unmittelbar einsichtig. Bei Personen hingegen, die erst später an Krebs erkranken, ist eine frühe Selektion in Hinblick auf lange Latenzzeiten und in Ermangelung von ausreichenden Früherkennungsmethoden schwerer nachvollziehbar. Die Selektion in den Beruf hinein könnte über eine geringe individuelle Suszeptibilität und einen außergewöhnlichen Immunstatus, die sich auch in anderen Gesundheits-Outcomes ausdrücken, vermittelt sein – bleibt aber spekulativ. Darüber hinaus wäre denkbar, dass Selektionen aus dem Beruf hinaus hinsichtlich anderer mit dem Rauchen assoziierter Erkrankungen (kardiovaskuläre und Atemwegserkrankungen) auch zu Selektionen von Personen führen, die später an Lungenkrebs als konkurrierende Todesursache versterben, womit sich der Kreis zum zuvor genannten SES-Argument schließt. So gehen die SMR-Defizite der Lungenkebsmortalität in dieser Kohorte mit Defiziten der Sterblichkeit an Herz-Kreislauf- und nicht-malignen Atemwegserkrankungen einher. Wie die gesundheitsbezogene Selektionen im Kontext von HWE bei Krebserkrankungen zu verstehen und abschließend zu beantworten sind, ist immer wieder Gegenstand lebhafter Diskussion (Skelcher 2001a, b, Wagner 2003, Baillargeon et al. 1998, Muirhead et al. 1999).

Last (2001) und McMichael (1976) betonen den *empirischen* Charakter von HWE als ein Phänomen, welches nicht nach einem bestimmtem theoretischen Mechanismus demonstriert werden und vorhergesagt werden kann, sondern vielmehr *beobachtet* wird. Dabei unterliegen das Ausmaß und die Größe von HWE verschiedenen Variationen hinsichtlich demographischer Gesichtspunkte, Alter, Berufsgruppe, Industriezweig, Referenzpopulation, Zeitperiode und Todesursachen, so dass erst nach Berechnung der SMR Annahmen bzgl. HWE anhand der Gegebenheiten der jeweiligen

Studie zu prüfen sind. Das Ausmaß an HWE für spezifische Todesursachen hängt vom jeweiligen sozialen Gradienten der Mortalität – der für Lungenkrebs hoch ist –, von der Häufigkeit der Erkrankung in der Population, aus der die Kohorte rekrutiert ist, vom Ausmaß der Reduktion der Lebenserwartung durch die Erkrankung und vom Ausmaß des Ausschlusses von Personen mit dieser Erkrankung ab (Australian Government et University of Adelaide 2006).

In Bezug auf den externen Vergleich und damit verbundener SMR-Analysen sind die Eingangsselektionen relevant, während im internen Vergleich die Diskussion um Survivor-Effekte hinzukommt.

Festzuhalten bleibt, dass in dieser Kohorte die Gesamt- und Lungenkrebssterblichkeit deutlich unter derjenigen der Allgemeinbevölkerung liegt, was für starke Eingangsselektionen spricht. Dies ist u.a. durch die regelmäßigen arbeitsmedizinischen Untersuchungen (Eingangsselektion), die alle 2 Jahre wiederholt wurden und damit auch im weiteren Zeitverlauf stattfanden (Survivor Effekte), inhaltlich plausibel. Neben diesen medizinisch intendierten Selektionen sind selbstverständlich auch Selbstselektionen ohne medizinischen Rat zu antizipieren.

#### **7.4.2 “Time-Since-Hire”-Effekte**

Zugleich findet sich in dieser Kohorte ein weiterer typischer HWE-Befund, nämlich die Zunahme der Sterblichkeit über die Zeit, die dann langsam abflacht, was in der SMR-Analyse des externen Vergleichs wie auch bei der stratifizierten Analyse nach Länge des Follow-Up (TSH) im internen Vergleich eindrucksvoll zu sehen ist. Dieses Nachlassen der Eingangsselektion mit anfänglich starker Erniedrigung, gefolgt von steilem Anstieg und schließlich Abflachung der Sterblichkeit wird als der sog. „Time since hire effect“ bezeichnet (Flanders et al. 1995, Arrhigi et Hertz-Picciotto 1995, McNamee 2003, Checkoway et al. 2004). Dieser Effekt kann bewirken, dass vermeintliche Dosis-Wirkungs-Effekte entstehen, ohne dass eine Assoziation tatsächlich besteht, was also eine Überschätzung des Risikos bedeuten kann (Flanders et al. 1995, Checkoway et al. 2004, Richardson et al. 2004). Diese HWE beziehen sich nicht nur auf den externen Vergleich, sondern auch auf den internen Vergleich (Flanders et al. 1993, McNamee 2003, Checkoway et al. 2004). Zugleich finden sich

innerhalb dieser Kohorte Hinweise für HWE, die in der signifikant erniedrigten RR der Gesamtsterblichkeit der Hochdosis-Gruppe im Vergleich zur Niedrigdosisgruppe Ausdruck finden. Selektionen in Form von HWE schlagen per definitionem dann als Confounding durch, wenn sie mit der Exposition und Mortalität assoziiert sind, was auch in dieser Kohorte gezeigt wurde. Meist haben Arbeiter, die früh eingestellt wurden, auch länger Zeit, mehr kumulative Exposition zu akkumulieren als später eingestellte, was in dieser Kohorte der Fall ist. Die Länge des Follow-Up ist höher in der Hochdosis-Gruppe. Gleichzeitig haben Arbeiter, die früher angestellt wurden, aufgrund des Abflachungsphänomens oftmals eine höhere Mortalität als kürzlich eingestellte, womit die Assoziation zum Outcome hergestellt, und die Definition des Confounders erfüllt ist. In dieser Kohorte zeigt sich die Assoziation von TSH invers zum Outcome. Bei der Frage, nach TSH zu stratifizieren oder zu adjustieren, geht es zunächst um die Separation von Effekten, also die Prüfung, ob die gefundenen Effekte von DME und Lungenkrebs anteilig auf ein Nachlassen der Eingangsselektion unabhängig von der Exposition zurückzuführen sind oder nicht. Diese Frage ist wichtig, um eine mögliche Überschätzung der Risikoschätzer aufgrund von TSH-Effekten zu prüfen. Wie die gegenläufige Richtung der Regressions-Koeffizienten von DME und TSH in Bezug auf die Lungenkrebssterblichkeit zeigten, ist das nicht der Fall. Würden die Koeffizienten in die gleiche Richtung verlaufen, könnte ein Teil der DME-Wirkung auf den TSH-Effekt zurückzuführen sein. Einen ähnlichen Befund mit entsprechend hohen TSH- und altersadjustierten RR bei dichotomer Dosis wurde auch im 1. Follow-Up gefunden, damals allerdings nicht in der Gesamtkohorte (RR 1.58 (0.36-6.87)), sondern nur in der Subkohorte (RR 3.63 (0.52– 25.6)), der nunmehr in der Gesamt- (RR 3.47 (1.55-7.76)) und Subkohorte (RR 4.22 (1.67-10.61)) anzutreffen ist und signifikant wird. Unter zusätzlicher Adjustierung von Rauchen und Kalenderzeit belaufen sich diese RR im 2. Follow-Up auf 2.53 (1.13-5.69) in der Gesamt- und auf 3.30 (1.30-8.37) in der Subkohorte. Dieses Ergebnis untermauert abermals den Befund der in den anderen Berechnungen gefundenen moderaten Risikoerhöhung durch DME. Wenngleich die TSH allgemein eher „bias from the null“ als „towards the null“ bedeutet und das Confounding oftmals nicht so stark ist, so wird in der Literatur auch die Möglichkeit des genau Gegenteiligen antizipiert (Checkoway 2004, Park 1996, Flanders 1993, Howe et al. 1988). So zeigt Park (1996) bei Arbeitern in der Automobilindustrie ähnliche Anstiege der Risikoschätzer, wenn sie nach TSH adjustiert werden. Wie nun die sprunghaft

erhöhten signifikanten Effektstärken unter TSH-Adjustierung selbst zu interpretieren sind, bleibt unklar, da die Länge des Follow-Up (TSH) mit der dichotomen Dosis – wenn auch nicht hoch – korreliert und der Beschäftigungsstatus als wichtiger Indikator für Survivor Bias nicht kontrolliert werden kann. Dabei wird das Lebensalter für alle Teilnehmer gleichgeschaltet, während unter zusätzlicher Adjustierung bezüglich TSH auch die Länge zwischen Ein- und Austrittsalter gleichgeschaltet wird. Die Befunde mit TSH-Adjustierung finden sich unabhängig davon auch im Poisson-Modell. Bei der inversen Beziehung von TSH und Mortalität ist zu bedenken, dass ältere Neueinsteiger ein höheres Sterberisiko an Lungenkrebs bei kürzerer TSH haben (Tab. 6.4.4). Dieser Befund unterstreicht abermals die Notwendigkeit der Kontrolle nach Alter bei Expositionsbeginn (Studieneintritt) hinsichtlich TSH-Adjustierung, was in den Rechenmodellen - wie eben beschrieben – erfolgt ist.

Die Senkung der Effektstärken der Risikoschätzer in Bezug auf die Lungenkrebssterblichkeit vom 1. zum 2. Follow-Up könnte neben der Unsicherheit kleiner Zellenbesetzung und Kodierungsvariabilität im 1. Follow-Up (38 Fälle insgesamt mit RR 1.68 (0.49-5.8), 21 Fälle in der Subkohorte mit RR 2.70 (0.52-14.1)) in „Time-Since-Hire“- Effekten begründet sein. Diese vorgenannten altersadjustierten Risikoschätzer belaufen sich nunmehr im 2. Follow-Up auf RR 1.15 (0.56-2.36) für die Gesamtkohorte und 1.32 (0.60 - 2.93) für die Subkohorte respektive 1.23 (0.61 - 2.46) und 1.45 (0.67 - 3.13), wenn die alte Kohortenzusammensetzung zugrundegelegt wird. Time-Since-Hire-Effekte würden bedeuten, dass ein Teil der hohen RR im 1. Follow-Up über die Risikoverdopplung hinaus nicht auf die kumulative Dosis, sondern auf ein Nachlassen der Eingangselektion mit vorübergehendem verstärkten Mortalitätsanstieg zurückzuführen ist. Im 2. Follow-Up befindet sich die Mortalität der Kohorte mehr in der Abflachung, so dass von einer Mitbeteiligung anhand der inversen Regressionskoeffizienten von Dosis und TSH nicht mehr auszugehen ist. Dies ist eine mögliche Erklärung, die Säverin et al. bereits 1998/1999 in Erwägung zog und die sich anhand der aktuellen Daten verifizieren lässt: Während im 1. Follow-Up die nach Alter adjustierte Gesamtsterblichkeit innerhalb der Kohorte für die Hochexponierten erhöht war (RR 1.09 (0.74-1.6)), liegt sie nunmehr bei RR 0.64 (0.50 - 0.82). Interessant wären die Befunde für Lungenkrebs, wenn sich die Gesamtsterblichkeit der Kohorte in Zukunft irgendwann an die Allgemeinsterblichkeit sowie innerhalb der Kohorte angleicht, also eine „Sättigung der Abflachung“ erreicht ist, und wenn dann

noch für den Beschäftigungsstatus adjustiert werden könnte, um Survivor-Phänomene noch besser zu fassen.

### **7.4.3 Time since hire und Beschäftigungsstatus im Hinblick auf Survivor-Effekte**

Die inverse Beziehung von TSH und Mortalität könnte auch auf Survivor-Effekte zurückzuführen sein. Survivor-Effekte sind insofern wichtig, weil sie zu Unterschätzungen der Expositionswirkung führen können, indem Kranke in den nichtexponierten oder weniger exponierten Status wechseln (Steenland et al. 1996). Der Beschäftigungsstatus kann dann als Confounder wirken, wenn ein Wechsel einen schlechten Gesundheitszustand anzeigt oder die Arbeitslosigkeit das Krankheitsrisiko erhöht und mit der Exposition assoziiert ist, weil die Exposition nur bei Personen stattfindet, die beschäftigt sind (Checkoway et 2004, McNamee 2003). Diese Effekte sind jedoch primär über den zeitveränderlichen Beschäftigungsstatus zu kontrollieren, der in dieser Kohorte nicht verfügbar ist. Der Beschäftigungsstatus gibt Auskunft darüber, ob Wechsel von hochbelastenden Tätigkeiten in weniger belastende und damit weniger exponierte Tätigkeiten oder ganz aus der Kohorte heraus stattgefunden haben. Dann ist er durch Adjustierung zu fassen. Der Beschäftigungsstatus kann aber auch als intermediäre Variable wirken, wenn die Exposition den Wechsel in einen anderen Beschäftigungsstatus bedingt (Steenland et al. 1996). In dieser Situation sind spezielle Techniken notwendig, um einen möglichen Störeinfluss auf die Dosis-Wirkungsbeziehung zu vermeiden (Robins 1987, 1989, 1992, McNamee 2003). In verschiedenen Mortalitätsstudien konnte ein negativer Dosis-Wirkungs-Gradient mit zunehmender Beschäftigungszeit empirisch gezeigt werden (Steenland et Stayner 1991, Steenland et al. 1996). Soweit der Beschäftigungsstatus nach aktiven und inaktiven Personen kontrolliert wurde, verschwand dieser Gradient. Auch eine U-Form dieses Gradienten wird mit hohen RR für kurzzeitig Beschäftigte einerseits und besonders lang Beschäftigte andererseits konstatiert (Peto et al. 1985: Asbest und Lungenkrebsmortalität). Diese Phänomene können in dieser Studie nicht hinreichend untersucht werden, was eine Unsicherheit bei der Effektschätzung birgt. Die Adjustierung nach der Länge des Follow-Up kann zwar ein erster Hinweis sein, dem Survivor-Bias näher zu kommen, ist aber nicht hinreichend, um ihn abschließend untersu-



chen zu können (Checkoway et al. 2004, Pearce et al. 2007). Park (1996) beschreibt eine ähnlich inverse, also negative Beziehung der Länge des Follow-Up mit der Lungenkrebssterblichkeit wie in dieser Kohorte (RR 0.79 [0.76-0.82]). Gleichzeitig erhöhen sich in der Arbeit von Park (1996) die Risikoschätzer für Lungenkrebs bei Maschinenschlossern unter Adjustierung von TSH deutlich. Er bezeichnet dieses Phänomen als „negatives Confounding“ durch TSH. Demnach sind besonders Todesursachen mit starker inverser Beziehung zur Beschäftigungsdauer wie Lungenkrebs oder Leberzirrhose mit Lebensstilfaktoren (Rauchen, Alkohol) assoziiert. Letzteres legt nahe, dass mit zunehmender Beschäftigungsdauer ein gesundheitlicher Benefit einhergehen kann, d.h. bei Langzeitbeschäftigten die lebensstilbedingten Risikofaktoren abnehmen bzw. geringer werden (Australian Government et University of Adelaide 2006, Park 1996). Damit würden Lebensstilfaktoren assoziiert mit SES eine wichtige Komponente des Survivor-Bias darstellen. In der Tat ist die Länge des Follow-Up auch in dieser vorliegenden Studie mit längerer Expositionsdauer verbunden, so dass auch diese Interpretationsvariante in Frage kommt. Wenngleich der Anteil an Rauchern (gelegentliche, ehemalige und aktuelle) in der Hochdosisgruppe dieser Kohorte (N=5682) etwas höher liegt (50.3%) als bei den niedriger Exponierten (45.8%), könnte es sein, dass sich bei den hoch Exponierten mehr ehemalige Raucher finden, was aufgrund der eingeschränkten Datenlage zum Raucherstatus nicht abschließend geprüft werden kann. Immerhin deuten die Aktendaten darauf hin und zeigen in der Gesamtkohorte einen Anteil von 6.4% ehemaliger Raucher bei den hoch Exponierten ( $\geq [4.9 \text{ mg/m}^3] \cdot \text{Jahre}$ , n=714) und nur 5.9% (n=5143) bei den niedriger Exponierten. Werden nach Maßgabe der Validierungsdaten 60% der Missings den ehemaligen Rauchern zugeschlagen, fällt der Unterschied in den internen Vergleichsgruppen mit 19.3% versus 9.9% stärker aus.

Zusammenfassend ist also die Länge des Follow-Up Ausdruck der Beschäftigungsdauer, wobei zunehmende Beschäftigungsdauer mit der Abnahme von lebensstilbedingten Risikofaktoren einhergeht und deshalb ein wichtiges Argument darstellt, damit den Survivor-Bias zu kontrollieren. Richardson et al. (2004) arbeiten sogar an einer Simulationsstudie heraus, dass die Adjustierung von TSH dafür effektiver ist als die Kontrolle einer binären Einflussgröße zum Beschäftigungsstatus.

Dennoch wäre die in dieser Studie fehlende Variable des zeitabhängigen Beschäftigungsstatus nützlich, um die Beschäftigungsdauer exakter darzustellen, da auch nicht mehr DME exponierte Bergarbeiter noch anderweitig beschäftigt gewesen sein

könnten. Es kann also nicht sicher gegengeprüft werden, ob die gesamte Beschäftigungsdauer (mit und ohne Exposition) tatsächlich parallel zur TSH verläuft (Richardson et al. 2004) und TSH damit das richtige Surrogat für Beschäftigungsdauer ist, was aber anhand der genannten Literatur und der Beziehung zur Expositionszeitdauer in der Kohorte vermutet werden kann.

Der Beschäftigungsstatus kann im übrigen auch für eine mögliche Veränderung der Exposition über die Zeit wichtig sein (Laden et al. 2006, Garschick et al. 2006), was aber in dieser Kohorte nicht relevant ist, da die Dieselmotortechnik über die Zeit konstant blieb und deshalb nicht von zeitveränderlichen DME-Belastungen auszugehen ist.

#### **7.4.4 SMR Analysen der Kohorte und die Bedeutung des externen und internen Vergleichs**

Um über mögliche HWE ersten Aufschluss zu bekommen, ist der externe Vergleich in Form von SMR-Analysen ein sinnvolles Instrument. Für die Beantwortung von ätiologischen Zusammenhangsfragen im Sinne von Verursachungswahrscheinlichkeiten sind SMR-Berechnungen allerdings nur ein erster explorativer Schritt, während der Vergleich innerhalb der Kohorte oder mit anderen Berufskohorten maßgeblich ist. Oft mangelt es bei SMR-Analysen an Vergleichbarkeit mit externen Populationen aufgrund von besagten HWE. Darüber hinaus sind die Altersstrukturen von Kohorte und Allgemeinbevölkerung oft sehr unterschiedlich, womit ein erneutes Vergleichbarkeitsproblem auftreten kann (Li et al. 1999, Checkoway et al. 2004). So ist auch diese Kohorte mit einem durchschnittlichen Austrittsalter von 55 Jahren vergleichsweise jung. In SMR-Analysen ist es wichtig, dass beide Populationen das gleiche Altersintervall belegen, die Standardisierung gleicht dann Verteilungsunterschiede aus. Wenn die Minimal- und Maximal-Bereiche der Altersverteilungen nicht übereinstimmen, macht die Standardisierung Probleme. In arbeitsepidemiologischen Studien liegt meist ein begrenzter Altersbereich vor, so dass oben und unten eine ausreichend große Vergleichspopulationen abgeschnitten werden kann, um Übereinstimmung zu erhalten. Extreme Verteilungsunterschiede können allerdings stören. So reicht der Altersbereich von Studieneintritt bis -austritt in dieser Kohorte vom frühen Jugendalter bis zu Hochbetagten, so dass der Altersbereich nicht begrenzt ist. Die

Altersgruppen wurden jedoch auf unter 40 über 10-Jahres-Abschnitte bis zu über 70 Jahre zusammengefasst.

#### **7.4.5 Late-Entry-Bias**

Soweit Personen erst spät in ihrer Expositionsgeschichte unter Beobachtung kommen, ist der sogenannte Late-Entry-Bias zu diskutieren (Clayton et Hills 1993, Razum et Rohrmann 2002). Dabei handelt es sich um besonders robuste, gesunde Personen mit niedriger Mortalität, die aufgrund kontinuierlicher Auswahlprozesse nach Expositionsbeginn, aber vor Studienbeginn in der exponierten Tätigkeit verbleiben und dadurch in die Studie aufgenommen werden, während Erkrankte und Invalide schneller ausscheiden und somit gar nicht erst in die Studie kommen. Eine solche Verzerrung als sog. „Left truncation“ der Exposition (Korn et al. 1997, Langner et al. 2004) ist immer dann relevant, wenn der Studienbeginn nach der Einstellung bzw. nach dem Expositionsbeginn datiert ist, so dass diese Vorabauswahl und damit eine mögliche Unterschätzung der Effekte zustande kommen kann. In dynamischen Kohorten werden somit Personen mit unterschiedlichen Risikoprofilen aufgenommen. Diese Situation ist in berufs-epidemiologischen Arbeiten oftmals vorzufinden, aber in dieser Studie vermutlich nicht so gravierend, da der Beginn der Dieselexposition mit dem Studienbeginn 1970 zeitgleich ist (generelle Umstellung der Bergbautechnologie auf Dieselmotoren 1970). Inwiefern natürlich Teilnehmer unabhängig von den Arbeitsplätzen in den untersuchten Kaligruben berufliche DME-Vorbelastungen hatten, kann nicht abschließend beantwortet werden, da brauchbare Daten zur Berufsvorgeschichte vor Studienbeginn nicht vorhanden sind. Um eine mögliche Left truncation besser zu fassen, bietet das alternative Cox-Modell mit Zeit seit Expositionsbeginn als Zeitachse Vorteile, worauf im nächsten Abschnitt eingegangen wird.

#### **7.5 Power und Zufallseffekte**

Da eine Power von 80% im internen Vergleich erst bei dem altersadjustierten relativen Risiko von 2.5 erreicht wird, ist zu vermuten, dass auch bei sehr hoch exponierten Populationen nicht mehr als eine Risikoverdopplung für Lungenkrebs durch Die-

seltmoteremissionen erreicht wird. Die Effektstärke der Risikoverdopplung als eines der Hill-Kriterien ist in der Bundesrepublik ein wichtiges – wenn auch umstrittenes – Argument zur Anerkennung von Berufskrankheiten (Neumeyer-Gromen et al. 2006b). Die großen und signifikanten Effektstärken mit zusätzlicher Adjustierung von Zeit seit Expositionsbeginn (TSH) gehen zwar über die Risikoverdopplung hinaus, sind aber ungenauer, da TSH nicht gänzlich unabhängig von der kumulativen Dosis zu erachten ist. Außerdem kann für Survivor-Effekte aufgrund des fehlenden Beschäftigungsstatus nicht ausreichend adjustiert werden.

Für die Power das altersadjustierte relative Risiko von 2.5 im Vergleich zu den Befunden anderer Studien so hoch anzusetzen (Säverin et al. 1998), war aus der Not erwachsen, nicht zu stark in Missklassifikationen bezüglich der Exposition hinein zu kommen. Da die Gruben seit Anfang der 90ziger Jahre geschlossen wurden, ist die Verlagerung des Follow-Up-Endes nach weiter hinten, was die Power steigern würde, problematisch (Neumeyer-Gromen et al 2006). So hat die 2. Welle der Validierungsstudie mit den jüngeren noch berufstätigen Teilnehmern gezeigt, dass es mit zunehmender Zeit zu einer zunehmenden Unterschätzung der Akten Daten kommt, die nicht hinreichend ergänzt werden können. D.h. insbesondere die jüngeren Teilnehmer waren noch nach Schließung der Gruben, also nach 1994 berufstätig und DME-Expositionen ausgesetzt, die aber in dieser Kohortenstudie anhand der Akten nur bis zur Schließung erfasst wurden. Die Validierungsstudie durch eine nicht-repräsentative Stichprobe mit lediglich der Hälfte Kohorte kann diese Expositionsücke nicht hinreichend füllen.

Dass die Risikoerhöhungen reiner Zufall sind, ist deshalb unwahrscheinlich, da sie sich in allen Berechnungen bestätigen. Es wurde großer Aufwand für die verschiedenen Sensitivitätsprüfungen investiert; dies hinsichtlich des unterschiedlichen Umgangs mit den Expositions-Missings, der Confounder-Kontrolle - darunter insbesondere dem Rauchen - und dem Einsatz verschiedener statistischer Analyse-Methoden, die immer wieder ähnliche Ergebnisse in die gleiche Wirkrichtung zeigen.

Die Darstellung der Ergebnisse in verschiedenen Rechenmodellen ist deshalb sinnvoll, da jedes seine Vor- und Nachteile hat, und auf diese Weise die Stabilität des Effektes unter verschiedenen Grundannahmen geprüft wird. So modelliert das Cox-Modell mit Alter als Zeitvariable das Alter am besten, indem es vom Alter unabhängige Dosis-Wirkungs-Effekte zeigt (Checkoway et al. 2004). Damit wird Alter als besonders starker Confounder über die Zeitvariable kontrolliert, wobei die Mortalität der

Teilnehmer in den Dosisgruppen über die Überlebenszeit als Funktion des Alters zwischen Studienein- und -austritt verglichen werden. Darüber hinaus ist bei diesem Vorgehen eine Ko-Variable weniger im Modell, da sie schon in der Zeitvariable enthalten ist und das Modell bei den insgesamt wenigen Fällen stabiler macht. Demgegenüber modelliert das Cox-Modell mit Zeit seit Expositionsbeginn (TSH) als Zeitvariable die wichtige Variable der Länge des Follow-Up (TSH) sehr genau, allerdings zu Ungunsten der exakten Modellierung des Alters. Wenn z.B. Vergleichspaare von Subjekten A und B mit Eintrittsalter von 53 Jahren und Todesalter von 55 Jahren für A und von 30 Jahren respektive 40 Jahren für B zugrunde gelegt werden, würde das erste Cox-Modell keine Annahme darüber machen, ob einer den anderen überlebt hat. Das zweite Cox-Modell hingegen postuliert, dass Subjekt B Subjekt A überlebt hat (Newson 2006). Letztere Annahme wird zwar dann über die zusätzliche Ko-Variable des Eintrittsalters adjustiert und korrigiert, ist aber nicht so genau wie Modellierung des Alters im ersten Modell.

Die Analyse mit beiden Cox-Modellen macht grundsätzlich auch in Hinblick auf Late entry und Left truncation Sinn. Während mit dem Alter als Zeitachse das Studieneintrittsalter initialer Ausgangspunkt ist, erfasst die Zeitachse mit Zeit seit Expositionsbeginn möglichen Late entry genauer (Langner et al. 2004, Howards et al. 2006). Pencina et al. (2007) erachten beide Modelle als gleichwertig, solange das Alter bei Expositionsbeginn berücksichtigt wird, was in dieser Studienausswertung selbstverständlich erfolgt ist.

Das Poisson-Modell hat den Vorteil, keine Annahmen über die Art der Beziehung aller Variablen im Modell zu machen, da sie kategorial sind. Es eignet sich besonders gut bei seltenen Erkrankungen unter 3% der Stichprobe (Dupont 2004). Der Nachteil ist allerdings, dass die Daten kategorisiert werden müssen und damit Klassengrenzen festgelegt werden, die zu Ungenauigkeiten führen können.

Demgegenüber ist die Annahme einer linearen Beziehung, wie sie die Cox-Modelle zugrundelegen, für kontinuierliche Variablen nicht immer zutreffend (Dupont 2004). Darüber hinaus ist hinsichtlich der Modellbildungen zu diskutieren, dass nach Sarraci und Boffetta (1994) in den Berechnungen ohne die Raucher-Missings eher auf Additivität von DME und Rauchen zu schließen ist, während die Berechnungen mit Raucher-Missings auf die multiplikative Annahme einer möglichen Effektmodifikation hinweisen. So weit Additivität vorliegt, sind Cox-Modelle mit Interaktionstermen anzuwenden, was aufgrund der kleinen Zellenbesetzung nicht möglich war. So sind die

Berechnungen unter Adjustierung von Rauchen, insbesondere ohne Missing, mit Vorsicht zu interpretieren. Damit wird die begrenzte Aussagekraft der Berechnungen zum Raucheinfluss bei den ohnehin qualitativen Einschränkungen der Rauchvariable unterstrichen.

## 7.6 Hill-Kriterien

In Abwägung der verschiedenen Bias-Quellen und nach Prüfung der wichtigsten Hill-Kriterien zeigen sich die Effekte in ihrer Stärke moderat und teilweise stärker (Risikoverdopplung). Moderat heißt aber nicht unbedeutend, wenn es sich um eine so ubiquitäre, häufige Arbeits- und Umweltexposition wie DME handelt. Dieser Befund wird in Dosis-Wirkungs-Beziehungen (Terzilenberechnungen) bekräftigt, ist mit der Literatur konsistent, und tierexperimentell nachgewiesen (IARC 1989, EPA 2002) sowie biologisch plausibel. Damit sind im Sinne der Hill-Kriterien eine Reihe von Hinweisen auf eine kausale Beziehung zwischen DME und Lungenkrebsmortalität vorhanden. Nach der Mutationstheorie ist die Kanzerogenese ein langer, über Jahrzehnte und viele Etappen verlaufender Prozess von normalem Gewebe über Läsionen mit malignem Potential bis hin zur invasiven Neoplasie (multistage, Moolgavkar et Luebeck 2003). Dem liegen Entzündungsreaktionen und oxidativer Stress zugrunde (Risom et al. 2005). Der oxidative Stress könnte durch direkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) von der Partikeloberfläche oder von löslichen Komponenten wie Übergangsmetallen und organischen Bestandteilen herrühren (PAH). Während für ultrafeine Stäube vermutlich die Oberfläche bei der Auslösung von Gesundheitsschäden am wichtigsten ist, ist für größere Feinstaub-Partikel ( $PM_{2.5}$ ) die chemische Zusammensetzung bedeutender.

Hinsichtlich des wichtigsten Hill-Kriteriums der Temporalität ist mit dem Kohortendesign, welches in der Längsschnittbetrachtung von der Exposition ausgeht, um später die Wirkung auf die Mortalität zu untersuchen, ein Studientyp gewählt worden, der in der beobachtenden Epidemiologie ein hohes Evidenzniveau besitzt. Anders als in Fall-Kontroll Studien lässt sich hier die zeitliche Beziehung zwischen Exposition und Erkrankung sehr gut analysieren.

## 7.7 Schlussfolgerungen und Ausblick für die Public-Health-Praxis

Unter Berücksichtigung aller Argumente spricht diese Studie eher für humankanzeroogene Effekte von DME, die allerdings nicht präzise quantifiziert werden können. Aufgrund der im internationalen Vergleich genauen quantitativen Expositionserfassung von DME, der hohen Mortalitätserfassung, der Möglichkeit zur Confounderkontrolle (Rauchen) und der zu DME seltenen Untersuchung einer besonders hoch-exponierten Population, trägt sie zu einer wichtigen Forschungslücke bei (Neumeyer-Gromen 2006c). Genau diese Lücke gilt es unter den genannten Aspekten in Zukunft weiter zu füllen. Obwohl die Vergleichsgruppen im internen Vergleich nicht genügend kontrastiert werden können (insgesamt hohe Exposition), und die Latenzzeit nicht ausreichend ist (junge Kohorte), finden sich in allen Berechnungen Risikoerhöhungen, was eher für eine Unterschätzung der Effekte spricht und die Schlussfolgerung für einen Zusammenhang untermauert. Darüber hinaus zeigt diese Arbeit neue empirische Befunde dazu, dass zeitabhängige Kovariablen in Kohortenstudien einen starken Einfluss auf die Analysen haben können. So wäre es in zukünftiger Forschung wichtig, zeitabhängige Kovariaten wie die Länge des Follow-Up und möglichst auch den Beschäftigungsstatus zu kontrollieren, um den Einfluss von HWE auch im internen Vergleich gering zu halten. Wie im Forschungsstand herausgearbeitet, wäre es in zukünftiger Forschung außerdem bedeutsam, mehr Frauen in die Untersuchungspopulationen einzubeziehen, da es hochwertige Arbeiten gibt, die starke Risikoerhöhungen für frauenspezifische Neubildungen wie Ovarial- und Zervixkarzinome in Zusammenhang mit DME zeigen (Guo et al. 2004a, Boffetta et Silverman 2001a). Ebenso findet sich ein Mangel an Studien in Entwicklungs- und Schwellenländern. Die Ausweitung der externen Validität auf diese Studienpopulationen wäre insofern wichtig, da in diesen Ländern vermutlich ungleich höhere DME-Belastungen vorzufinden sind (Elci et al. 2003).

Inwieweit nun der große Aufwand eines 3. Follow-Up dieser Studie sinnvoll ist, muss aufgrund zunehmender Verluste an Expositions-Genauigkeit mit zunehmender Zeit abgewogen werden.

Die Studie leistet einen Beitrag zur aktuellen Neueinstufung der Humankanzeroogenität von DME, den die IARC in Kürze vornehmen wird, womit die unmittelbare Public-Health-Relevanz Ausdruck findet. Derzeit sind DME als „wahrscheinlich human-

kanzerogen“ eingestuft. Diese Einstufungen haben unmittelbaren Bezug zur Nachhaltigkeit und Forcierung entsprechender Präventionsmaßnahmen, wie z.B. der verstärkte Einsatz von Partikelfiltern in Arbeits- und allgemeiner Umwelt, die Verbesserung der Dieseltechnologie im Sinne geringeren Schadstoffausstoßes und die Entwicklung und Förderung alternativer Motoren wie z.B. die Hybridtechnologie. So unterstützen diese Studienergebnisse aktuelle umweltpolitische Maßnahmen, wie die Einrichtung von Umweltzonen in deutschen Großstädten, die mit steuerlichen Anreizen den verstärkten Einsatz von Rußpartikelfiltern befördern soll. Da es unrealistisch wäre, die ubiquitäre und effiziente Dieseltechnologie aus der Arbeitswelt und dem Straßenverkehr von heute auf morgen abzuschaffen, sollte dennoch alles technisch Mögliche unternommen werden, um Rußpartikelemissionen zu senken und alternative Motoren weiterzuentwickeln. Angesichts der hohen Expositionsprävalenz von DME – wie im Kapitel Public Health Relevanz beschrieben, ist dies eine der zweifelsohne wichtigen ingenieurwissenschaftlichen Herausforderungen unserer Zeit. Neue Studienbefunde zeigen zum Einsatz von Partikelfiltern im öffentlichen Nahverkehr besonders großen Nutzen im Hinblick auf die Mortalitätssenkung durch Verminderung der Feinstaub-Belastung. Demnach sind Partikelfilter für Busmotoren – wie zu erwarten – effektiver als alte Dieselmotoren und moderne Motoren ohne Filter. Hingegen ist die Mortalitätssenkung durch Gas-Motoren zwar absolut gesehen am stärksten, in Relation zur Senkung durch Partikelfilter aber nur marginal niedriger (Tainio et al. 2005). In Bezug auf das Monitoring, v.a an hochbelasteten Arbeitsplätzen ist es sinnvoll, nicht nur die Masse, sondern auch chemische Bestandteile wie elementaren Kohlenstoff (EC) und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe zu messen - ergänzt durch physikalische Messung ultrafeiner Diesel-Stäube (Ono-Ogasawara et Smith 2004).

Der verhältnispräventive Bezug im Rahmen umwelt- und gesundheitspolitischer Maßnahmen drückt sich auch im Minimierungsgebot der Gefahrstoffverordnung des Arbeitsschutzgesetzes und ihren technischen Regelwerken (TRGS 554 Dieselmotoremissionen, TRGS 906) aus, was unter anderem den Einsatz und die Nachrüstung mit Partikelfiltern beinhaltet. Partikelfilter für Dieselfahrzeuge werden in Deutschland seit 2005 staatlich gefördert. Und ab 2010 soll die deutlich geringere EURO V Abgasnorm überall in Europa verbindlich sein. Hinzu kommt die Bundesimmissionschutzverordnung zur Einhaltung der EU-Feinstaubgrenzwerte (Lahl et Steven 2005). Da DME eine sehr ubiquitäre und weiter zunehmende Exposition in der Um-



welt ist, reicht diese Problematik bis hin zu verkehrs- und städtebaulichen Aspekten. Auch wenn diese ätiologisch orientierte Studie all diese Fragen sicherlich nicht selbst beantworten kann, so sollen die weitreichenden Dimensionen der Thematik auch mit Blick auf PH-Interventionen hier aufgezeigt werden.

Repräsentative TC-Feinstaub-Konzentrationen (TC/total carbon und EC/elemental carbon) belaufen sich im Kalibergbau unter Tage auf 0.12 bis 0.39 mg/m<sup>3</sup> (SÄVERIN et al. 1998, 1999). Demgegenüber ist bei der allgemeinen Luftbelastung in der Bundesrepublik von einer mittleren PM<sub>2,5</sub>-Konzentration über 15µg/m<sup>3</sup> auszugehen, wovon sich ca. 3 µg/m<sup>3</sup> (20%) auf Dieselabgase zurückführen lassen (WICHMANN et al. 2004, Arbeitsgruppe „Wirkung von Feinstaub auf die menschliche Gesundheit“ der Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN 2003, LAMBRECHT 1999). Der Massenanteil der PM<sub>2,5</sub>-Feinstaub-Fraktion in Innenstädten wird auf 22 µg/m<sup>3</sup> geschätzt (Umweltbundesamt/UBA 1997, HERR 2002).

Entsprechend sind die Belastungen von Bergarbeitern in allen Tätigkeitskategorien von Werkstatt- und Aufsichtspersonal bis hin zu höchstbelasteten Arbeitern in der Gewinnung, die mit entsprechendem dieselbetriebenen Schwermaschinen Kalisalze abbauen, um ein vielfaches höher als in der allgemeinen Umwelt. Arbeitsbezogene Dieselbelastungen sind insgesamt häufig: Über alle Berufe hinweg sind 15-32% aller Beschäftigten exponiert [Elci et al. 2003, Goldberg et al. 2001]. In den USA sind insgesamt 1,35 Millionen Arbeiter beruflichen DME ausgesetzt (Frumkin et Thun 2001), v.a. Minen-, Tunnel- und Hafenarbeiter, Fahrer, Motorenmechaniker, Schiffssingenieure, Feuerwehrleute, Landwirte und Eisenbahner. Bergarbeiter haben höchste Belastungen, sind aber wenig untersucht worden (EPA 2001). Dies ist angesichts 265 aktiver Minen allein in den USA eine große Forschungslücke und gilt ebenso für Bergbauländer wie Südafrika, Kanada oder Russland. Auch wenn in Deutschland der Bergbau ein rückläufiger Industriezweig ist, sind immer noch 41721 Personen (2002) in dieser Branche beschäftigt (Institut für Arbeitsmarkt- und Sozialforschung 2005). Der Kalibergbau zur Herstellung von Düngemitteln hat sogar Zukunft (Lukas 2002). Für Public Health ist der steigende Einsatz von Dieselmotoren in Arbeits- und Umwelt und die entsprechend zunehmende Gefahr von Gesundheitsschäden bedeutsam (u.a. Zunahme des Güterverkehrs, Förderung von Dieselmotoren durch eine geringere Mineralölsteuer). Der Anteil an Diesel-PKW hat sich z.B. bei den Neuzulassungen in den vergangenen Jahren verdoppelt und liegt bei 40% (UBA 2004).

Wenngleich sich diese Ergebnisse zunächst auf eine hochselektierte Berufspopulation mit sehr hohen Belastungen bezieht, geht die externe Validität darüber hinaus. Dies liegt an der besonderen Situation hochgefährlicher, potentiell humankanzerogener Stoffe, für die keine definitive Unwirksamkeitsgrenze festgelegt und quantifiziert werden kann (DFG 2004). Dieses Prinzip trägt den gravierenden fatalen Konsequenzen Rechnung, die mit Krebserkrankungen einhergehen.

## **7.8 Theoretische und interdisziplinäre Einbettung im Public Health Kontext und die Frage der Public-Health-Identität**

Wie im Theoriekapitel hergeleitet, ist die Epidemiologie nach Schaffner (1993) und Weed (1998) eine Wissenschaft mittleren Ranges. Es geht in unserem Wissenschaftsgebiet also nicht darum, universelle Gesetzmäßigkeiten zu bestimmen wie in der Physik, sondern Wahrscheinlichkeiten ursächlicher Zusammenhänge näher zu kommen (Neumeyer-Gromen et al. 2006a,b). Dazu bietet das ökosoziale Konzept als grundlegende Theorie (Krieger 2001, 2005) die Integration natur- und sozialwissenschaftlicher Ansätze. Aus ontologischer Perspektive und aufgrund der Anwendungsorientierung haben probabilistische gegenüber deterministischen Modellen den Vorzug und werden durch Kontrafakten ergänzt. Aus erkenntnistheoretischer Perspektive empfiehlt sich zur Bestimmung kausaler Zusammenhänge die differenzierte Handhabung der Kausalitätskriterien nach Hill mit besonderer Beachtung der Rolle von Bias, Confounding und Zufall. Dabei kann jedoch kein Beweis im engeren Sinne erbracht werden, vielmehr wird die Wahrscheinlichkeit von Assoziationen geprüft – dies alles unter dezidierter Abwägung verschiedener Bias-Quellen und der Frage externer Validität. Wie das Eingangszitat von Bertolt Brecht mahnt diese Sicht zu Bescheidenheit und dem differenziertem Umgang mit Ergebnissen wie in dieser Studie, die nur im Kontext mit der Literatur interpretiert werden sollten. Eine beobachtende Studie allein kann keine abschließende Bewertung eines möglichen Zusammenhangs darstellen; dazu ist der oft enorme heuristische Aufwand einer Vielzahl von Studien an verschiedenen Populationen (externe Validität) und mit unterschiedlichen Designs und Methodiken (interne Validität) erforderlich. Wie im Forschungsstand bei der Erstellung der systematischen Literaturübersicht angesprochen, haben differen-

zierte Qualitätsstandard zur epidemiologischen Risikobewertung in die alltägliche Forschungspraxis beobachtender Studien noch nicht so verbindlich Einzug gehalten, wie sie in der Interventionsforschung bei randomisierten Studien etabliert sind (Cochrane Collaboration 2007, CONSORT). Diesem Nachholbedarf wird allerdings durch aktuelle Publikationen zu entsprechenden Qualitätsstandards Rechnung getragen (von Elm et al. (2007, STROBE: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology), was der Durchführung einzelner Studien und Qualitätsbewertung in systematischen Reviews dient, und hilft, verlässlichere Schlüsse zur Beantwortung ätiologischer Fragen zu generieren und Forschungslücken dezidierter aufzugreifen.

Dabei liegt der Einbettung in die Public Health Perspektive im Sinne der Nützlichkeit für die Populationen, die Epidemiologen untersuchen, als das entscheidende Moment zugrunde, um bestimmte Fragen überhaupt zu untersuchen. In der Praxis dominiert dazu die utilitaristische Ethik, welche durch Bioethik, Rawls Gerechtigkeitsethik und kommunitaristische Ansätze ergänzt werden. Populationsbezogene Aussagen der Epidemiologie sind sozusagen begriffsimmanent utilitaristisch. Dies wirft Fragen zum Minderheitenschutz und individuellen Gesundheitsüberzeugungen auf (Neumeyer-Gromen et al.2006 a,b).

Fokus dieser Dissertation ist die klassische arbeitsbezogene Risikofaktorforschung, die unmittelbare Verbindung zur Umweltepidemiologie hat, und – wie den Kapiteln Public Health-Relevanz und Theoretische Grundlagen gezeigt – bis zu Fragen sozial-räumlicher und gesundheitlicher Ungleichheit, Umweltgerechtigkeit, das große Feld der Risikokommunikation sowie sozial- und gesundheitspolitischer Dimensionen reicht, was die Einbettung klassischer Risikofaktorforschung (Old Public Health/ PH) in den notwendig interdisziplinären PH-Kontext veranschaulicht. Wie in den verschiedenen vorangegangenen Kapiteln herausgearbeitet, mangelt es beim Thema Diesel nicht an Aktualität und Brisanz. So macht diese Einbettung auch deutlich, dass „Old PH“ nicht mit „veraltet“ gleichzusetzen ist, sondern einen kumulativen Prozess verschiedener Forschungsansätze und Paradigmen über die Krankheit- und Risikoorientierung (Old PH), verstärkten gesundheitspolitischen Praxisbezug (New PH) und schließlich der Orientierung an der salutogenetischen Gesundheitsförderung (Gesundheitswissenschaften) bedeutet (Hurrelmann et Laaser 1998, Hurrelmann et al. 2006).

Besonderes Anliegen meiner Dissertation ist genau dieser Versuch, den Beitrag zu einer fachepidemiologischen Fragestellung in eine interdisziplinäre Einbettung zu wagen. Dies ist nicht nur wichtig, um nach Sarraci (2007) das Bild der Epidemiologie als „Science for justice in health“ und damit die soziale Verantwortung der Forscher/innen in einer zweifelsohne schmeichelhaften „Robin-Hood“-Rolle zu bestärken, sondern anhand der vielen Facetten des Populationsbezugs im Rahmen des Public-Health-Action-Cycle – wie im 1. Kapitel dargestellt – , adäquate PH-Ziele und praktische Maßnahmen herausarbeiten zu können. Denn erst dieser Bezug macht die vorliegende Arbeit zu einer Public-Health-Dissertation. Ein solches Vorgehen impliziert die interdisziplinäre Einbettung und bedeutet zugleich ein wagemutiges Unterfangen, da es eine Existenz in der ständigen Dualität zwischen der Sicherheit in der eigenen Disziplin mit unerlässlich spezifisch methodisch-wissenschaftlicher Exaktheit sowie detaillierter Fachkenntnis einerseits und den Blick darüber hinaus auf die Meta-Ebene einer Multidisziplin andererseits abverlangt. Genauso ist es wichtig, auch übergeordnete Kausalitätstheorien im wissenschaftstheoretischen Kontext zu antizipieren, um die Möglichkeiten und Grenzen epidemiologischer Arbeit verstehen und reflektieren zu können, was ebenfalls in Lehre und Praxis oft zu kurz kommt (Phillips et Goodman 2006, Krieger 1994-2005).

Die Kunst liegt darin, die empirische Evidenz, welche die Epidemiologie durch ihre methodischen Möglichkeiten zur Verfügung stellt, mit sozial-, gesundheitspolitischen und sozialwissenschaftlichen Inhalten theoretisch und praktisch in Verbindung zu bringen. Damit ist die Verpflichtung gemeint, immer zu fragen, für wen und was bringen unsere aufwendigen Methoden Nutzen: Wie häufig sind bestimmte Expositionen? Wie viele und wen betrifft es? Wie können Prävention und Gesundheitsförderung verbessert werden? Kann diese oder jene Studie dieses Anliegen tatsächlich voranbringen oder nicht?

Im Theorie-Kapitel wurde gezeigt, dass es sich hier um Fragen handelt, die keineswegs Konsens finden (Neumeyer-Gromen et al. 2006a). Die statistisch-methodisch orientierte Strömung in der Epidemiologie distanziert sich eher von diesem Gedanken, da sie ihre wissenschaftliche Unabhängigkeit gefährdet sieht (Rothman et al. 1998a, Rothman et Greenland 2005) und postuliert die ausschließliche Konzentration auf die Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Messmethoden. Demgegenüber ist insbesondere den Strömungen aus der Sozialepidemiologie (Krieger 1994-2006, Krieger et Ziegler 1996, Weed 2001, Pearce 1996, 2004) zu verdanken, über diese

enge wissenschaftliche Orientierung hinaus zu denken. Ersterer Ansatz sieht in der Epidemiologie eine statistisch-mathematische Disziplin, während letzterer den Gedanken einer konstituierenden Public-Health-Disziplin verfolgt (Hurrelmann et Laaser 1998, Hurrelmann et al. 2006). Die Verbindung von methodisch-empirischer wissenschaftlicher Evidenz und Gesundheitspolitiken ist deshalb eine Kunst, da sie die unerlässliche, wissenschaftliche Rationalität in methodischen und theoretischen Fragen mit weltanschaulichen Aspekten verbindet. Das Ziel der Prävention und Gesundheitsförderung steht in unmittelbarer Beziehung zu weltanschaulichen Aspekten, wenn die betreffenden Bevölkerungsgruppen tatsächlich erreicht werden sollen, da ihre individuellen Gesundheitsüberzeugungen sicherlich nicht nur rational und wissenschaftlich geleitet sind.

Die Verbindung von Forschung und Weltanschauung ist so lange nicht unwissenschaftlich, wie die verschiedenen Ebenen auseinander gehalten und separat antizipiert werden. Genau diese Differenzierung der Diskussionsebenen ist ein überaus wissenschaftliches Vorgehen, bringt mehr Rationalität in Gesundheitspolitiken und ermöglicht die rationale Ressourcenallokation nach bester empirischer Evidenz. Darunter sind nicht nur die Schlussfolgerungen aus ätiologischen Fragen zu verstehen, sondern ebenso die Befunde zur Effektivität von Interventionsmaßnahmen, wofür die Epidemiologie ebenfalls hervorragende Instrumente wie randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und systematische Übersichtsarbeiten über RCT (Cochrane Collaboration 2007) zur Verfügung stellt. Die wissenschaftliche Integrität und Rationalität der Epidemiologie ist viel eher gefährdet, wenn die Public-Health-Perspektive mit ihren gesellschaftlichen, sozial- und gesundheitspolitischen Implikationen verneint wird, da diese Haltung die Diskussion über die genannten Ebenen ablehnt, gleichwohl sachlich aber nicht davon zu trennen ist. Denn auch bei den Studien primär statistisch motivierter Epidemiologen, beziehen sich die Fragen zur Gefährlichkeit bestimmter Stoffe oder zum Einfluss bestimmter Lebensstile, Arbeitsbedingungen und Umweltbedingungen etc. auf die bevölkerungsbezogene Gesundheit, deren Ergebnisse dann nicht weiter auf Public-Health-Ebene transferiert werden und damit der Gefahr von Missinterpretationen durch andere Fachgebiete, also durch Nicht-Epidemiologen im politischen PH-Kontext Vorschub geleistet werden könnte. Demgegenüber integriert die Rückbesinnung auf eine prämoderne „Epidemiology of substance“ (Susser 1989) beide Strömungen, um die Errungenschaften der modernen „Epidemiology of technique“ (Susser 1989) im gesellschaftlichen Kontext zur

Prävention und Gesundheitsförderung zu nutzen (Neumeyer-Gromen et al. 2006). So liefert die Untersuchung dieser Dissertation Evidenz für einen Zusammenhang von DME und Lungenkrebssterblichkeit, was im Rahmen der bescheidenen Möglichkeiten einer einzelnen Studien eher dafür spricht, eine Höhereinstufung von DME als humankanzerogenen Gefahrstoff vorzunehmen. Dies impliziert die nachhaltige Forcierung aller verhältnis- und verhaltenspräventiver Maßnahmen, um in der Arbeits- und allgemeinen Umwelt die Partikelemissionen zu senken. Dazu besteht aus kommunitaristischer Perspektive in der Bevölkerung großer Konsens. Umfragen zeigen weite Akzeptanz dieser Zielsetzung in der Bevölkerung (Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen 2004), was die Umsetzung des Präventionspotentials maßgeblich unterstützt und Miettinens Forderung nach Partizipation der Betroffenen entgegen kommt (Miettinen 2005). Umweltverträglichkeit und niedriger Treibstoffverbrauch eines Fahrzeugs ist für viele Autokäufer in Deutschland wichtiger als ein niedriger Anschaffungspreis oder die Motorleistung. Die große Mehrheit wünscht saubere Dieselfahrzeuge und ist dafür zum Wechsel der Automarke bereit. Außerdem geben Dieselfilter für die Autoindustrie einen wichtigen Impuls staatlicher Konjunkturpolitik, der durch Stärkung eines neuen Zulieferermarktes und Belebung des Automarktes insgesamt einen wirtschaftlichen Nutzen bedeutet (Dudenhöffer 2003). Während der interdisziplinäre Zugang unerlässlich zum übergeordneten PH-Zugang gehört, ist damit also nicht gemeint, als Epidemiologe oder Epidemiologin selbst sämtliche Antworten zur PH-Umsetzung zu finden. Dies wäre eine Anmaßung. Vielmehr geht es darum, anhand epidemiologischer Befunde die weitergehenden PH-Bezüge zu benennen und eine effektive Schnittstellenarbeit zu den Präventionsexperten anderer Disziplinen bis in die Politik hinein bewusst zu pflegen.

Der schillernde und chancenreiche Begriff der Interdisziplinarität von Public Health birgt Unsicherheiten in der Bereitschaft, eigenes sicheres Terrain zu verlassen und darüber hinaus zu denken. Dies kann zu interessierten Fragen und konstruktivem Dialog führen, wie auch in unermüdlichen „Grabenkämpfen“ unterschiedlicher Wissenschaftsdomänen enden. Vielleicht ist die in Deutschland notwendige, nachzuholende und weitere Professionalisierung und Identität meines Fachgebietes Public Health/Gesundheitswissenschaften und Epidemiologie im universitären und nicht-universitären Forschungskontext genau durch diese Herausforderung und große Chance gekennzeichnet, die nur mit Neugier, Offenheit, Selbstreflexion, Respekt und einem hohem Maß an Diskussionskultur konstruktiv voran gebracht werden kann.

Deshalb ist die Einrichtung des Promotionsstudienganges zum Doctor of Public Health so wichtig, um diesen Diskurs über die eigene spezifische Dissertationsfrage hinaus mit Leben zu füllen, dessen Besuch ich als Epidemiologin *und* Gesundheitswissenschaftlerin in vollen Zügen genossen habe.

## 8. Literatur

- Alavanja, M.C.; Brownson, R.C.; Boice, J.D. jr.; Hock, E.: Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am. J. Epidemiol.* 136 (1992), 623-632
- Alderson, M.R.: Some sources of error in British occupational mortality data. *Br. J. Ind. Med.* 29 (1972), 245-254
- American College of Ethics: Guidelines. *Ann. Epidemiol.* 10 (2000), 487-497
- American Public Health Association. 1991 section newsletter—epidemiology. Washington, DC: American Public Health Association, winter 1990
- Andersen, A.; Barlow, L.; Engeland, A.; Kjaerheim, K.; Lynge, E.; Pukkala, E.: Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand. J. Work Environ. Health* 25 (1999), Suppl. 2, 1-116
- Anderson, R.N. ; Minino, A.M. ; Hoyert, D.L. ; Rosenberg, H.M.: Comparability of cause of death between ICD-9 and ICD-10: Preliminary estimates. *National Vital Statistics Reports* 49 (2001), 2, 1-32
- Antonovsky, A.: Gesundheitsforschung versus Krankheitsforschung. In: Franke, A.; Broda, M.: *Psychosomatische Gesundheit: Versuch einer Abkehr vom Pathogenese-Konzept*. Tübingen: dgvt-Verlag 1993, 3-14
- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland. 4. Aufl. Saarbrücken: 2004
- Arbeitsgruppe „Wirkung von Feinstaub auf die menschliche Gesundheit“ der Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN: Bewertung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes zur gesundheitlichen Wirkung von Partikeln in der Luft. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 8 (2003), 257-278. Internet: <http://www.scientificjournals.com/sj/ufp/Pdf/ald/6131> (Zugang: November 2007)
- Arrhigi, H.M.; Hertz-Picciotto, I.: Controlling for time-since-hire in occupational studies using internal comparisons and cumulative exposure. *Epidemiol.* 6 (1995), 4, 415-418
- Attfield, M.D.: A cohort mortality study with a nested case control study of lung cancer and diesel exhaust among nonmetal miners (2004). Internet: <http://www.cdc.gov/niosh/programs/mining/projects.html> (Zugang: November 2007)
- Australian Government (Department of Veterans' Affairs); The University of Adelaide Australia (Department of Public Health): Australian Participants in British Nuclear Power Tests in Australia. Mortality and Cancer Incidence. Appendix 4: The healthy worker effect. Volume 2. 2006. Internet: [http://www.dva.gov.au/media/publicat/2006/nuclear\\_test/mortality\\_and\\_cancer\\_incidence/](http://www.dva.gov.au/media/publicat/2006/nuclear_test/mortality_and_cancer_incidence/) (Zugang: November 2007)
- Band , P.R.; Le Nhu, D. ; MacArthur, A.C. ; Fang, R. ; Gallagher, R.P. : Identification of occupational cancer risks in British Columbia: A population-based case-control study of 1129 cases of bladder cancer. *J. O. E. M.* 47 (2005),8, 854-858
- Baris, D.; Garrity, T.J.; Telles, J.L.; Heineman, E.F.; Olshan, A.; Zahm, S.H.: Cohort mortality study of Philadelphia firefighters. *Am. J. Ind. Med.* 39 (2001), 5, 463-476
- Beauchamp, T.; Childress, J.: *Principles of Biomedical Ethics*. 4<sup>th</sup> edit. New York and Oxford: Oxford University Press 1994



- Becklake, M.R.: The epidemiology of asbestosis. In: Liddell, F.D.K.; Miller, K.: Mineral Fibers and Health. Boca Raton, FL: CRC Press 1991, 103-119
- Bender, A.P.; Parker, D.L.; Johnson, R.A.; Scharber, W.K.; Williams, A.N.; Marbury, M.C.; Mandel, J.S.: Minnesota highway maintenance worker study: Cancer mortality. *Am. J. Ind. Med.* 15 (1989), 545-556
- Benhamou, S.; Benhamou, E.; Flamant, R.: Occupational risk factors of lung cancer in a French case-control study. *Br. J. Ind. Med.* 45 (1988), 231-233
- Bernhard, C.: An introduction to the study of experimental medicine. (Translated by Henry Copley Greene). New York: Dover, 1957
- Berry, G.: The analysis of mortality by the subject-years method. *Biometrics* 39 (1983), 173-184
- Bertelsmann Stiftung; Hans-Böckler-Stiftung: Betriebliche Gesundheitspolitik. Schlussbericht. 20. Februar 2004
- Bertolt Brecht: *Leben des Galilei*. Frankfurt: Suhrkamp, Schauspielhaus Zürich 1943
- Bhatia, R.; Lopipero, P.; Smith, A.H.: Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiol.* 9 (1998), 84-91
- Bjork, J.; Albin, M.; Welinder, H.; Tinnerberg, H.; Mauritzson, N.; Kauppinen, T.; Stromberg, U.; Johansson, B.; Billstrom, R.; Mikoczy, Z.; Ahlgren, T.; Nilsson, P.G.; Mitelman, F.; Hagmar, L.: Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occup. Environ. Med.* 58 (2001), 11, 722-727
- BMGS (Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung): Ressortforschung. 2004; Internet: [http://www.bmg.bund.de/cIn\\_040/nn\\_600116/DE/Themenschwerpunkte/Ressortforschung/ressortforschung-node,param=.html\\_\\_nnn=true](http://www.bmg.bund.de/cIn_040/nn_600116/DE/Themenschwerpunkte/Ressortforschung/ressortforschung-node,param=.html__nnn=true) (Zugang: November 2007)
- BMU (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit): Der Partikelfilter kommt. Pressemitteilung des BMU Nr. 216/04. Berlin 13.07.2004, Internet: [http://www.bmu.de/pressearchiv/15\\_legislaturperiode/pm/6226.php](http://www.bmu.de/pressearchiv/15_legislaturperiode/pm/6226.php) (Zugang: November 2007)
- Boffetta, P.: Risk of acute myeloid leukemia after exposure to diesel exhaust: a review of the epidemiologic evidence. *JOEM* 46 (2004), 10, 1076-1083
- Boffetta, P.; Burstyn, I.; Partanen, T.; Kromhout, H.; Svane, O.; Langard, S.; Jarvholm, B.; Frentzel-Beyme, R.; Kauppinen, T.; Stucker, I.; Shaham, J.; Heederik, D.; Ahrens, W.; Bergdahl, I. A.; Cenee, S.; Ferro, G.; Heikkila, P.; Hooiveld, M.; Johansen, C.; Randem, B.G.; Schill, W.: Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. II. Exposure to bitumen fume and other agents. *Am. J. Ind. Med.* 43 (2003), 1, 28-39
- Boffetta, P.; Dosemeci, M.; Gridley, G.; Bath, H.; Moradi, T.; Silverman, D.: Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women. *Cancer Causes Control* 12 (2001a), 4, 365-374
- Boffetta, P.; Silverman, D.T.: A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiol.* 12 (2001b), 1, 125-130
- Boffetta, P.; Harris, R.E.; Wynder, E.L.: Case-control study of occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer risk. *Am. J. Ind. Med.* 17 (1990), 577-591

Boffetta, P.; Jourenkova, N.; Gustavsson, P.: Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 8 (1997), 444-472

Boffetta, P.; Stellman, S.D.: Association between diesel exhaust exposure and multiple myeloma: an example of confounding. *Prev. Med.* 17 (1988), 236-237

Boffetta, P.; Stellman, S.D.; Garfinkel, L.: Diesel exhaust exposure and mortality among males in the American Cancer Society prospective study. *Am. J. Ind. Med.* 14 (1988), 403-415

Brenner, H.; Gefeller, O.; Greenland, S.: Risk and rate advancement periods as measures of exposure impact on the occurrence of chronic diseases. *Epidemiol.* 4 (1993), 229-236

Breslow, N.E.; Day N.E.: *Statistical Methods in Cancer Research: Vol. 2. The Design and Analysis of Cohort Studies.* Scientific Publication, No. 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1987

Brüske-Hohlfeld, I.; Möhner, M.; Ahrens, W.; Pohlabein, H.; Heinrich, J.; Kreuzer, M.; Jockel, K.H.; Wichmann, H.E.: Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany. *Am. J. Ind. Med.* 36 (1999), 405-414

Brüske-Hohlfeld, I.; Möhner, M.; Pohlabein, H.; Ahrens, W.; Bolm-Audorff, U.; Kreienbrock, L.; Kreuzer, M.; Jahn, I.; Wichmann, H.E.: Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 151 (2000): 384-395

Bullard, R.D.: Solid waste sites and the black Houston community. *Sociol. Inq.* 53 (1983), 273-288

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA): Liste der Berufskrankheiten. 2002, Internet: [www.baua.de/prax/bk/](http://www.baua.de/prax/bk/). (Zugang: November 2007)

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA): Novellierung der Gefahrstoffverordnung. 2005a, Internet: [http://www.baua.de/nn\\_5846/de/\\_\\_\\_Service/Suche/Erweiterte\\_20Suche\\_\\_\\_form,templated=processForm.html\\_\\_nnn=true](http://www.baua.de/nn_5846/de/___Service/Suche/Erweiterte_20Suche___form,templated=processForm.html__nnn=true) (Zugang: November 2007)

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA): Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe nach Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG, 6. Abschnitt der Gefahrstoffverordnung und TRGS 905. 2005b, Internet: [http://www.baua.de/nn\\_34490/de/\\_\\_\\_Service/Suche/Schnellsuche\\_\\_\\_form,templated=processForm.html](http://www.baua.de/nn_34490/de/___Service/Suche/Schnellsuche___form,templated=processForm.html) (Zugang: November 2007)

California Environmental Protection Agency (California EPA): Part B: Health risk assessment for diesel exhaust. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Sacramento CA (1998), Internet: [www.arb.ca.gov/regact/diesltac/diesltac.htm](http://www.arb.ca.gov/regact/diesltac/diesltac.htm) (Zugang: November 2007)

Cardis, E.; Vrijheid, M.; Blettner, M.; Gilbert, E.; Hakama, M.; Hill, C.; Howe, G.; Kaldor, C.; Muirhead, R.; Schubauer-Berigan, M.; Yoshimura, T.; Bermann, F.; Cowper, G.; Fix, J.; Hacker, C.; Heinmiller, B.; Marshall, M.; Thierry-Chef, I.; Utterback, D.; Ahn, Y.O.; Amoros, E.; Ashmore, P.; Auvinen, A.; Bae, J.-M.; Bernar Solano, J.; Biau, A.; Combalot, E.; Deboodt, P.; Diez Sacristan, A. Eklof, M.; Engels, H.; Engholm, G.; Gulis, G.; Habib, R.; Holan, K.; Hyvonen, H.; Kerekes, A.; Kurtinaitis, H.; Malker, H.; Martuzzi, M.; Mastauskas, A.; Monnet, A.; Moser, M.;

- Charlton, B.G.: Attribution of causation in epidemiology: chain or mosaic? *J. Clin. Epidemiol.* 49 (1996), 105-107
- Chau, N.; Benamghar, L.; Pham, Q.T.; Teculescu, D.; Rebstock, E.; Mur, J.M.: Mortality of iron Lorraine (France): relations between lung function and respiratory symptoms and subsequent mortality. *Br. J. Ind. Med.* 50 (1993), 11, 1017-1031
- Checkoway, H.; Pearce, N.; Kriebel, D.: *Research methods in occupational epidemiology*. New York: Oxford University Press 2004
- Checkoway, H.; Demers, P.A.: Occupational case-control studies. *Epidemiol. Rev.* 16 (1994), 151-162
- Clayton, D.; Hills, M.: *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press 1993
- Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2007; Internet: [www.cochrane.org/resources/handbook/](http://www.cochrane.org/resources/handbook/) (Zugang: November 2007)
- Cohen, A.J.; Higgins, M.W.P.: Health effects of diesel exhaust: Epidemiology. In: Nauss, K.M. (ed.): *Diesel exhaust: A critical analysis of emissions, exposure, and health effects. A special report of the Institute's Diesel Working Group*. Cambridge, MA: 1995 (Health Effects Institute), 251-292
- Cole, S.R.: Atheoretical science: a response to the poverty of Popperian epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 25 (1996), 899-900
- Cooke, W.E.; McDonald, S.; Oliver, T.: Pulmonary asbestosis. *Brit. Med. J.* 2 (1927), 1024-1027
- Corn, J.K.: Historical aspects of industrial hygiene: silicosis. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41 (1980), 125-132
- Coughlin, S.S.: Environmental justice: the role of epidemiology in protecting unempowered communities from environmental hazards. *The Science of the Total Environment* 184 (1996), 67-76
- Crump, K.S.; Lambert, T.; Chen, C.: Assessment of risk from exposure to diesel engine emissions. Clement International Corporation. Prepared for U.S. EPA unter contract no. 68-02-4601; 56. 1991
- Dahmann, D.; Fricke, H.H.; Bauer, H.D.: Diesel engine emissions in workplace-atmospheres in Germany. *Occup. Hyg.* 3 (1996), 255-262
- Damber, L.A.; Larsson, L.G.: Occupation and male lung cancer: A case-control study in northern Sweden. *Br. J. Ind. Med.* 44 (1987), 446-453
- Decoufle, P.: Occupation. In: Schottenfeld, D.; Fraumeni, J.F.: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: W.B. Saunders 1982, 318-325
- DeMarini, D.M.; Brooks, L.R.; Warren, S.H.; Kobayashi, T.; Gilmour, M.I.; Singh, P.: Bioassay-directed fractionation and salmonella mutagenicity of automobile and forklift diesel exhaust Particles. *Environ. Health Perspect.* 122 (2004), 8, 814-819
- Detels, R.; Breslow, L.: Current scope and concerns in public health. In: Holland, W.W.; Detels, R.; Knox, G.: *Oxford Textbook of Public Health. Second Edition. Methods of Public Health*. Oxford New York Toronto: Oxford University Press 1991, 49-65

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (DAE): Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). 1999, Internet: <http://www.dgepi.de/doc/Empfehlungen.doc> (Zugang: November 2007)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): MAK- und BAT-Werte-Liste. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Weinheim: Wiley-VCH Verlagsgesellschaft 1999, 2003

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): MAK- und BAT-Werte-Liste. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Weinheim: Wiley-VCH Verlagsgesellschaft 2004

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): MAK- und BAT-Werte-Liste. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Weinheim: Wiley-VCH Verlagsgesellschaft 2007

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): MAK- und BAT-Werte-Liste. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 40. Weinheim: Wiley-VCH Verlagsgesellschaft 2004

Des Jarlais, D.C.; Lyles, C.; Crepaz, N.; the TREND Group: Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. *American Journal of Public Health* 94 (2004), 3, 361-366

Dickersin, K.: Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind? *Int. J. Epidemiol.* 31 (2002), 6-12

Diez-Roux, A.V.: Multilevel Analysis in Public Health Research. *Ann. Rev. Public Health* 21 (2000), 171-92

DIN EN 481 „Arbeitsplatzatmosphäre – Festlegung der Teilchenverteilung zur Messung luftgetragener Partikel“. Berlin: Beuth Verlag GmbH 1993

Divine, B.J.; Hartman, C.M.: Update of a study of crude oil production workers 1946-1994. *Occup. Environ. Med.* 57 (2000), 411-417

Dockery, D.W.; Pope, C.A. 3<sup>rd</sup>; Xu, X.; Spengler, J.D.; Ware, J.H.; Fay, M.E.; Ferris, B.G. Jr; Speizer, F.E.: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N. Engl. J. Med.* 329 (1993), 24, 1753-1759

Doll, R.; Peto, R.; Boreham, J.; Sutherland, I.: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328 (2004), 1519-1528

Doll, R.: Fisher and Bradford Hill: their personal impact. *Int. J. Epidemiol.* 32 (2003), 929-931

Doll, R.: Proof of Causality, deduction from epidemiological observation. *Perspect. Biol. Med.* 45 (2002), 4, 499-515

Doll, R.: Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit. J. Ind. Med.* 12 (1955), 81-86

Doll, R.: The causes of death among gas-workers with special reference to cancer of the lung. *Brit. J. Ind. Med.* 9 (1952), 180-185

Donaldson, K.; Tran, C.L.: Inflammation caused by particles and fibers. *Inhal. Toxicol.* 14 (2002), 5-27

Donaldson, K.; Stone, V.; Seaton, A.; MacNee, W.: Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. *Environ. Health Perspect.* 109 (2001), 14, 523-527

- Dreesen, W.C.; Dalla Valla, J.M.; Edwards, T.I.: A Study of Asbestosis in the Asbestos Textile Industry. Public Health Bulletin, no. 241. Washington, DC: U.S. Government Printing Office 1938
- Dudenhöffer, F.: Partikelfilter – Zukunftsmarkt für die Zulieferer. (2003); Internet: <http://www.bmu.de/allgemein/content/35000.php> (Zugang: November 2007)
- Duhme, H.; Weiland, S.K.; Keil, U.; Kraemer, B.; Schmid, M.; Stender, M.; Chambless, L.: The association between self-reported symptoms of asthma and allergic rhinitis and self-reported traffic density on street of residence in adolescents. *Epidemiol.* 7 (1996), 578-582
- Dupont, W.D.: Statistical modelling for Biomedical Researchers – A simple introduction to the analysis of complex data. Cambridge:University Press 2004
- Eckholm, E.; Scherr, J.: Double standards and the pesticide trade. *New Sci.* 77 (1978), 441-443
- Ederer, F.; Axtell, L.M.; Cutler, S.J.: The relative survival rate: a statement of methodology. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 6 (1961), 101-121
- Edling, C.; Anjou, C.G.; Axelson, O.; Kling, H.: Mortality among personnel exposed to diesel exhaust. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59 (1987), 559-565
- Edwards, J.; Walters, S.; Griffiths, R.K.: Hospital admissions for asthma in preschool children: Relationship to major roads in Birmingham. United Kingdom. *Arch. Environ. Health* 49 (1994), 223-227
- Egger, M.; Ebrahim, S.; Smith, G.G.: Where now for meta-analysis? *Int. J. Epidemiol.* 31 (2002), 1-5
- Egger, M.; Schneider, M.; Smith G.D.: Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 316 (1998), 140-144
- Elci, O.C.; Akpınar-Elci, M.; Blair, A.; Dosemeci, M.: Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. *J. Occup. Environ. Med.* 45 (2003), 10, 1100-1106
- Elm von, E., Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. (for the STROBE Initiative): Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 335 (2007), 806-808
- Emmelin, A.; Nyström, L.; Wall, S.: Diesel exhaust exposure and smoking: A case-referent study of lung cancer among Swedish dock workers. *Epidemiol.* 4 (1993), 237-244
- Enderlein, G.; Martin, K.; Heuchert, G.; Stark, H.: Registerabgleich und arbeitsplatzbezogene Krebsrisiken mittels Kohortenstudien. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW 1995. (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin: Forschung, Fb 01 HK 520)
- Engel, G.L.: The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science* 196 (1977), 4286, 129
- Environmental Protection Agency (EPA/US): Fact sheet: EPA's Guidelines for carcinogen risk assessment (2003)
- EPA (Environmental Protection Agency, US): Health assessment document for diesel engine exhaust. EPA/600/8-90/057F. National Center for Environmental Assessment

- (2002), Washington DC. Internet: <http://www.epa.gov/ttn/atw/dieselfinal.pdf> (Zugang: November 2007)
- Evans, A.S.: Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited. *Yale J. Biol. Med.* 49 (1976), 175-95
- Evans, A.S.; Mueller, N.E.: Viruses and cancer. Causal associations. *Ann. Epidemiol.* 1 (1990), 71-92
- Fisher, R.A.: Indeterminism and natural selection. *Phil. Sci.* 1 (1934), 99-117
- Flanders, W.D.; Cardenas, V.M.; Austin, H.: Confounding by time since hire in internal comparisons of cumulative exposure in occupational cohort studies. *Epidemiol.* 4 (1993), 336-341
- Fleiss, J.L.: *Statistical Methods for Rates and Proportions*, second edition. New York: John Wiley & Sons 1981, 212-36
- Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF): Großes Netzwerk für kleine Teilchen - Aerosolforschung in der GSF. 2005. Internet: <http://www.gsf.de/search/index.php> (Zugang: November 2007)
- Fox, A.J.; Collier, P.F.: Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 30 (1976), 225-230
- Franco, E.L.; Correa, P.; Santella, R.M.; Wu, X.; Goodman, S.N.; Petersen, G.M.: Role and limitations of epidemiology in establishing a causal association. *Sem. Cancer Biol.* 14 (2004), 413-426
- Fritschi, L.; Glass, D.C.; Tabrizi, J.S.; Leavy J.E., Ambrosini, G.L.: Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: A case-control study in western Australia. *Occup Environ Med* 64 (2007), 60-65
- Fredricks, D.N.; Relman, D.A.: Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin. Microbiol. Rev.* 9 (1996), 18-33
- Frumkin, H.; Thun, M.J.: Diesel exhaust. *CA Cancer J. Clin.* 51 (2001), 3, 193-198
- Garland, F.C.; Gorham, E.D.; Garland, C.F.; Ducatman, A.M.: Testicular cancer in US Navy personnel. *Am. J. Epidemiol.* 127 (1988), 411-414
- Garschick, E.; Laden, F.; Hart, J.E., Smith, Th.J.; Rosner, B.: Smoking imputation and lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *American Journal of Industrial Medicine* 49 (2006), 709-718
- Garshick, E.; Laden, F.; Hart, J.E.; Rosner, B.; Smith, T.J.; Dockery, D.W.; Speizer, F.E.: Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Environ. Health Perspect.* 112 (2004a), 15, 1539-1543
- Garshick, E.: Diesel particle exposure and lung cancer. (2004b) <http://researchportfolio.cancer.gov/cgi-bin/abstract.pl?SID=127037&ProjectID=55157>
- Garshick, E.; Schenker, M.B.; Muñoz, A.; Segal, M.; Smith, T.J.; Woskie, S.R.; Hammond, S.K.; Speizer, F.E.: A case-control study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 (1987), 1242-1248
- Garshick, E.; Schenker, M.B.; Muñoz, A.; Segal, M.; Smith, T.J.; Woskie, S.R.; Hammond, S.K.; Speizer, F.E.: A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137 (1988), 820-825

Garrett, J.M.: Graphical assessment of the Cox proportional hazards assumption. *Stata Technical Bulletin* 35 (1997), 9-14. Reprinted in *Stata Technical Bulletin Reprints*, vol.6, 38-44

Gerhardt, V.: *Immanuel Kant. Vernunft und Leben*. Stuttgart: Reclam 2002

Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH (forsa): *Meinungen zu Dieselrußfiltern (Forsa-Umfrage, Stand: Juni 2004)*. Internet: <http://www.bmu.de/allgemein/content/35000.php> (Zugang: November 2007)

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Rauchen, Angaben im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 und im Telefonischen Gesundheitssurvey 2002/2003 in Deutschland. 2007, Internet: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=4239&suchstring=rauchen\\_bundesgesundheitsurvey&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TAB&methode=1&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=1&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gastg&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_news=&p\\_aid=12881438&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=4239&suchstring=rauchen_bundesgesundheitsurvey&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=1&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_sprachkz=D&p_uid=gastg&p_lfd_nr=1&p_news=&p_aid=12881438&hlp_nr=3&p_janein=J) (Zugang: November 2007)

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Lungenkarzinom. 2004, Internet: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg\\_stichwort.prc\\_stichwort?suchstring=Lungenkarzinom&p\\_methode=1&p\\_synonyme=1&p\\_souindex=&p\\_isgbe\\_score=&anz\\_ber=2&anz\\_tab=38&anz\\_gra=16&anz\\_def=1&anz\\_link=1&anz\\_son=0&p\\_volltext=&seite=&query\\_id=&button=1&p\\_uid=gast&p\\_aid=74287668&x=&p\\_sprache=D&cb\\_wk=dummy&next\\_tr=1&erg\\_art=TXT#TXT](http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_stichwort.prc_stichwort?suchstring=Lungenkarzinom&p_methode=1&p_synonyme=1&p_souindex=&p_isgbe_score=&anz_ber=2&anz_tab=38&anz_gra=16&anz_def=1&anz_link=1&anz_son=0&p_volltext=&seite=&query_id=&button=1&p_uid=gast&p_aid=74287668&x=&p_sprache=D&cb_wk=dummy&next_tr=1&erg_art=TXT#TXT) (Zugang: November 2007)

Gluck, U.; Schutz, R.; Gebbers, J.O.: Cytopathology of the nasal mucosa in chronic exposure to diesel engine emission: a five-year survey of Swiss customs officers. *Environ. Health Perspect.* 111 (2003), 7, 925-929

Goldberg, M.S.; Parent, M.E.; Siemiatycki, J.; Desy, M.; Nadon, L.; Richardson, L.; Lakhani, R.; Latreille, B.; Valois, M.F.: A case-control study of the relationship between the risk of colon cancer in men and exposures to occupational agents. *Am. J. Ind. Med.* 39 (2001), 531-546

Goldman, L.; Sayson, R.; Robbins, S.; Cohn, L.; Bettmann M., Weisberg, M.: The value of the autopsy in three medical eras. *N. Engl. J. Med.* 308 (1983), 1000-1005

Gordis, L.: *Epidemiologie*. Marburg: Kilian-Verlag 2001

Greenland, S.; Finkle, W.D.: A critical look at methods for handling missing covariates in epidemiologic regression analysis. *American Journal of Epidemiol.* 142 (1995), 1255-1264

Greenland, S.; Gago-Dominguez, M.; Castela, J.E.: The Value of Risk-Factor ("Black-Box"). *Epidemiol.* 15 (2004), 5, 529-535

Guo, J.; Kauppinen, T.; Kyyronen, P.; Heikkilä, P.; Lindbohm, M.L.; Pukkala, E.: Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukemia among Finnish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. *Int. J. Cancer* 111 (2004a), 2, 286-292

Guo, J.; Kauppinen, T.; Kyyrönen, P.; Lindbohm, M.-L.; Heikkilä, P.; Pukkala, E.: Occupational exposure to diesel and gasoline engine exhaust and risk of lung cancer among Finnish workers. *Am. J. Ind. Med.* 45 (2004b), 483-490

Gustavsson, P.; Jakobsson, R.; Nyberg, F.; Pershagen, G.; Järup, L.; Scheele, P.: Occupational exposure and lung cancer risk: A Population-based Case Referent study. *Am. J. Epidemiol.* 152 (2000), 32-40

Gustavsson, P.; Plato, N.; Lidström, E.B.; Hogstedt, C.: Lung cancer and exposure to diesel among bus garage workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 16 (1990), 348-354

Hall, N.E.L.; Wynder, E.L.: Diesel exhaust exposure and lung cancer: A case-control study. *Environ. Res.* 34 (1984), 77-86

Hansen, E.S.: A follow-up study on the mortality of truck drivers. *Am. J. Ind. Med.* 23 (1993), 811-821

Hansen, J.; Raaschou-Nielsen, O.; Olsen, J.H.: Increased risk of lung cancer among different types of professional drivers in Denmark. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998), 115-118

Hayes, R.B.; Thomas, T.; Silverman, D.T.; Vineis, P.; Blot, W.J.; Mason, T.J.; Pickle, L.W.; Correa, P.; Fontham, T.H.; Schoenberg, J.B.: Lung cancer in motor exhaust-related occupations. *Am. J. Ind. Med.* 16 (1989), 685-695

Hebisch, R.; Dabill, D.; Dahmann, D.; Diebold, F.; Geiregat N.; Grosjean, R.; Mattenklott, M.; Perret, V.; Guillemin, M.: Sampling and analysis of carbon in diesel exhaust particulates – an international comparison. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76 (2003), 137-142

HEI Diesel Working Group: Diesel Exhaust: A critical analysis of emissions, exposure, and health effects. Special Report. Cambridge MA: HEI 1995

HEI Health Effects Institute: Research on diesel exhaust and other particles. Program Summary. HEI Oktober 2003, 1-11

Heinrich, U.; Fuhst, R.; Rittinghausen, S.; Creutzenberg, O.; Bellman, B.; Koch, W. Levsen, K.: Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhal. Toxicol.* 7 (1995), 533-556

Heinrich, U.; Muhle, S.; Takenaka, E.; Ernst, R.; Fuhst, U.; Mohr, F.; Pott, F.; Stöber, W.: Chronic effects on the respiratory tract of hamsters, mice, and rats after long-term inhalation of high concentrations of filtered and unfiltered diesel engine emissions. *J. Appl. Toxicol.* 6 (1986), 383-395

Hernberg, S.; Partenen, T.; Nordman, C.-H.; Sumari, P.: Coronary heart disease among workers exposed to carbon disulfide. *Brit. J. Ind. Med.* 27 (1970), 313-325

Herr, J.: Bewertung von Umweltstandards für den Kraftfahrzeugverkehr unter besonderer Berücksichtigung der 23. Bundesimmissionsschutzverordnung aus umwelttoxikologischer, umwelttechnischer und umweltrechtlicher Sicht. 2002, Internet: <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2003/1012/pdf/HerrJochen-2002-12-16.pdf> (Zugang: November 2007)

Heuchert, G.: Bewertung epidemiologischer Studien zur Analyse der Beziehungen zwischen silikoseinduzierenden Feinstaubexpositionen und Lungenkrebs. 1998. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Berlin

Hill, A.B.: The environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 58 (1965), 295-300

Hoffmann, K.; Heidemann, C.: Vergleich von Kohortenstudien im Fall-Kontroll- und Fall-Kohorten-Design. Berliner Zentrum Public Health, Blaue Reihe 03 (2005)



- Howe, G.; Chiarelli, A.M.; Lindsay, J.P.: Components and modifiers of the healthy worker effect: Evidence from three occupational cohorts and implications for industrial compensation. *American Journal of Epidemiology* 128 (1988), 6, 1364-1375
- Howe, G.R.; Fraser, D.; Lindsay, J.; Presnal, B.; Yu, S.Z.: Cancer mortality (1965-77) in relation to diesel fume and coal exposure in a cohort of retired railway workers. *J. Natl. Cancer Inst.* 70 (1983), 1015-1019
- Hripcsak, G.; Heitjan, D.F.: Measuring agreement in medical informatics reliability studies. Columbia University, New York. 2002, Internet: [http://www.dmi.columbia.edu/homepages/hripcsa/Publication/2002\\_JBI\\_Hripcsak\\_Kappa.doc](http://www.dmi.columbia.edu/homepages/hripcsa/Publication/2002_JBI_Hripcsak_Kappa.doc) (Zugang: November 2007)
- Hume, D.: An enquiry concerning human understanding. Indianapolis: Hackett 1977
- Hume, D.: A Treatise of Human Nature. (Originally published in 1739.) Oxford University Press edition. with an Analytical Index by L.A. Selby-Bigge, published 1888. Second edition with text revised and notes by P.H. Nidditch, 1978
- Hunter, D.: Diseases of Occupations, 6<sup>th</sup> ed. London: Hodder and Stoughton 1978
- Hurrelmann, K.; Laaser, U.: Entwicklung und Perspektiven der Gesundheitswissenschaften. In: Hurrelmann, K.; Laaser, U.: Handbuch Gesundheitswissenschaften. Weinheim und München: Juventa 1998, 17-45
- Hurrelmann, K.; Razum, O.; Laaser, U.: Handbuch Gesundheitswissenschaften- Juventa 2006
- IARC (International Agency for Research on Cancer): Diesel and gasoline engine exhaust and some nitroarenes. In: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 46. Lyon (France): World Health Organisation, IARC 1989, 41-185
- IARC (International Agency for Research on Cancer) Working Group: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. In: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Lyon (France): International Agency of Research on Cancer 1994, 177-240
- Institut für Arbeitsmarkt- und Sozialforschung (2005): IAB Berufe Atlas. Internet: [www.iab.de](http://www.iab.de) (Zugang: November 2007)
- Internationale Konferenz zur Gesundheitsförderung (WHO). Ottawa, November 1986. In: Kritische Medizin. Grenzen der Prävention. Argument Sonderband AS 178, 1986
- Järnholm, B.; Silverman, D.: Lung cancer in heavy equipment operators and truck drivers with diesel exhaust exposure in the construction industry. *Occup. Environ. Med.* 60 (2003), 516-520
- Jiangguang, J.; Granström, C.; Hemminki, K.: Occupational risk factors for kidney cancer: A cohort study in Sweden. *World J. Urol.* 23 (2005), 271-278
- Johnston, A.M.; Buchanan, D.; Robertson, A.; Miller, B.G.: Investigation of the possible association between exposure to diesel exhaust particulates in British coalmines and lung cancer. IOM Report TM/97/08 (1997)
- K&S Gruppe: 2004, <http://www.kalisalz.de/> (Zugang: November 2004)

- Kappos, A.D.; Bruckmann, P.; Eikmann, T.; Englert, N.; Heinrich, U.; Höpfe, P.; Koch, E.; Krause, G.H.M.; Kreyling, W.G.; Rauchfuss, K.; Rombout, P.; Schulz-Klemp, V.; Thiel, W.R.; Wichmann, H.-E.: Health effects of particles in ambient air. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207 (2004), 399-407
- Kauppinen, T.; Heikkilä, P.; Partanen, T.; Virtanen, S.V.; Pukkala, E.; Ylostalo, P.; Burstyn, I.; Ferro, G.; Boffetta, P.: Mortality and cancer incidence of workers in Finnish road paving companies. *Am. J. Ind. Med.* 43 (2003), 1, 49-57
- Kellen, E.; Zeegers, M.P.; Paulussen, A.; Vlietinck, R.; Van Vlem, E.; Veulemans, H.; Buntinx, F.: Does occupational exposure to PAHs, diesel and aromatic amines interact with smoking and metabolic genetic polymorphisms to increase the risk on bladder cancer?; The Belgian case control study on bladder cancer risk. *Cancer Letters* 245 (2007), 51-60
- Kellen, E.; Zeegers, M.P.; Lousbergh, D.; Paulussen, A.; Buntinx, F.: A Belgian Case control study on bladder cancer: Rationale and design. *Arch. Pub. Health* 63 (2005), 17-34
- Kircher, T.; Helson, J.; Burdo, H.: The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N. Engl. J. Med.* 313 (1985), 1263-1269
- Kirkwood, B.: Making public health interventions more evidence based - TREND statement for non-randomised designs will make a difference. *B.M.J.* 328 (2004), 7446, 966-967
- Klug, S.J.; Bender, R.; Blettner, M.; Lange, S.: Wichtigste epidemiologische Studientypen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 129 (2004), 7-10
- Klug, S.J.; Zeeb, H.; Blettner, M.: Neue Möglichkeit der Recherche von Todesursachen in Deutschland über Statistische Landesämter am Beispiel einer retrospektiven Kohortenstudie. *Gesundheitswesen* 65 (2003), 4, 243-249
- Knaapen, A.M.; Borm, P.J.; Albrecht, C.; Schins, R.P.: Inhaled particles and lung cancer. Part A: mechanisms. *Int. J. Cancer* 109 (2004), 799-809
- Knudson, A.G.: Hereditary predisposition to cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 833 (1997), 58-67
- Koch, J.R.; Landis, G.G.: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33 (1977), 159-74
- Koopman, J.S.; Weed, D.L.: Epigenesis theory: a mathematical model relating causal concepts of pathogenesis in individuals to disease patterns in populations. *Am. J. Epidemiol.* 132 (1990), 366-390
- Korn, L.A.; Graubard, B.I.; Midthune, D.: Time-to-event-analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time scale. *Am. J. Epidemiol.* 1997, 145, 72-80
- Kreienbrock, L.; Schach, S.: *Epidemiologische Methoden*. Heidelberg Berlin: Spektrum Akademischer Verlag 2000
- Krieger, N.: A century of census tracts: Health & the body politic (1906-2006). *J Urban Health* 83 (2006), 3, 355-361
- Krieger, N.: Embodiment: a conceptual glossary for epidemiology. *J. Epidemiol. Commun. Health* 59 (2005), 5, 350-355
- Krieger, N.: Epidemiology and the web of causation: has anyone seen the spider? *Soc. Sci. Med.* 39 (1994), 887-903

- Krieger, N.: Theories for social epidemiology in the 21<sup>st</sup> century: an ecosocial perspective. *Int. J. Epidemiol.* 30 (2001), 668-677
- Krieger, N.; Ziegler, S.: What explains the public's health? A call for epidemiologic theory. *Epidemiol.* 7 (1996), 107-109
- Laden, F.; Hart, J.E.; Eschenroeder, A.; Smith, T.J.; Garshick, E.: Historical estimation of diesel exhaust exposure in a cohort study of US railroad workers and lung cancer. *Cancer Causes Control* 17 (2006), 7, 911-919
- Lagiou, P.; Adami H.O.; Trichopoulos, D.: Causality in cancer epidemiology. *Eur. J. Epidemiol.* 20 (2005), 7, 565-574
- Lahl, U.; Steven, W.: Feinstaub – eine gesundheitspolitische Herausforderung. *Pneumologie* 59 (2005), 704-714
- LAI – Länderausschuss für Immissionsschutz: Beratungsvorlage für die 101. Sitzung des Länderausschusses für Immissionsschutz vom 9.-11.05.2001 in Mainz. Fragen der Luftreinhaltung. Abschlussbericht: Minderungspotentiale verschiedener Maßnahmen für PM<sub>10</sub>/PM<sub>2,5</sub> und NO<sub>x</sub> im Straßenverkehr (2001), 189-263
- Lambrech et al.: Immissionsnaher Risikovergleich von Diesel- und Ottomotorabgasen. Bericht im Auftrag des UBA (1999)
- Lange, D.; Reiss, M.: Bodenschätze und Bergbau in Deutschland. 2004, Internet: <http://www.geographie.uni-marburg.de/vgt/deutsch/brd/module/m4/U3.htm> (Zugang: November 2007)
- Langner, I.; Wellmann, J.; Bender, R.: Late entry in cox regression analysis with time varying covariates; Meeting abstract 2004; Internet: [www.egms.de/en/meetings/gmds2004/04gmds130.shtml](http://www.egms.de/en/meetings/gmds2004/04gmds130.shtml) (Zugang: November 2007)
- Larkin, E.K.; Smith, T.J.; Stayner, L.; Rosner, B.; Speizer, F.E.; Garshick, E.: Diesel exhaust exposure and lung cancer: adjustment for the effect of smoking in a retrospective cohort study. *Am. J. Ind. Med.* 38 (2000), 399-409
- Last, J.M.: *A Dictionary of Epidemiology*, 4<sup>th</sup> edit. New York, Oxford University Press 2001
- Lavelle, M.; Coyle, M.: The federal government, in its cleanup of hazardous sites and its pursuit of polluters, favors white communities over minority communities under environmental laws meant to provide equal protection for all citizens. *National Law Journal*: 1992
- Lee, D.H.K.; Selikoff, I.J.: Historical background to the asbestos problem. *Environ. Res.* 18 (1979), 300-314
- Laden, F.; Hart, J.E.; Eschenroeder, A.; Smith, T.J.; Garshick, E.: Historical estimation of diesel exhaust exposure in a cohort study of U.S. railroad workers and lung cancer. *Cancer Causes Control* 17 (2006), 911-919
- Lee, W.J.; Baris, D.; Jarvholm, B.; Silverman, D.T.; Bergdahl, I.A.; Blair, A.: Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in Swedish construction workers. *Int. J. Cancer* 107 (2003), 1, 134-138
- Lerchen, M.L.; Wiggins, C.L.; Samet, J.M.: Lung cancer and occupation in New Mexico. *JNCI* 79 (1987), 639-645
- Li, C.Y.; Sung, F.C.: A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup. Med.* 49 (1999), 4, 225-229

Liebig, J. von: Die Chemie in ihrer Anwendung auf Agrikultur und Physiologie. 1840

Lipton, R.; Ødegaard, T.: Causal thinking and causal language in epidemiology: it" in the details. *Epidemiol. Perspect. Innov.* 29 (2005), 2-8

Liu, Z.Y.; He, X.Z.; Chapman, R.S.: Smoking and other risk factors for lung cancer in Xuanwei, China. *Int. J. Epidemiol.* 20 (1991), 26-31

Loomis, D.; Wing, S.: Is molecular epidemiology a germ theory for the end of the twentieth century? *Int. J. Epidemiol.* 19 (1990), 1-3

Lotz, G., Plitzko, S., Gierke, E., Tittelbach, U., Kersten, N., Schneider, W.D. Longitudinal study about relationships between occupational exposure and lung function in salt miners. *Eur. Resp. J.* 22 (2003), Suppl. 45, 186

Lukas, V.: Kali- und Steinsalz in Deutschland. *Akad. Geowiss.* 20 (2002), 54-62

Mallen, C.; Peat, G.; Croft, P.: Quality assessment of observational studies is not commonplace in systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 59 (2006), 8, 765-769

Martin, A.E.: Ethical aspects of environmental and occupational toxicology. *World Health Forum* 4 (1983), 255-259

Martinson, B.C.; Anderson, M.S.; DeVries, R.: Scientists behaving badly. *Nature* 435 (2005), 737-738

Maschewsky, W.: Umweltgerechtigkeit und Public Health in der BRD. In: Maschewsky, W.: Umweltgerechtigkeit, Public Health und soziale Stadt. Frankfurt: Vas-Verlag für Akademische Schriften 2001, 167-189

Mauderly, J.L.; Snipes, M.B.; Barr, E.B.; Belinsky, S.A.; Bond, J.A.; Brooks, A.L.; Chang, I.Y.; Cheng, Y.S.; Gillett, N.A.; Griffith, W.C. et al.: Pulmonary toxicity of inhaled diesel exhaust and carbon black in chronically exposed rats. Part I: Neoplastic and nonneoplastic lung lesions. *Res. Rep. Health Eff. Inst. (United States)*, Oct 1994, (68 Pt 1) 1-75; discussion 77-97

Mayr, E.: Cause and effect in biology. *Science* 134 (1961), 1501-1506

McCurdy, S.A.; Sunyer, J.; Zock, J.-P.; Anto´, J.M.; Kogevinas, M.; European Community Respiratory Health Survey Study Group: Smoking and occupation from the European Community Health Survey. *Occup. Environ. Med.* 60 (2003), 643-648

McDuffie, H.H.; Pahwa, P.; Spinelli, J.J.; McLaughlin, J.R.; Fincham, S.; Robson, D.; Dosman, J.A.; Hu, J.: Canadian male farm residents, pesticide safety handling practices, exposure to animals and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Am. J. Ind. Med. Suppl.* 2 (2002), 54-61

McMichael, A.J.: Standardized mortality ratios and the 'healthy worker effect': scratching beneath the surface. *J Occ Med* (1976), 18, 165-168.

McNamee, R.: Confounding and confounders. *Occup. Environ. Med.* 60 (2003), 227-234

Meek, M.D.: Ah receptor and estrogen receptor-dependent modulation of gene expression by extracts of diesel exhaust particles. *Environ. Res.* 79 (1998), 114-121

Merewether, E.R.A.; Price, C.V.: Report of Effects of Asbestos Dust on the Lungs and Dust Suppression in the Asbestos Industry. London: Her Majesty's Stationery Office 1930

- Miettinen, O.S.: Idealism and ethics of public-health practioners. *Eur. J. Epidemiol.* 20 (2005), 805-807
- Miettinen, O.S.: Standardization of risk ratios. *Am. J. Epidemiol.* 96 (1972), 383-388
- Moolgavkar, S.H.; Luebeck, E.G.: Multistage carcinogenesis and the incidence of human cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 38 (2003), 302-306
- Morfeld, P.; Lampert, K.; Piekarski, C. (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften/HVBG): Staubexposition, Pneumokonioseentwicklung und Lungenkrebsmortalität: Eine Längstschnittstudie an Steinkohlenbergleuten aus dem Saarbergbau. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. HVBG, Sankt Augustin 2004
- Morfeld P., Lampert K., Ziegler M., Stegmaier G., Dhom G., Piekarski C.: Overall Mortality and Cancer Mortality of Coal Miners: Attempts to Adjust for Healthy Worker Selection Effects. *Ann. Occup. Hyg.* 41 (1997), 346-351.
- Morfeld, P.; Piekarski, C.: Anerkennung von Berufskrankheiten aus der Sicht der Epidemiologie – Missverständnis und Missbrauch des Kriteriums der Risikoverdopplung. *Zbl. Arbeitsmed.* 51 (2001), 276-285
- Morfeld, P.; Straif, K.: Zur Anerkennung von Berufskrankheiten. *Zbl. Arbeitsmed.* 51 (2001), 254-261
- Mori, Y.; Taneda, S.; Hayashi, H.; Sakushima, A.; Kamata, K.; Suzuki, A.K.; Yoshino, S.; Sakata, M.; Sagai, M.; Seki, K.: Estrogenic activities of chemicals in diesel exhaust particles. *Biol. Pharm. Bull.* 25 (2002), 145-146
- National Academy of Sciences/Institute of Medicine (USA): *The Future of Public Health.* Washington, D.C.: 1988
- National Research Council (NRC): *Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI Report).* Washington, DC: National Academy Press 1999
- Neumeyer-Gromen, A.; Bräunlich, A.; Zeeb, H.; Razum, O.: *Theorie und Praxis der Epidemiologie Teil I: Systematik theoretischer Grundlagen der Epidemiologie als zentrale Fachdisziplin von Public Health.* *Präv. Gesundheitsf.* 1 (2006a), 190-197
- Neumeyer-Gromen, A.; Bräunlich, A.; Razum, O.; Zeeb, H.: *Theorie und Praxis der Epidemiologie Teil II: Die empirische Umsetzung von Theoriebildung am Praxisbeispiel einer arbeitsepidemiologischen Kohortenstudie zu Dieselmotoremissionen und Lungenkrebs.* *Präv. Gesundheitsf.* 1 (2006b), 198-207
- Neumeyer-Gromen, A.: *Alles super beim Diesel? Die BAuA-Aktivitäten in der Dieselforschung.* In: *Sicherheit Gesundheit Wettbewerbsfähigkeit, Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 1996 – 2006, Jubiläumsband.* Hans-Jürgen Bieneck (Herausgeber), *Wirtschaftsverlag NW* (2006c), Bremerhaven. Internet: <http://www.nw-verlag.de/ie/index.htm>
- Newson, R: *Left truncation of entry in survival analysis 2006;* Internet: [www.statalist.blogspot.com/2006/03/st-re-left-truncation-of-entry-in.html](http://www.statalist.blogspot.com/2006/03/st-re-left-truncation-of-entry-in.html) (Zugang: November 2007)
- NHS Appraisal Tools: *Critical Appraisal Skills Programme (CASP) – Making Sense of Evidence.* 2007, Internet: <http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/resources.htm> (Zugang: November 2007)

- Nickens, H.W.: A socioeconomic and historical overview of environmental contamination and minority communities. In: Proceedings of The National Minority Health Conference. Focus on Environmental Contamination. Atlanta GA December 4-6 1990. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta GA: June 1992
- Nightingale, J.A.; Maggs, R.; Cullinan, P.; Donnelly, L.E.; Rogers, D.F.; Kinnersley, R.; Fan Chung, K.; Barnes, P.J.; Ashmore, M.; Newman-Taylor, A.: Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162 (2000), 1, 161-166
- Nordenhäll, C.; Pourazar, J.; Blomberg, A.; Levin, J.-O.; Sandström, T.; Ädelroth, E.: Airway inflammation following exposure to diesel exhaust: A study of time kinetics using induced sputum. *Eur. Respir. J.* 15 (2000), 1046-1051
- Nordenhäll, C.; Pourazar, J.; Ledin, M.-C.; Levin, J.-O.; Sandström, T.; Ädelroth, E.: Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.* 17 (2001), 909-915
- Nowak, D. Lungenkrebs durch Luftschadstoffe. 44. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie vom 26. bis 29. März 2003 in München; Internet: <http://diagnostik.diagnoseklinik-muenchen.de/lungenkrebs-asbest.html> (Zugang: November 2007)
- Ojajarvi, I.A.; Partanen, T.J.; Ahlbom, A.; Boffetta, P.; Hakulinen, T.; Jourenkova, N.; Kauppinen, T.P.; Kogevinas, M.; Porta, M.; Vainio, H.U.; Weiderpass, E.; Wesseling, C.H.: Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup. Environ. Med.* 57 (2000), 5, 316-324
- Olden, K.: Bringing science back to the neighborhood. *Science* 292 (1993), 1116
- Olsen, J.: Causes and prevention. *Scand. J. Soc. Med.* 19 (1991), 1-6
- Olsen, J.: Some consequences of adopting a conditional deterministic causal model in epidemiology. *Eur. J. Public Health* 3 (1993), 204-209
- Ono-Ogasawara, M et Smith, T.J.: Diesel exhaust particles in the work environment and their analysis. *Industrial Health* 42 (2004), 389-399
- Osann, K.E.: Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res.* 51 (1991), 4893-4897
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2001), Internet: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (Zugang: November 2007)
- Parascandola, M.; Weed, D.L.: Causation in epidemiology. *J. Epidemiol. Commun. Health* 55 (2001), 905-912
- Park, R.M. The healthy worker survivor effect and mortality at two automotive engine manufacturing plants. *Am. J. Ind. Med.* 30 (1996), 6, 655-63
- Park, R.; Krebs, J.; Mirer, F: Mortality at an automotive stamping and assembly complex. *Am. J. Ind. Med.* 10 (1994), 4, 449-63
- Park, R.M.; Maizlish, N.A.; Punnett, L.; Moure-Eraso, R.; Silverstein, M.A.: A comparison of PMRs and SMRs as estimators of occupational mortality. *Epidemiol.* 2 (1991), 49-59

- Pearce, N.; Checkoway, H.; Kriebel, D.: Bias in occupational epidemiology studies. *Occup. Environ. Med.* 64 (2007), 562-568
- Pearce, M.S.; Richardson, D.B.; Ridriguez-Artalejo, F.; Rogel, A.; Tardy, H.; Telle-Lamberton, M.; Turai, I.; Usel, M.; Veress, K.: Risk of cancer after low doses of ionising radiation: Retrospective cohort study in 15 countries. *B.M.J.* 331 (2005), 77-80
- Pearce, N.: *Epidemiology: Populations, methods and theories.* *Eur. J. Epidemiol.* 19 (2004), 729-731
- Pearce, N.: Traditional epidemiology, modern epidemiology, and public health. *Am. J. Public Health* 86 (1996), 678-683
- Pearce, N.: Methodological problems with time-related variables in occupational cohort studies. *Rev. Epidemiol. Sante. Publ.* 40 (1992), Suppl. 1, 43-54
- Pearce, N.; Checkoway, H.; Shy, C.: Time-related factors as potential confounders and effect modifiers in studies based on an occupational cohort. *Scand. J. Work Environ. Health* 12 (1986), 97-107
- Pearce, N.E.; Matos, E.; Vainio, H.; Boffetta, P.; Kogevinas, M.: *Occupational Cancer in Developing Countries.* International Agency of Research on Cancer. Lyon: 1994 (IARC Scientific Publications)
- Peller, S.: Lung cancer among miners in Joachimsthal. *Hum. Biol.* 11 (1939), 130-143
- Percy, C.; Stanek, E.D.; Gloeckler, L.: Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *Am. J. Public Health* 71 (1981), 3, 242-250
- Peters, A.; Schulz, H.; Kreyling, W.G.; Wichmann, H.-E.: Staub und Staubinhaltsstoffe/feine und ultrafeine Partikel. In: Wichmann, H.-E.; Fülgraff, G.; Schlipkötter, H.-W. (Hrsg.) *Handbuch der Umweltmedizin* 14. Erg. Lfg. 10 /1998, Kap. VI-2, Ecomed Verlag Landsberg.
- Peto, J.; Doll, R.; Hermon, C.; Binns, W.; Clayton, R.; Gotte, T: Relationships of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann. Occ. Hyg.* 29 (1985), 305-355
- Phillips, C.V.; Goodman, K.J. (2006): Causal criteria and Counterfactuals: Nothing more (or less) than scientific common sense. *Emerging Themes in Epidemiology* 3 (2006), 1-7
- Pirchan, A.; Sikl, H.: Cancer of the lung in miners of Jachymov (Joachimsthal). *Am. J. Cancer* 15 (1932), 681-722
- Pope, C.A. 3<sup>rd</sup>; Burnett, R.T.; Thun, M.J.; Calle, E.E.; Krewski, D.; Ito, K.; Thurston, G.D.: Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and longterm exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287 (2002), 9, 1132-1141
- Pope, C.A.III; Thun, M.J.; Namboodiri, M.M.; Dockery, D.W.; Evans, J.S.; Speizer, F.E.; Heath, C.W.: Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151 (1995), 669-674
- Popper, K.: *Logik der Forschung.* Tübingen: Mohr/Siebeck 1994
- Pott, P.: *Chirurgical Observations.* London: Hawes, Clarke and Collins 1775
- Qian, G.S.; Ross, R.K.; Yu, M.C.; Yuan, J.M.; Gao, Y.T.; Henderson, B.E.; Wogan, G.N.; Groopman, J.D.: A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and

- liver cancer risk in Shanghai, People`s Republic of China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.* 3 (1994), 3-10
- Quinn, M.M.; Sembajwe, G.; Stoddard A.M.; Kriebel, D.; Krieger, N.; Sorensen, G.; Hartman, C., Naishadham, D.; Barbeau, E.M.: Social disparities in the burden of occupational exposures: Results of a cross-sectional study. *Am. J. Ind. Med.* 50 (2007), 12, 861-875
- Rasmussen, H.: *Pheres* 38 (1975), 53
- Razum, O.; Rohrmann, S.: Der Healthy-migrant-Effekt: Bedeutung von Auswahlprozessen bei der Migration und Late-entry Bias. *Gesundheitswesen* 64 (2002), 82-88
- Rawls, J.: *A theory of justice*. Cambridge, MA: Belknap Press 1971
- Rehn, L.: Blasengeschwulste bei Fuchsinarbeitern. *Arch. Klin. Chir.* 50 (1895), 588-600
- Richiardi, L.; Mirabelli, D. Calisti, R.; Ttino, A. Ferrando, A.; Boffetta, P.; Merletti, F.: Occupational exposure to diesel exhausts and risk for lung cancer in a population-based case-control study in Italy. *Annals of Oncology* 17 (2006), 1842-1847
- Richardson, D.; Wing, S., Steenland, K.; McKelvey, W.: Time-related aspects of the healthy worker survivor effect. *Ann Epidemiol.* 14 (2004), 9, 633-9.
- Risom, L.; Møller, P.; Loft, S.: Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat. Res.* (2005) in press
- Rittgen, W. et Becker, N.: SMR analysis of historical follow-up studies with missing death certificates. *Biometrics* 56 (2000), 4, 1164-1169
- Robins, J.M.: A graphical approach to the identification and estimation of causal parameters in mortality studies with sustained exposure periods. *J. Chron. Dis.* 40 (1987), Suppl. 2, 139S-161S.
- Robins, J.M.: Estimation of the time-dependent accelerated failure time model in the presence of confounding factors. *Biometrika*; 79 (1992), 321-334
- Robins, J.M.: The control of confounding by intermediate variables. *Stat. Med.* 8 (1989), 679-701
- Rödelsperger, K.; Woitowitz, H.J.: *Astbeststaubgefährdung in Bremsendiensten*. Bremenhaven: Wirtschaftsverlag NW 1991. (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz: Forschung, Fb 631)
- Rom, W.N.: The discipline of environmental and occupational medicine. In: Rom, W.N.: *Environmental and Occupational Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Boston, MA: Little-Brown 1992, 3-6
- Roque, J.A.: Environmental equity: Reducing risk for all communities (review). *Environment* 35 (1993), 25-28
- Rosenbrock, R.: Public Health als soziale Innovation. *Das Gesundheitswesen* 57 (1995), 3, 140-144
- Rosenbrock, R.; Kühn, H.; Köhler, B.: *Präventionspolitik. Gesellschaftliche Strategien der Gesundheitssicherung*. Berlin: edition sigma 1994
- Rothman, K.J.: *Causes*. *Am. J. Epidemiol.* 104 (1976), 587-592
- Rothman, K.J.: Induction and latent periods. *Am. J. Epidemiol.* 114 (1981), 253-259



- Rothman, K.J.; Adami, H.-O.; Trichopoulos, D.: Should the mission of epidemiology include the eradication of poverty? *Lancet* 352 (1998a), 5, 810-813
- Rothman, K.J.; Greenland, S. Causation and Causal Inference in Epidemiology. *Am. J. Public Health* 95 (2005), 144-150
- Rothman, K.J.; Greenland, S.: *Modern Epidemiology*, 2nd edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins 1998
- Rushton, L.; Alderson, M.R.; Nagarajah, C.R.: Epidemiological survey of maintenance workers in London Transport executive bus garages and Chiswick works. *Br. J. Ind. Med.* 40 (1983), 340-345
- Russel, B.: On the notion of cause. In: *Mysticism and logic*. New York: W.W. Norton, 1929
- Sacks, J.; Steinberg, L.J.: *Environmental Equity: Statistical Issues*. Report of a Forum. NISS Technical Report No. 11. National Institute of Statistical Sciences. Research Triangle Park NC: April 1994
- Salvi, S.; Blomberg, A.; Rudell, B.; Kelly, F.; Sandström, T.; Holgate, S.T.; Frew, A.: Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159 (1999), 702-709
- Sandel, M.J.: *Liberalism and the Limits of Justice*. 1982
- Saracci, R.: Epidemiology: a science for justice in health. *International Journal of Epidemiology* 36 (2007), 265-68
- Saracci, R.; Boffetta, P.: Interactions of tobacco smoking with other causes of lung cancer. In: Samet, J.M.: *Epidemiology of lung cancer*. New York: Marcel Dekker (1994), 465-493
- Säverin, R.; Bräunlich, A.; Dahmann, D.; Enderlein, G.; Heuchert, G.: Diesel exhaust and lung cancer mortality in potash mining. *Am. J. Ind. Med.* 36 (1999), 415-422
- Säverin, R.; Bräunlich, A.; Enderlein, G.; Heuchert, G.: Kohortenstudie zum Einfluss von Dieselmotoremissionen auf die Lungenkrebsmortalität im Kalibergbau. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Berlin 1998
- Savitz, D.A.: The alternative to epidemiologic theory: whatever works. *Epidemiol.* 8 (1997), 210-212
- Schaffner, K.F.: *Discovery and Explanation in Biology and Medicine*. Chicago: University of Chicago Press 1993
- Schins, R.P.; Lightbody, J.H.; Borm, P.J.; Shi, T.; Donaldson, K.; Stone, V.: Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 195 (2004), 1-11
- Schnabel, P.-E.: Grundlagen und Entwicklungsperspektiven der Gesundheitswissenschaften. In: Seeberger, K.B.; Mühlbauer, B.: *Gesamtlehrbuch Pflegemanagement*. Berlin: Springer 2004, 1-43
- SIGN (Scottish intercollegiate guidelines network): SIGN 50: A guideline developers' handbook. Annex C. Critical appraisal: Notes and checklists 2007; Internet: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html> (Zugang: November 2007)

- Short, S.R. ; Petsonk, E.L. : Respiratory health risks among nonmetal miners. *Occup. Med.* 8 (1993), 1, 57-70
- Seidler, A.; Bolm-Audorff, U.; Schmitt, E.; Elsner, G.: Zum Zusammenhang von Rauchen und Übergewicht mit bandscheibenbedingten Erkrankungen der Lendenwirbelsäule – Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 39 (2004), 1, 12-14
- Seidler, A.; Pfahlberg, A.; Hornung, J.; Elsner, G.; Gefaller, O.: Anerkennung von Berufskrankheiten – Anwendung der Risikoverdopplung und alternativer Kriterien. *Zbl. Arbeitsmed.* 51 (2001), 286-295
- Seidler, A.; Heiskel, H.; Bickeboller, R.; Elsner, G.: Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scand J Work Environ Health* 24 (1998), 486-94
- Sexton, K.; Anderson, Y.B.: Equity in Environmental Health: Research Issues and Needs. *Toxicol. Ind. Health* 9 (1993), 685-727 u. 843-878
- Siemiatycki, J.; Wacholder, S.; Dewar, R.; Cadis, E.; Greenwood, C.; Richardson, L.: Degree of confounding bias related to smoking, ethnic group, and socio-economic status in estimates of the associations between occupation and cancer. *J. Occup. Med.* 30 (1988), 8, 617-625
- Singh, P.; DeMarini, D.M.; Dick, C.A.J.; Tabor, D.G.; Ryan, J.V.; Linak, W.P.; Kobayashi, T.; Gilmour, M.I.: Sample characterization of automobile and forklift diesel exhaust particles and comparative pulmonary toxicity in mice. *Environ. Health Perspect.* 112 (2004), 8, 820-825
- Smith, G.D.: Reflections on the limitations to epidemiology. *J. Clin. Epidemiol.* 54 (2001), 325-331
- Soll-Johanning, H.; Bach, E.; Jensen, S.S.: Lung and bladder cancer among Danish urban bus drivers and tramway employees: a nested case-control study. *Occup. Med.* 53 (2003), 25-33
- Sørensen, M.; Autrup, H.; Moller, P.; Hertel, O.; Jensen, S.S.; Vinzents, P.; Knudsen, L.E.; Loft, S.: Linking exposure to environmental pollutants with biological effects. *Mutat. Res.* 544 (2003), 255-271
- Soutar, C.A.; Robertson, A.; Miller, B.G.; Searl, A.; Bignon, J.: Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: Factors in Scientific Judgement. *Ann. Occup. Hyg.* 44 (2000), 1, 3-14
- Standeven, A.M.; Wolf, D.C.; Goldsworthy, T.L.: Interactive effects of unleaded gasoline and estrogen on liver tumor promotion in female B6C3F1 mice. *Cancer Res.* 54 (1994), 1198-204
- Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland. Wiesbaden/Stuttgart: Metzler-Poeschel 1998
- Statistisches Bundesamt: (2004), Internet: [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (Zugang: November 2007)
- Statistisches Bundesamt: Strukturdaten – Bergbau und verarbeitendes Gewerbe. 2004, Internet: <http://www.destatis.de/basis/d/prohan/prodg2.php> (Zugang: November 2007)
- Statistisches Bundesamt: Sterbeziffern der Gesundheitsberichterstattung. 2006, Internet: [www.gbe.de](http://www.gbe.de) (Zugang: November 2007)

- Statistisches Bundesamt, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Todesursachen in der Todesbescheinigung. 2004, Internet: [www.destatis.de](http://www.destatis.de); [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) (Zugang: November 2007)
- Stayner, L.; Steenland, K.; Dosemici, M.; Hertz-Picciotto, I.: Attenuation of exposure-response curves in occupational cohort studies at high exposure levels. *Scand. J. Work Environ. Health* 29 (2003), 317-424
- Steenland, K.; Deddens, J.; Stayner, L.: Diesel exhaust and lung cancer in the trucking industry: exposure-response analyses and risk assessment. *Am. J. Ind. Med.* 34 (1998), 3, 220-228
- Steenland, K.; Stayner, L.T.: Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer Causes Control* 8 (1997), 491-503
- Steenland, K.; Deddens, J.; Salvan, A.; Stayner, L.: Negative bias in exposure-response trends in occupational studies: Modeling the healthy workers survivor effect. *Am J Epidemiol.* 143 (1996), 2, 202-10.
- Steenland, K.; Stayner, L.: The importance of employment status in occupational cohort mortality studies. *Epidemiol.* 2 (1991), 418-423
- Steenland, N.K.; Silverman, D.T.; Hornung, R.W.: Case-control study of lung cancer and truck driving in the Teamsters Union. *Am. J. Public Health* 80 (1990), 6, 670-674
- Stehbens, W.E.: The concept of cause in disease. *J. Chronic Dis.* 38 (1985), 947-950
- Stroup, D.F.; Berlin, J.A.; Morton, S.C.; Olkin, I.; Williamson, G.D.; Rennie, D.; Moher, D.; Becker, B.J.; Sipe, T.A.; Thacker, S.B.: Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283 (2000), 15, 2008-2012
- Suite, W.H.E.: The export of hazardous waste of the Caribbean basin region. In: Proceedings of the IXth UOEH International Symposium and the First Pan Pacific Cooperative Symposium, Kitakyushu, Japan, October 2-6, 1989. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing Co. Inc. 1990
- Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health: Smoking and Health. US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. PHS Publication no.1103, Washington, 1964
- Susser, M.: Epidemiology Today: 'A Thought-Tormented World'. *Int. J. Epidemiol.* 18 (1989), 481-488
- Susser, M.; Susser, E.: Choosing a future for epidemiology: II. From black boxes to Chinese boxes and eco-epidemiology. *Am. J. Public Health* 86 (1996), 674-677
- Swanson, G.M.; Lin, C.S.; Burns, P.B.: Diversity in the association between occupation and lung cancer among black and white men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2 (1993), 313-320
- Tainio, M.; Tuomisto, J.T.; Hänninen, O.; Aarnio, P.; Koistinen, J.K.; Jantunen, M.J.; Pekkanen, J.: Health effects caused by primary fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) emitted from buses in the Helsinki metropolitan area, Finland. *Risk Analysis* 25 (2005), 1, 151-160
- Taneda, S.; Hayashi, H.; Sakata, M.; Yoshino, S.; Suzuki, A.; Sagai, M.; Mori, Y.: Anti-estrogenic activity of diesel exhaust particles. *Biol. Pharm. Bull.* 23 (2000), 1477-1480

- Taneda, S.; Hayashi, H.; Sakushima, A.; Seki, K.; Suzuki, A.K.; Kamata, K.; Sakata, M.; Yoshino, S.; Sagai, M.; Mori, Y.: Estrogenic and anti-estrogenic activities of two types of diesel exhaust particles. *Toxicol.* 170 (2002), 153-161
- Taubes, G.; Mann, C.C.: Epidemiology faces its limits. *Science* 269 (1995), 164-169
- Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 2004, Internet:  
[http://www.baua.de/nn\\_34490/de/\\_\\_\\_Service/Suche/Schnellsuche\\_\\_\\_form,templateId=processForm.html](http://www.baua.de/nn_34490/de/___Service/Suche/Schnellsuche___form,templateId=processForm.html) (Zugang: November 2007)
- Teufel, D.; Bauer, P.; Fischer, G.; Voigt, S.; Wagner, T.: Volkswirtschaftliche Kosten durch Dieselrußemissionen in der Bundesrepublik Deutschland. Nr. 49; UPI (Umwelt- und Prognose-Institut e.V.) 2003
- Thrupp, L.A.: Pesticides and policies: Approaches to pest control dilemmas in Nicaragua and Costa Rica. *Lat. Am. Perspect.* 15 (1988), 37-70
- Thygesen, L.C.; Andersen, G.S.; Andersen, H.: A philosophical analysis of the Hill criteria. *J. Epidemiol. Community Health* 59 (2005), 512-516
- UBA – Umweltbundesamt: Daten zur Umwelt. Der Zustand der Umwelt in Deutschland, Berlin 1997
- UBA - Umweltbundesamt: Dieselfahrzeuge. Letzte Aktualisierung: 14.11.2003, Internet: [www.umweltbundesamt.de/uba-info-daten/daten/dieselfahrzeuge.htm](http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-daten/daten/dieselfahrzeuge.htm) (Zugang: November 2004)
- Ulvestad, B.; Lund, M.B.: increased risk of chronic obstructive pulmonary disease among tunnel construction workers. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 123 (2003), 16, 2292-2295
- Ulvestad, B.; Bakke, B.; Melbostad, E.; Fuglerud, P.; Kongerud, J.; Lund, M.B.: Increased risk of obstructive pulmonary disease in tunnel workers. *Thorax* 55 (2000), 4, 277-282
- United Church of Christ Commission for Racial Justice, Toxic Wastes and Race in the United States: A National Report on the Racial and Socio-Economic Characteristics of Communities with Hazardous Waste Sites. New York: United Church of Christ 1987
- U.S. Environmental Protection Agency, Office of Policy, Planning and Evaluation.: Environmental Equity. Reducing Risk for All Communities. EPA-230-R-92-008A. Washington DC: EPA June 1992
- U.S. General Accounting Office: Siting of Hazardous Waste Landfills and Their Correlation with Racial and Economic Status of Surrounding Communities. GAO/RCED-168. Washington DC: U.S. GAO 1983
- Uva, M.D.; Bloom, J.: Exporting pollution: The international waste trade. *Environment* 31 (1989), 4-5
- Vach, W.; Blettner, M.: Missing values in epidemiological studies. (1998a) Internet: <http://209.85.135.104/search?q=cache:mRNvvBmak34J:www.fdm.uni-freiburg.de/groups/medstat/old/MissingValuesInEpidemiology.ps.gz+Missing+values+i+n+epidemiological+studies.&hl=de&ct=clink&cd=1&gl=de> (Zugang: November 2007)
- Vach, W. & Blettner, M. (1998b): Missing data in epidemiological studies. In: Armitage, P. & Colton, T. (eds): *Encyclopedia of Biostatistics*. Wiley, Chichester, 2641-2654.

- Vach, W.; Blettner, M.: Missing data in epidemiologic studies. In: Gail, M.H., Benichou, J. (Eds.): *Encyclopedia of Epidemiologic Methods*, pp. 598-612. Wiley 2003, Chichester.
- Vasama-Neuvonen, K.; Pukkala, E.; Paakkulainen, H.; Mutanen, P.; Weiderpassa, E.; Boffetta, P.; Shen, N.; Kauppinen, T.; Vainio, H.; Patanen, T.: Ovarian cancer and occupational exposures in Finland. *Am. J. Ind. Med.* 36 (1999), 83-89
- Vineis, P.: Causality in epidemiology. *Soz.- Präventivmed.* 48 (2003), 80-87
- Viswanathan, P.N.; Misra, V.: Occupational and environmental toxicological problems of developing countries. *J. Environ. Manage.* 28 (1989), 381-386
- Vliet, P. van; Knape, M.; de Hartog, J.; Janssen, N.; Harssema, H.; Brunekreef, B.: Motor vehicle exhaust and respiratory symptoms in children living near freeways. *Environ. Res.* 74 (1997), 122-132
- von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P.: STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 335 (2007), 7624, 806-808
- Waldron, H.A.: A brief history of scrotal cancer. *Brit. J. Ind. Med.* 40 (1983), 390-401
- Waller, H.: *Gesundheitswissenschaft. Eine Einführung in die Praxis.* Stuttgart Berlin Köln: Kohlhammer 1995
- Waller, R.E.: Trends in lung cancer in London in relation to exposure to diesel fumes. *Environ. Int.* 5 (1981), 479-483
- Wang, L.Y.; Hatch, M.; Chen, C.J.; Levin, B.; You, S.L.; Lu, S.N.; Wu, M.H.; Wu, W.P.; Wang, L.W.; Wang, Q.; Huang, G.T.; Yang, P.M.; Lee, H.S.; Santella, R.M.: Aflatoxin exposure and the risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int. J. Cancer* 67 (1996), 620-625
- Waxweiler, R.J.; Wagoner, J.K.; Archer, V.E.: Mortality of potash workers. *J. Occup. Med.* 15 (1973), 486-489
- Weed, D.L.: Theory and practice in epidemiology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 954 (2001a), 52-62
- Weed, D.L.: Methods in epidemiology and public health: does practice match theory? *J. Epidemiol. Commun. Health* 55 (2001b), 104-110
- Weed, D.L.: Beyond black box epidemiology. *Am. J. Public Health* 88 (1998a), 12-14
- Weed, D.L.; McKeown, R.E.: Epidemiology and virtue ethics. *Int. J. Epidemiol.* 27 (1998b), 343-348
- Weed, D.L.: Epistemology and ethics in epidemiology. In: Coughlin, S.S.; Beauchamp, T.L. (eds.): *Ethics and Epidemiology.* New York, Oxford: Oxford University Press 1996, 76-94
- Weed, D.L.: The merger of bioethics and epidemiology. *J. Clin. Epidemiol.* 44 (1991), 15-22
- Weed, D.L.; Tyroler, H.A.; Shy, C.M.: The healthy worker effect in actively working communications workers. *J. Occup. Med.* 29 (1987), 335-339

- Weed, D.L.: On the logic of causal inference. *Am. J. Epidemiol.* 123 (1986a), 965-979
- Weed, D.L.: Historical roots of the healthy worker effect. *J. Occup. Med.* 28 (1986b), 343-347
- Weed, D.L.: An epidemiologic application of Popper`s method. *J. Epidemiol. Commun. Health* 39 (1985), 277-285
- Weiland, S.K.; Mundt, K.A.; Rückmann, A.; Keil, U.: Self-reported wheezing and allergic rhinitis in children and traffic density on street of residence. *Ann. Epidemiol.* 4 (1994), 243-247
- Wichmann, H.-E.: Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen – Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 9 (2004), 2, 85-99
- Wild, P.; Moulin, J.-J.; Ley, F.-X.; Schaffer, P.: Mortality from Cardiovascular Diseases Among Potash Miners Exposed to Heat. *Epidemiol.* 6 (1995), 243-247.
- Wjst, M.; Reitmeir, P.; Dold, S.; Wulff, A.; Nicolai, T.; von Loeffelholz-Colberg, E.F.; von Mutius, E.: Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *BMJ* 307 (1993), 596-600
- Wong, O.: Is there a causal relationship between exposure to diesel exhaust and multiple myeloma? *Toxicol. Rev.* 22 (2003), 2, 91-102
- Wong, O.; Morgan, R.W.; Kheifets, L.; Larson, S.R.; Whorton, M.D.: Mortality among members of a heavy construction equipment operators union with potential exposure to diesel exhaust emissions. *Br. J. Ind. Med.* 42 (1985), 435-448
- World Health Organisation: Constitution. Genf: WHO 1946
- World Health Organisation: Definition of Epidemiology. 2004a, Internet: <http://www.emro.who.int/ncd/cancer-epidemiology.htm> (Zugang: November 2007)
- World Health Organisation: Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. Report from WHO working group meeting Bonn, 13.-15. January 2003, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2003
- World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision. Volume II, Instruction Manual. Geneva: WHO 1992
- World Health Organization: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, Ninth Revision: Volume I. Geneva: WHO 1977
- World Health Organisation: World Health Report 2004. 2004b, Internet: <http://www.who.int/whr/en/> (Zugang: November 2007)
- Woskie, S.R.; Smith, T.J.; Hammond, S.K.; Schenker, M.B.; Garshick, E.; Speizer, F.E.: Estimation of the diesel exhaust exposures of railroad workers: I. Current exposures. *Am. J. Ind. Med.* 13 (1988a), 3, 381-394
- Woskie, S.R.; Smith, T.J.; Hammond, S.K.; Schenker, M.B.; Garshick, E.; Speizer, F.E.: Estimation of the diesel exhaust exposures of railroad workers: II. National and historical exposures. *Am. J. Ind. Med.* 13 (1988b), 3, 395-404
- Wright, W.C.: *De Morbis Artificum (Diseases of Workers)*. B. Ramazzini. New York: Hafner 1964 (Trans.)

Wu-Williams, A.H.; Dai, X.D.; Blot, W.J.; Xu, Z.Y.; Sun, X.W.; Xiao, H.P.; Stone, B.J.; Yu, S.F.; Feng, Y.P.; Ershow, A.G.; Sun, J.; Fraumeni, J.F.; Henderson, B.E.: Lung Cancer Among Woman in North-East China. *Cancer* 62 (1990), 982-987

Zeeb, H.; Klug, S.J.; Ahrens, W.; Straif, K.: Follow-Up Studien in Deutschland: Weitere Erfahrungen und neue Entwicklungen bei der Todesursachenrecherche. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 34 (2003), 4, 612-618

Zeegers, M.P.; Swaen, G.M.; Kant, I.; Goldbohm, R.A.; van den Brandt, P.A.: Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup. Environ. Med.* 58 (2001), 9, 590-596

## 9. Anhang

Inhalt	Seite
9.1. Methodik	257
9.1.1 Erfassungsbeleg für die Betriebsschwestern zur Übernahme von Daten aus den arbeitsmedizinischen Untersuchungsakten	257
9.1.2 Personenkarte zum Erfassungsbeleg für den Betriebsarzt	262
9.1.3 Hinweise für die Betriebsschwestern zur Übernahme von Daten aus den arbeitsmedizinischen Untersuchungsakten in den Erfassungsbeleg	264
9.2 Ergebnisse	282



## **9.1. Methodik**

### **9.1.1 Erfassungsbeleg für die Betriebsschwestern zur Übernahme von Daten aus den arbeitsmedizinischen Untersuchungsakten**

Entwurf der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Abteilung Epidemiologie

Arbeitsmedizinisches Forschungsprojekt zu Dieselmotoremissionen  
 Individueller Dokumentationsbeleg der Arbeitsbelastung und des Wohnkreises

Betriebsärztliche Einrichtung	<input type="checkbox"/> 1
Datum, Dokumentator .....	<input type="checkbox"/> 2
<hr/>	
1. Personennummer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 3-7
2. Geburtsjahr	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 8-9
3. Betriebseintritt Kalibergbau (Jahr)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10-11
Beginn der Untertagearbeit (Jahr)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 12-13
Ende der Untertagearbeit (Jahr)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 14-15
Untertagearbeit (Jahre) abzüglich der mehr als einjährigen Dauer der Unterbrechungen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 16-17
Ausscheiden aus dem Kalibergbau der Region (Jahr)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 18-19
Grund des Ausscheidens / jetzige Tätigkeit	
<input type="checkbox"/> 20	
<input type="checkbox"/> 1 Altersrente, Vorruhestand <input type="checkbox"/> 2 Invalidenrente <input type="checkbox"/> 3 Arbeitslosigkeit <input type="checkbox"/> 4 Tod	
<input type="checkbox"/> 5 Betriebswechsel andere Branche <input type="checkbox"/> 6 Betriebswechsel Kalibergbau außerhalb der Region	
<input type="checkbox"/> 7 noch im Kalibergbau der Region tätig <input type="checkbox"/> 9 keine Angaben	
<hr/>	
4. bei Tod: Datum des Todes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 21-26
Todesursache 1 Krebs 2 andere Ursache 9 unbekannt	<input type="checkbox"/> 27
<hr/>	
5. letzter Wohnkreis .....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 28-29

6. Rauchgewohnheiten   36

Nichtraucher (nie geraucht)  gelegentlicher Raucher (bis 5 Zigaretten pro Tag)

ehemaliger Raucher  Raucher (mehr als 5 Zigaretten pro Tag)

Differenzierung zwischen 1, 2, 3 nicht möglich

7. Berufstätigkeit vor der Arbeit im Kalibergbau  37

keine  Industrie/Bergbau  Landwirtschaft

Bauwesen  sonstiger Bereich  verschiedene Branchen

Dauer (in Jahren)   8-39

8. Vorsorgeuntersuchungen im Kalibergbau

erste und letzte Untersuchung (Jahr)     40-43

Anzahl der Untersuchungen (maximal neun)  44

empfohlener Arbeitsplatzwechsel  nein  wegen Unfall  wegen Krankheit  45

9. Tätigkeitsbericht im Kalibergbau (1970 und /oder später)

Beginn Jahr	Ende Jahr	Schacht/ Grube	Tätigkeit	Hitze	Staub	Zweitexposition Art Intensität	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	46-57
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	58-69
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	70-81
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	82-93
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	94-105
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	106-117
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	118-129
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	130-141
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	142-153

Hitze, Staub: Angabe aus dem Untersuchungsbogen, wenn vorhanden

Zweitexposition: Art  Asbest  Lösungsmittel – Intensität  schwach/selten  mittel-stark/häufig





## **9.1.2 Personenkarte zum Erfassungsbeleg für den Betriebsarzt**

Personenkarte (verbleibt beim Betriebsarzt)

Datum .....

---

Personennummer

3-7

---

Name .....

Vorname .....

Geburtsdatum .....

im einheimischen Kalibergbau tätig (von - bis) .....

Grund des Ausscheidens .....

falls verstorben: Datum des Todes .....

Wohnadresse während der Zeit im Kalibergbau (mit Zeitraum)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

letzte bekannte Wohnadresse (seit wann dort wohnhaft)

.....

### **9.1.3 Hinweise für die Betriebsschwestern zur Übernahme von Daten aus den arbeitsmedizinischen Untersuchungsakten in den Erfassungsbeleg**



## Hinweise zum Erfassungsbogen für das Forschungsprojekt zu Dieselmotoremissionen

**Kriterium:** Bitte erfassen Sie alle Beschäftigten, die im Jahre 1970 und/oder danach unter Tage gearbeitet haben

### Allgemeines

Wenn aus dem Reihenuntersuchungsbogen die genaue Jahreszahl des Eintritts in eine Tätigkeit oder eines Wechsels nicht hervorgeht, so muss angenommen werden, dass dieser Eintritt oder Wechsel am Tag der Untersuchung stattfand. Tragen Sie also bitte die Jahreszahl der Untersuchung als Jahr des Eintritts oder Wechsel ein.

**Wenn Sie sich so verschreiben, dass eine Korrektur nicht mehr einfach möglich ist, nehmen Sie bitte einen neuen Bogen und vernichten den verschriebenen.**

Die für die probeweise Erfassung schon ausgewerteten Reihenuntersuchungsbögen werden nicht noch einmal ausgewertet. Wir werden die schon ausgefüllten Erfassungsbelege mit neuen Personennummern versehen und in die Studie einbeziehen. Verwahren Sie bitte die zugehörigen Personenkarten separat.

Bitte tragen Sie nur Daten und Informationen ein, die zweifelsfrei aus den Untersuchungsbelegen hervorgehen. Alle anderen Felder müssen frei bleiben.

Für Ihre Mühe danken wir Ihnen sehr.

- Feld 1 Hier ist die Nummer der Grube einzutragen, zu der Ihre betriebsärztliche Einrichtung gehört, jedoch ohne die vorangestellte Null.
- Feld 2 1=G. Dreischerf, 2=B. Ertner, 3=I. Gerlach, 4=R. Kühne, 5=U. Jung, 6=E. Schoenau, 7=M. Bohl, 8=I. Smolka
- Felder 3-7 Die Personnummer enthält als erste Ziffer die Nummer der betriebsärztlichen Einrichtung wie Feld 1 (1 bis 6). Die vier Stellen danach können frei vergeben werden. Es muss natürlich darauf geachtet werden, dass jeder erfasste Beschäftigte seine eigene Nummer erhält. Die Nummerierung lautet z.B. 30001, 30002, 30003 ... 30199, 30200 ... 39999 für Roßleben. Die Nummern der probeweisen Erfassung können noch einmal vergeben werden, da diese Daten separat ausgewertet werden.

Felder 14-20 Wenn aus den Untersuchungsbögen nicht hervorgeht, dass der Beschäftigte aus der Untertagetätigkeit ausgeschieden ist, so wird angenommen, dass er noch unter Tage arbeitet. Die Felder 14 bis 19 bleiben dann frei. Im Feld 20 steht die Zahl 7. (Die genauen Angaben werden durch die Bundesanstalt später bei der Betriebsleitung eingeholt).

Felder 28-35 Bitte tragen Sie in jedem Fall die Schlüsselnummern für die Kreise in die jeweiligen Felder. Für Kreise außerhalb der Region (Nummern 2 0, 3 0, 4 0, 5 0) schreiben Sie bitte außerdem den Namen des Kreises auf die Punktlinie, wenn Sie ihn wissen. Die Felder 28 und 29 betreffen den Wohnkreis, in dem der Beschäftigte während seiner Tätigkeit im Kalibergbau zuletzt gewohnt hat. Dabei ist es ohne Bedeutung, ob er zuletzt unter oder über Tage gearbeitet hat. Wenn ein Beschäftigter noch im Kalibergbau tätig ist, oder wenn er nach seinem Ausscheiden den Wohnkreis nicht gewechselt hat, steht in den Feldern 30 und 31 „0 0“ und die Felder 32 bis 35 bleiben frei. Wenn er aber den Wohnkreis nach der Tätigkeit im Kalibergbau gewechselt hat, so helfen Sie uns bitte, ihn wiederzufinden, indem Sie in die Felder 30 bis 35 eintragen, was Sie wissen.

Feld 44 Wenn mehr als acht Untersuchungen belegt sind, so steht hier die Zahl 9.

Feld 45 Hier soll bitte erfasst werden, ob irgendwann einmal ein Arbeitsplatzwechsel ärztlicherseits empfohlen wurde.

Felder 46-153 Hier werden alle ab 1970 unter Tage ausgeübten Tätigkeiten dokumentiert. Achten Sie bitte auf den Unterschied „Werkstattpersonal“ und „Betriebsschlosser bzw. -elektriker“, wenn das möglich ist, da diese Gruppen verschieden stark exponiert waren. In das Feld für „Hitze“ tragen Sie bitte die K-Zahl der Rubrik „Mikroklima“ aus dem Reihenuntersuchungsbogen ein. Die Nummer des Schadfaktors „Kalistaub“ beträgt im Untersuchungsbogen 147. Übertragen Sie bitte die zugehörige K-Zahl in das Feld für „Staub“, wenn dieser Schadfaktor im Untersuchungsbogen vermerkt ist. Weist der Untersuchungsbogen die Schadfaktoren 650 bis 655 aus, so liegt eine Zweitexposition gegen Asbest vor. Vermerken Sie das bitte im Feld „Zweitexposition - Art“ mit einer 1. Ist die zugehörige K-Zahl 5 und kleiner, so ist die Intensität „mittelstark/häufig“, ansonsten „schwach/selten“.

Seite 3 In der Tabelle werden nur Untersuchungen dokumentiert, die eine Tauglichkeitseinschränkende Diagnose zum Ergebnis hatten. Die Untersuchungskategorien bzw. G-Gruppen können den Untersuchungsbogen entnommen werden.

Seite 4 Diese Tabelle entspricht den Eintragungen in die Felder 46 bis 153. Wenn Sie das Gefühl haben, dass zum Verständnis des Erfassungsbelegs eine Anmerkung nötig ist oder wenn Sie Zweifel beim Ausfüllen hatten, benutzen Sie bitte das Bemerkungsfeld für eine Eintragung.

## 4.4 Fragebogen für die Validierungsstudie

Interviewer-Nummer: ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... )

Beleg-Nummer:     <sub>2</sub>

Datum des Interviews: ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... )<sub>3</sub> 2000  
Tag Monat

P-NR: ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... )<sub>4</sub>

1. Nennen Sie mir bitte zuerst Ihr Geburtsjahr.

5 19 ( ... ) ( ... )  
Jahr

2. Leben Sie allein oder führen Sie mit jemanden einen gemeinsamen Haushalt?

6  
1 ( ) gemeinsamer Haushalt  
2 ( ) allein lebend

3. Welche abgeschlossene Berufsausbildung ist Ihre höchste?

*BITTE NUR DEN HÖCHSTEN ABSCHLUSS ANGEBEN*

7  
1 ( ) keine  
2 ( ) Teilfacharbeiter  
3 ( ) Facharbeiter  
4 ( ) Meister/Techniker  
5 ( ) Fachschule  
6 ( ) Universität/Hochschule

4. Sind Sie noch berufstätig?

8  
1 ( ) ja ---> *WEITER MIT FRAGE 6*  
2 ( ) nein, Rentner/Vorruhestand  
3 ( ) nein, Umschulung  
4 ( ) nein, arbeitslos

5. Seit welchem Jahr sind Sie nicht mehr berufstätig?

( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... )<sub>9</sub>  
Jahr

Im ersten Teil des Fragebogens geht es um Ihre beruflichen Tätigkeiten nach dem Schulabschluss. Geben Sie bitte nacheinander zunächst alle Tätigkeiten und Arbeitsplätze in zeitlicher Reihenfolge an, einschließlich Unterbrechungen und Lehrausbildung. Eventuell hilft Ihnen da auch Ihr Versicherungsnachweis als Gedankenstütze.

6. **In welchem Zeitraum haben Sie die ..... (ENTSPRECHEND LFD. NR.: DES ANWORTSCHEMAS EINSETZEN) Tätigkeit ausgeübt? Nennen Sie bitte die Monats- und Jahresangaben.**  
*BITTE IM ANWORTSCHEMA BEI FRAGE 6 EINTRAGEN!*
7. **War das eine Tätigkeit im Kalibergbau oder nicht?**  
*BITTE IM ANWORTSCHEMA BEI FRAGE 7 EINTRAGEN!*
- 
8. **Bitte machen Sie jetzt genauere Angaben zu Ihrer Tätigkeit außerhalb des Kalibergbaus. In welchem Betrieb waren Sie in diesem Zeitraum tätig?**  
*BITTE IM GRÜNEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 1 BEI BETRIEB EINTRAGEN!*
9. **Wie würden Sie diese Tätigkeit bezeichnen?**  
*BITTE IM GRÜNEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 1 BEI TÄTIGKEIT EINTRAGEN!*
10. **Was waren Ihre unmittelbaren Arbeitsaufgaben während dieser Tätigkeit?**  
*BITTE IM GRÜNEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 1 BEI HAUPTAUFGABEN EINTRAGEN!*
11. **Welche Maschinen, Geräte und Werkstoffe haben Sie dafür benutzt?**  
*BITTE IM GRÜNEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 1 BEI ARBEITSSTOFFE/ARBEITSMITTEL EINTRAGEN!*
12. **War die Luft an Ihrem Arbeitsplatz mit Stoffen von dieser Liste hier verschmutzt?**  
*BITTE LISTE S ÜBERGEBEN*  
 NEIN ----> WEITER MIT NÄCHSTEM ZEITRAUM IN FRAGE 6  
 JA ----> NUMMERN DER STOFFE NACHEINANDER IM GRÜNEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 1 BEI STOFFNUMMER EINTRAGEN
13. **Wie oft je Woche, Monat oder Jahr hatten Sie mit diesem Stoff Kontakt?**  
*BITTE IM GRÜNEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 1 BEI STOFFNR. 1 EINTRAGEN!*

## ANTWORTSCHEMA FRAGE 6 UND FRAGE 7

Lfd. Nr.	<u>FRAGE 6</u>		<u>FRAGE 7</u>	
	Zeitraum von/bis		Kalibergbau	
1	von ( ... ) ( ... ) 10 ( ... ) ( ... ) 11 Monat Jahr	bis ( ... ) ( ... ) 12 ( ... ) ( ... ) 13 Monat Jahr	38	1 ( ) nein ----> Frage 8 - Ergänzungsbogen E 1 GRÜN 2 ( ) ja ----> Frage 16 - Ergänzungsbogen E 2 GELB 3 ( ) keine Tätigkeit
2	von ( ... ) ( ... ) 14 ( ... ) ( ... ) 15 Monat Jahr	bis ( ... ) ( ... ) 16 ( ... ) ( ... ) 17 Monat Jahr	39	1 ( ) nein ----> Frage 8 - Ergänzungsbogen E 1 GRÜN 2 ( ) ja ----> Frage 16 - Ergänzungsbogen E 2 GELB 3 ( ) keine Tätigkeit
3	von ( ... ) ( ... ) 18 ( ... ) ( ... ) 19 Monat Jahr	bis ( ... ) ( ... ) 20 ( ... ) ( ... ) 21 Monat Jahr	40	1 ( ) nein ----> Frage 8 - Ergänzungsbogen E 1 GRÜN 2 ( ) ja ----> Frage 16 - Ergänzungsbogen E 2 GELB 3 ( ) keine Tätigkeit
4	von ( ... ) ( ... ) 22 ( ... ) ( ... ) 23 Monat Jahr	bis ( ... ) ( ... ) 24 ( ... ) ( ... ) 25 Monat Jahr	41	1 ( ) nein ----> Frage 8 - Ergänzungsbogen E 1 GRÜN 2 ( ) ja ----> Frage 16 - Ergänzungsbogen E 2 GELB 3 ( ) keine Tätigkeit
5	von ( ... ) ( ... ) 26 ( ... ) ( ... ) 27 Monat Jahr	bis ( ... ) ( ... ) 28 ( ... ) ( ... ) 29 Monat Jahr	42	1 ( ) nein ----> Frage 8 - Ergänzungsbogen E 1 GRÜN 2 ( ) ja ----> Frage 16 - Ergänzungsbogen E 2 GELB 3 ( ) keine Tätigkeit
6	von ( ... ) ( ... ) 30 ( ... ) ( ... ) 31 Monat Jahr	bis ( ... ) ( ... ) 32 ( ... ) ( ... ) 33 Monat Jahr	43	1 ( ) nein ----> Frage 8 - Ergänzungsbogen E 1 GRÜN 2 ( ) ja ----> Frage 16 - Ergänzungsbogen E 2 GELB 3 ( ) keine Tätigkeit
7	von ( ... ) ( ... ) 34 ( ... ) ( ... ) 35 Monat Jahr	bis ( ... ) ( ... ) 36 ( ... ) ( ... ) 37 Monat Jahr	44	1 ( ) nein ----> Frage 8 - Ergänzungsbogen E 1 GRÜN 2 ( ) ja ----> Frage 16 - Ergänzungsbogen E 2 GELB 3 ( ) keine Tätigkeit

14. **Woher stammte die Verschmutzung?**  
*BITTE IM GRÜNEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 1 BEI WOHER... EINTRAGEN!*
15. **Und mit welchem Stoff von Liste S hatten Sie in diesem Zeitraum während der Arbeit noch Kontakt?**  
 KEINER ----> WEITER MIT NÄCHSTEM ZEITRAUM IN FRAGE 6  
*BITTE IM GRÜNEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 1 BEI STOFFNR.: 2 EINTRAGEN!*  
 ----> WEITER MIT FRAGE 14
16. **Bitte machen Sie jetzt genauere Angaben zu Ihrer Tätigkeit im Kalibergbau. In welcher Grube waren Sie in diesem Zeitraum tätig?**  
*BITTE IM GELBEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 2 BEI GRUBE EINTRAGEN!*
17. **An welchem Arbeitsplatz haben Sie dort gearbeitet?**  
*BITTE IM GELBEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 2 BEI ARBEITSPLATZ EINTRAGEN!*
18. **Was waren Ihre unmittelbaren Arbeitsaufgaben während dieser Tätigkeit?**  
*BITTE IM GELBEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 2 BEI TÄTIGKEIT EINTRAGEN!*
19. **Welche Maschinen, Geräte und Werkstoffe haben Sie dafür benutzt?**  
*BITTE IM GELBEN ERGÄNZUNGSBOGEN E 2 BEI ARBEITSSTOFFE/ARBEITSMITTEL EINTRAGEN!*

### ***Über die Belastung der Luft an den untertägigen Arbeitsplätzen mit Abgasen und Staub***

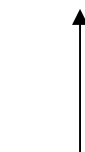
stehen uns Messwerte zur Verfügung, deshalb nur Angaben zur Tätigkeit und nicht zu den Schadstoffen.

		<u>FRAGE 6</u>	<u>FRAGE 7</u>
Lfd. Nr.	Zeitraum von/bis	Kalibergbau	
		73	
8 von	(...)(...) 45 (...)(...) 46 Monat Jahr	1 ( ) nein ----> Frage 8	- Ergänzungsbogen E 1 GRÜN
bis	(...)(...) 47 (...)(...) 48 Monat Jahr	2 ( ) ja ----> Frage 16	- Ergänzungsbogen E 2 GELB
		3 ( ) keine Tätigkeit	
		74	
9 von	(...)(...) 49 (...)(...) 50 Monat Jahr	1 ( ) nein ----> Frage 8	- Ergänzungsbogen E 1 GRÜN
bis	(...)(...) 51 (...)(...) 52 Monat Jahr	2 ( ) ja ----> Frage 16	- Ergänzungsbogen E 2 GELB
		3 ( ) keine Tätigkeit	
		75	
10 von	(...)(...) 53 (...)(...) 54 Monat Jahr	1 ( ) nein ----> Frage 8	- Ergänzungsbogen E 1 GRÜN
bis	(...)(...) 55 (...)(...) 56 Monat Jahr	2 ( ) ja ----> Frage 16	- Ergänzungsbogen E 2 GELB
		3 ( ) keine Tätigkeit	
		76	
11 von	(...)(...) 57 (...)(...) 58 Monat Jahr	1 ( ) nein ----> Frage 8	- Ergänzungsbogen E 1 GRÜN
bis	(...)(...) 59 (...)(...) 60 Monat Jahr	2 ( ) ja ----> Frage 16	- Ergänzungsbogen E 2 GELB
		3 ( ) keine Tätigkeit	
		77	
12 von	(...)(...) 61 (...)(...) 62 Monat Jahr	1 ( ) nein ----> Frage 8	- Ergänzungsbogen E 1 GRÜN
bis	(...)(...) 63 (...)(...) 64 Monat Jahr	2 ( ) ja ----> Frage 16	- Ergänzungsbogen E 2 GELB
		3 ( ) keine Tätigkeit	
		78	
13 von	(...)(...) 65 (...)(...) 66 Monat Jahr	1 ( ) nein ----> Frage 8	- Ergänzungsbogen E 1 GRÜN
bis	(...)(...) 67 (...)(...) 68 Monat Jahr	2 ( ) ja ----> Frage 16	- Ergänzungsbogen E 2 GELB
		3 ( ) keine Tätigkeit	
		79	
14 von	(...)(...) 69 (...)(...) 70 Monat Jahr	1 ( ) nein ----> Frage 8	- Ergänzungsbogen E 1 GRÜN
bis	(...)(...) 71 (...)(...) 72 Monat Jahr	2 ( ) ja ----> Frage 16	- Ergänzungsbogen E 2 GELB
		3 ( ) keine Tätigkeit	

20. War die Luft bei nebenberuflichen oder Freizeittätigkeiten mit den Stoffen von Liste S verschmutzt?

Stoff	FRAGE 20			FRAGE 21		FRAGE 22		
	weiß nicht	nein	ja	Jahre	mehrmals wöchentl.	einmal wöchentl.	seltener	
	1	2	3		1	2	3	
1	( )	( )	( )	80 ( ... ) ( ... )	91 ( )	( )	( )	( ) 102
2	( )	( )	( )	81 ( ... ) ( ... )	92 ( )	( )	( )	( ) 103
	( )	( )	( )	82 ( ... ) ( ... )	93 ( )	( )	( )	( ) 104
	( )	( )	( )	83 ( ... ) ( ... )	94 ( )	( )	( )	( ) 105
	( )	( )	( )	84 ( ... ) ( ... )	95 ( )	( )	( )	( ) 106
	( )	( )	( )	85 ( ... ) ( ... )	96 ( )	( )	( )	( ) 107
	( )	( )	( )	86 ( ... ) ( ... )	97 ( )	( )	( )	( ) 108
	( )	( )	( )	87 ( ... ) ( ... )	98 ( )	( )	( )	( ) 109
	( )	( )	( )	88 ( ... ) ( ... )	99 ( )	( )	( )	( ) 110
	( )	( )	( )	89 ( ... ) ( ... )	100 ( )	( )	( )	( ) 111
	( )	( )	( )	90 ( ... ) ( ... )	101 ( )	( )	( )	( ) 112

21. Wissen Sie noch, über wie viele Jahre Sie diesen Schadstoffen ausgesetzt waren?



22. Wie häufig hatten oder haben Sie damit Kontakt?



**WEITER MIT DEM NÄCHSTEN STOFF IN FRAGE 20**

**ACHTUNG: WURDE IN FRAGE 20 MINDESTENS EINMAL JA ANGEKREUZT?**

( ) **JA**

( ) **NEIN**

----

**WEITER MIT FRAGE 25**

23. Erläutern Sie bitte, woher die Verschmutzung stammte?

**ZU SCHADSTOFF VON LISTE S NOTIEREN**

**Schadstoff-Nr.**

- ( ... ) .....
- ( ... ) .....
- ( ... ) .....
- ( ... ) .....

24. Und bei welchen nebenberuflichen Tätigkeiten oder Freizeitaktivitäten trat sie auf?

**ZU SCHADSTOFF VON LISTE S NOTIEREN**

Schadstoff-Nr.

( ... ) .....

( ... ) .....

( ... ) .....

( ... ) .....

**Kategorie Vorbelastung Freizeit**

25. Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?

**113**

1 ( ) **nein, niemals** ----> **WEITER MIT FRAGE 30**

2 ( ) **nur gelegentlich, das heißt niemals  
mehr als 5 Zigaretten wöchentlich** ----> **WEITER MIT FRAGE 30**

3 ( ) **ja, täglich**

26. Wie alt waren Sie, als Sie begonnen haben, regelmäßig, wenn auch nur in kleinen Mengen, zu rauchen?

**114 ( ... ) ( ... ) Alter in Jahren**

27. Haben Sie mit dem Zigarettenrauchen endgültig aufgehört?

**115**

1 ( ) **ja**

2 ( ) **nein** ----> **WEITER MIT FRAGE 29**

28. In welchem Alter war das?

**116 ( ... ) ( ... ) Alter in Jahren**

**FALLS IN DEN LETZTEN 12 MONATEN, BITTE MONAT UND JAHR ANGEBEN!**

**117 ( ... ) ( ... ) 118 ( ... ) ( ... )  
Monat Jahr**



29. Bitte geben Sie an, wie viele Jahre Sie jeweils welche Menge Zigaretten täglich durchschnittlich geraucht haben!

Anzahl Zigaretten	1. Phase	2. Phase	3. Phase	4. Phase	5. Phase	6. Phase	7. Phase	8. Phase
0	(...) 123	(...) 124	(...) 125	(...) 126	(...) 127	(...) 128	(...) 129	(...) 130
1 - 4	(...) 131	(...) 132	(...) 133	(...) 134	(...) 135	(...) 136	(...) 137	(...) 138
5 - 9	(...) 139	(...) 140	(...) 141	(...) 142	(...) 143	(...) 144	(...) 145	(...) 146
10 - 14	(...) 147	(...) 148	(...) 149	(...) 150	(...) 151	(...) 152	(...) 153	(...) 154
15 - 19	(...) 155	(...) 156	(...) 157	(...) 158	(...) 159	(...) 160	(...) 161	(...) 162
20 - 24	(...) 163	(...) 164	(...) 165	(...) 166	(...) 167	(...) 168	(...) 169	(...) 170
25 - 29	(...) 171	(...) 172	(...) 173	(...) 174	(...) 175	(...) 176	(...) 177	(...) 178
30 - 34	(...) 179	(...) 180	(...) 181	(...) 182	(...) 183	(...) 184	(...) 185	(...) 186
35 - 39	(...) 187	(...) 188	(...) 189	(...) 190	(...) 191	(...) 192	(...) 193	(...) 194
40 - 49	(...) 195	(...) 196	(...) 197	(...) 198	(...) 199	(...) 200	(...) 201	(...) 202
50 - 59	(...) 203	(...) 204	(...) 205	(...) 206	(...) 207	(...) 208	(...) 209	(...) 210
60 & mehr	(...) 211	(...) 212	(...) 213	(...) 214	(...) 215	(...) 216	(...) 217	(...) 218

30. Haben Sie jemals täglich Zigarren, Zigarillos oder Pfeife geraucht?

219

- 1 ( ) nein ----> **WEITER MIT FRAGE 32**  
 2 ( ) ja, jetzt noch  
 3 ( ) ja, früher

31. Bitte geben Sie für jede Sorte die durchschnittliche Menge pro Tag und die Dauer in Jahren an:

	<u>Menge</u>	<u>Jahre</u>
Zigarillos	(...) (...) 220	(...) (...) 221
Zigarren	(...) (...) 222	(...) (...) 223
Pfeifen	(...) (...) 224	(...) (...) 225

32. Rauchten Ihre Eltern, als Sie Kind waren, oder leben bzw. lebten Sie jetzt oder früher mit einem Raucher im selben Haushalt?

- 226 ( ) weiß nicht  
 227 ( ) nein  
 228 ( ) ja, in der Kindheit  
 229 ( ) ja, früher im eigenen Haushalt  
 230 ( ) ja, jetzt im eigenen Haushalt

33. Haben Sie sich oft am Arbeitsplatz oder in Verkehrsmitteln in stark verrauchten Räumen aufgehalten?

**233**

- 1 ( ) **ja**  
2 ( ) **nein**

Im folgenden geht es um Ihre Trinkgewohnheiten.

34. Wie häufig trinken Sie koffeinhaltigen Kaffee?

**234**

- 1 ( ) regelmäßig/täglich  
2 ( ) gelegentlich ---- **WEITER MIT FRAGE 36**  
3 ( ) nie ---- **WEITER MIT FRAGE 36**

35. Wie viele Tassen trinken Sie durchschnittlich am Tag?

**235 ( ... ) ( ... ) Tassen**

36. Wie häufig trinken Sie Tee?

**236**

- 1 ( ) regelmäßig/täglich  
2 ( ) gelegentlich ---- **WEITER MIT FRAGE 38**  
3 ( ) nie ---- **WEITER MIT FRAGE 38**

37. Wie viele Tassen trinken Sie durchschnittlich am Tag?

**237 ( ... ) ( ... ) Tassen**

38. Wie häufig trinken Sie alkoholische Getränke?

**238**

- 1 ( ) täglich  
2 ( ) häufiger (mehrmals in der Woche)  
3 ( ) gelegentlich (einmal in der Woche)  
4 ( ) selten (einmal im Monat) ---- **WEITER MIT FRAGE 41**  
5 ( ) nie ---- **WEITER MIT FRAGE 41**

39. Welches alkoholische Getränk bevorzugen Sie?

**NUR 1 ANGABE**

239

- 1 ( ) Bier
- 2 ( ) Spirituosen (Schnaps, Likör, Mixgetränke)
- 3 ( ) Wein, Sekt, Wermut
- 4 ( ) verschiedene Sorten

40. Wenn Sie abends etwas trinken, welche Menge .....(BITTE ENTSPRECHEND EINSETZEN) trinken Sie dann etwa?

**BITTE ANZAHL EINTRAGEN, MEHRFACHANGABEN MÖGLICH**

- 240 ( ... ) ( ... ) halbe Liter Bier
- 241 ( ... ) ( ... ) Gläser Spirituosen (2 cl)
- 242 ( ... ) ( ... ) Gläser Wein, Sekt, Wermut

Wir kommen jetzt zu den Fragen, die Ihre Gesundheit betreffen. Uns interessieren dabei Erkrankungen, die Sie hatten oder noch haben.

41. Welche Krankheiten von dieser Liste hatten Sie bis heute? Nennen Sie mir bitte nur den entsprechenden Kennbuchstaben.

**BITTE LISTE K ÜBERGEBEN**

	ja	nein	keine Angabe		
	1	2	3		
243	( )	( )	( )	A	<b>Staublungenkrankheit, Silikose</b>
244	( )	( )	( )	B	<b>chronische Bronchitis, Asthma</b>
245	( )	( )	( )	C	<b>Asbestose</b>
246	( )	( )	( )	D	<b>Herzinfarkt</b>
247	( )	( )	( )	E	<b>Krebs, wenn ja, an welchem Organ/en</b>

.....

**Kodierung Krebs**

□□□□

42. Welche Krankheiten oder Beschwerden beeinträchtigen zur Zeit außerdem noch Ihr Wohlbefinden wesentlich?

**Kodierung Wohlbefinden**

.....

.....

.....

43. Beziehen Sie eine Invalidenrente?

**248**

1 ( ) ja

2 ( ) nein ---->

**WEITER MIT FRAGE 45**

44. Wenn ja, für welche Erkrankung?

**Kodierung Invalidenrente**

.....

45. Haben Sie eine anerkannte Berufskrankheit?

**249**

1 ( ) ja

2 ( ) nein ---->

**WEITER MIT FRAGE 47**

46. Um welche Erkrankung oder Erkrankungen handelt es sich dabei?

**Kodierung BK**

.....

.....

47. Nennen Sie mir bitte zum Abschluss Ihr derzeitiges Körpergewicht?

**250** ( ... ) ( ... ) ( ... ) kg

48. Wie groß sind Sie?

**KÖRPERGRÖSSE IN ZENTIMETER EINTRAGEN**

251 ( ... ) ( ... ) ( ... ) cm

**WIEDERHOLUNGSBEFRAGUNGSFORMULAR AUSFÜLLEN LASSEN**

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

---

**INTERVIEWLÄNGE IN MINUTEN:** ( ... ) ( ... ) Minuten

**DIE P-NR. AUF ALLE ERGÄNZUNGLISTEN ÜBERTRAGEN?**

**ABBRUCH WEGEN** ( ) kein Interesse  
( ) keine Zeit/Bedenken

**Hiermit bestätige ich, das Interview entsprechend der Anweisung des Instituts für Marktforschung Leipzig GmbH durchgeführt zu haben.**

.....  
**Ort, Datum**

.....  
**Unterschrift**

# ERGÄNZUNGSBOGEN E1 – TÄTIGKEIT AUSSERHALB DES KALIBERGBAU

P-NR: ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... )

lfd.Nr. VOM ANTWORTSCHEMA ( ... ) ( ... )

BETRIEB	
TÄTIGKEIT	
HAUPTAUFGABEN	
ARBEITSSTOFFE/ ARBEITSMITTEL	

1. SCHADSTOFF NUMMER VON LISTE S ( ... ) ( ... )

WIE OFT PRO ( ... ) Woche ( ... ) Monat ( ... ) Jahr

.....

WOHER STAMMTE DIE VERSCHMUTZUNG:

.....  
 .....

Kategorie Vorbelastung Beruf

2. SCHADSTOFF NUMMER VON LISTE S ( ... ) ( ... )

WIE OFT PRO ( ... ) Woche ( ... ) Monat ( ... ) Jahr

.....

WOHER STAMMTE DIE VERSCHMUTZUNG:

.....  
 .....

Kategorie Vorbelastung Beruf

3. SCHADSTOFF NUMMER VON LISTE S ( ... ) ( ... )

WIE OFT PRO ( ... ) Woche ( ... ) Monat ( ... ) Jahr

.....

WOHER STAMMTE DIE VERSCHMUTZUNG:

.....  
 .....

Kategorie Vorbelastung Beruf

## ERGÄNZUNGSBOGEN E2 – TÄTIGKEIT IM KALIBERGBAU

P-NR: ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... ) ( ... )

lfd.Nr. VOM ANTWORTSCHEMA ( ... ) ( ... )

GRUBE	 ..... 	Kodierung Grube <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ARBEITSPLATZ	 ..... 	
TÄTIGKEIT	 ..... 	Kodierung Tätigkeit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ARBEITSSTOFFE/ ARBEITSMITTEL	 ..... ..... 	

lfd.Nr. VOM ANTWORTSCHEMA ( ... ) ( ... )

GRUBE	 ..... 	Kodierung Grube <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ARBEITSPLATZ	 ..... 	
TÄTIGKEIT	 ..... 	Kodierung Tätigkeit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ARBEITSSTOFFE/ ARBEITSMITTEL	 ..... ..... 	

lfd.Nr. VOM ANTWORTSCHEMA ( ... ) ( ... )

GRUBE	 ..... 	Kodierung Grube <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ARBEITSPLATZ	 ..... 	
TÄTIGKEIT	 ..... 	Kodierung Tätigkeit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ARBEITSSTOFFE/ ARBEITSMITTEL	 ..... ..... 	

## **LISTE K**

- A Staublungenkrankheit, Silikose
- B chronische Bronchitis, Asthma
- C Asbestose
- D Herzinfarkt
- E Krebs, an welchem/n Organ/en?



## LISTE S

- 1 Asbeststaub
- 2 mineralische Stäube beim Bohren, Schleifen und Sandstrahlen
- 3 Steinwoll- oder Glasstaub
- 4 anderer Staub (Kohlenstaub, Ruß, Zement, Düngemittel, Futtermittel, Mehl, Holz)
- 5 Lösungsmittel (von Farben, Klebern, Kunststoffen usw.)
- 6 Pflanzenschutzmittel, Schädlingsbekämpfungsmittel
- 7 Holzschutzmittel
- 8 Abgase von Motoren, Aggregaten und Heizungsanlagen
- 9 Schweißrauch, Lötdämpfe
- 10 Teer- oder Bitumendämpfe
- 11 Dämpfe von Metallen oder Metallverbindungen (Chrom, Nickel, Cadmium, Arsen)

## 9.2. Ergebnisse

Tab. 9.2.1 Todesursachen für die Kohorte mit altem Ausschlusskriterium für Expositionsdaten im 2. Follow-Up

ICD 10	Todesursachen	bis 11.09.2001
A00-B99	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	4
<b>C00-C97</b>	<b>bösartige Neubildungen</b>	<b>222</b>
<b>C34</b>	<b>Lungenkrebs</b>	<b>59</b>
C67	Blasenkrebs	8
C38	Pleurakrebs	0
C00-14, C32	Mund-, Pharynx-, Larynxkrebs	4
C60-68	Urogenitalkrebs ohne Blasenkrebs	22
C15-26	bösartige Neubildung der Verdauungsorgane	78
C81-96	bösartige Neubildung des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes	19
	Sonstige Neubildung	33
D00-D89	In-Situ-, gutartige Neubildungen, Neubildungen unsicheren/ unbekanntem Verhaltens, Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	2
E00-E90	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	13
F00-F99	Psychische und Verhaltensstörungen	8
G00-G99	Krankheiten des Nervensystems	3
H00-H59	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	0
H60-H95	Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes	1
<b>I00-I99</b>	<b>Krankheiten des Kreislaufsystems</b>	<b>277</b>
J00-J99	Krankheiten des Atmungssystems	33
K00-K93	Krankheiten des Verdauungssystems	51
L00-L99	Krankheiten der Haut und der Unterhaut	0
M00-M99	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0
N00-N99	Krankheiten des Urogenitalsystems	1
S00-T99	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	96
	<b>Alle Todesursachen mit Totenschein</b>	<b>711</b>

Tab. 9.2.2 Vergleich der Kovariaten und kumulativen Dosis hoch/niedrig Exponierter (Subkohorte)

Subkohorte (N=3335) Personenjahre: (92577)	>=4.9[mg/m3]*years	<4.9[mg/m3]*years	p-Wert
Anzahl, %	n= 583 (17.5% der Subkohorte)	n=2752 (82.5% der Subkohorte)	
Personenjahre	74808	17769	
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	29.8 (6.3, 10.8-46.0, 30.4)	29.2 (9.4, 10.7-60.6, 28.9)	= 0.04
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	60.3 (6.7, 42.0-77.2, 61.1)	56.3 (11.3, 27.4-89.8, 57.5)	<0.001
Geburtsjahr (Mean, SD, Range, Median)	1940 (6.6, 1924-59, 1940)	1944 (11.9, 1909-68, 1942)	<0.001
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	30.5 (2.0, 19-31, 31.2)	27.2 (4.9, 9-31, 30.2)	<0.001
Raucherstatus % (Akten)			<0.001
Raucherstatus vorhanden			=0.08
Nichtraucher	255 (43.7%)	965 (35.1%)	
Raucher	287 (49.1%)	1285 (46.7%)	
Raucherstatus nicht vorhanden	41 ( 7.0%)	502 (18.2%)	<0.001
Raucherstatus % (korrigiert mit Validierung)			<0.001
Raucherstatus vorhanden			=0.49
Nichtraucher	180 (30.8%)	748 (27.2%)	
Raucher	397 (68.0%)	1768 (64.3%)	
Raucherstatus nicht vorhanden	6 ( 1.0%)	236 ( 8.6%)	<0.001
Dosis in [mg/m3]*years (Mean, SD, Range, Median)	5.34 (0.35, 4.87-6.34, 5.36)	2.63 (0.87, 1.08-4.82, 2.52)	
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	22.0 (1.4, 20-26, 22.0)	17.0 (4.3, 10-26, 17.0)	
Expositionsbeginn %			<0.001
1970-1980	583 (100%)	2578 (93.7%)	
1981-1990	0	174 ( 6.3%)	
1991-2001	0	0	

p-Wert: Unabhängiger t-Test für kontinuierliche Variablen (Option Standardabweichung gleich oder ungleich); zusätzlich überprüft durch nicht-parametrischen k-Stichproben-Test zur Gleichheit der Mediane, soweit Median substantiell vom Mittelwert abweicht; chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen; soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Prozente auf den Anteil der jeweiligen Spalte

Tab. 9.2.3 Beschreibung der Lungenkrebstodesfälle in Bezug auf Covariaten und kumulative Dosis (Subkohorte)

Subkohorte (N=3335) Personenjahre: (92577)	An Lungenkrebs verstorben	Nicht an Lungenkrebs verstorben	p-Wert
Anzahl, %	37 (1.1% der Subkohorte)	3298 (98.9% der Subkohorte)	
Personenjahre	852	91725	
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	40.1 (6.8, 25.4-51.1, 41.0)	29.2 (8.9, 10.7-60.6, 29.2)	<0.001
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	63.2 (7.1, 47.1- 82.0, 63.6)	57.0 (10.8, 27.4-89.8, 58.5)	<0.001 (=0.002)
Geburtsjahr (Mean, SD, Range, Median)	1930 (6.9, 1919-45, 1930)	1943 (11.2, 1909-68, 1942)	<0.001
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	23.0 (5.3, 11-31, 24.0)	27.8 (4.7, 9-31, 31.2)	<0.001
Raucherstatus % (Akten)			<0.001 =0.002
Raucherstatus vorhanden			
Nichtraucher	2 ( 5.4%)	1218 (36.9%)	
Raucher	18 (48.6%)	1554 (47.1%)	
Raucherstatus nicht vorhanden	17 (45.9%)	526 (15.9%)	<0.001
Raucherstatus % (korrigiert mit Validierung)			<0.001 =0.02
Raucherstatus vorhanden			
Nichtraucher	2 ( 5.4%)	926 (28.1%)	
Raucher	22 (59.5%)	2143 (65.0%)	
Raucherstatus nicht vorhanden	13 (35.1%)	229 ( 6.9%)	<0.001
Dosis in [mg/m <sup>3</sup> ]*J (Mean, SD, Range, Median)	3.12 (1.33, 1.32-5.36, 2.88)	3.10 (1.30, 1.08-6.34, 2.73)	
Anteil hoch Exponierter % (>=4.9[mg/m <sup>3</sup> ]*years)	8 (21.6%)	575 (17.4%)	
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	16.9 (3.8, 11-22, 18.0)	17.9 (4.4, 10-26, 18.0)	
Expositionsbeginn %			=0.15
1970-1980	37 (100%)	3124 (94.7%)	
1981-1990	0	174 ( 5.3%)	
1991-2001	0	0	

p-Wert: Unabhängiger t-Test für kontinuierliche Variablen (Option Standardabweichung gleich oder ungleich); zusätzlich überprüft durch nicht-parametrischen k-Stichproben-Test zur Gleichheit der Mediane, soweit Median substantiell vom Mittelwert abweicht; chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen; soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Prozente auf den Anteil der jeweiligen Spalte

Tab. 9.2.4 Beschreibung der fehlenden Werte zum Raucherstatus aus den Akten (Subkohorte)

Subkohorte (N=3335) Personenjahre: (92577)	Raucherstatus nicht vorhanden	Raucherstatus vorhanden	p-Wert
Anzahl, %	543 (16.3% der Subkohorte)	2792 (83.7% der Subkohorte)	
Personenjahre	14648	77929	
Dosis in [mg/m <sup>3</sup> ]*years (Mean, SD, Range, Median)	2.74 (1.11, 1.20-5.61, 2.59)	3.18 (1.33, 1.08-6.34, 2.76)	<0.001 (=0.014)
Anteil hoch Exponierter % (>=4.9[mg/m <sup>3</sup> ]*years)	41 (7.6%)	542 (19.4%)	<0.001
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	15.5 (3.8, 10-25, 15)	18.3 (4.3, 10-26, 19)	<0.001
Expositionsbeginn %			<0.001
<1982	542 (99.8%)	2687 (96.2%)	
>1981	1 ( 0.2%)	105 ( 3.8%)	
Expositionsende %			<0.001
1970-1980	71 (13.1%)	49 ( 1.8%)	
1981-1990	379 (69.8%)	1182 (42.3%)	
1991-2001	93 (17.1%)	1561 (55.9%)	
Lungenkrebstodesfälle %	17 (3.1%)	20 (0.7%)	<0.001
Alle Todesursachen %	176 (32.4%)	251 (9.0%)	
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	36.9 (9.6, 10.7-60.6, 36.9)	27.8 (8.0, 10.8-51.1, 27.9)	
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	63.8 (10.8, 28.3-89.8, 64.7)	55.7 (10.2, 27.4-82.0, 57.3)	
Geburtsjahr %			
<1950	485 (89.3%)	1833 (65.7%)	
>1949	58 (10.7%)	959 (34.3%)	
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	27.0 (6.3, 9-31, 31.2)	27.9 (4.4, 10-31, 31.2)	

p-Wert: Unabhängiger t-Test für kontinuierliche Variablen (Option Standardabweichung gleich oder ungleich); zusätzlich überprüft durch nicht-parametrischen k-Stichproben-Test zur Gleichheit der Mediane, soweit Median substantiell vom Mittelwert abweicht; chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen; soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Prozente auf den Anteil der jeweiligen Spalte

Tab. 9.2.5 Beschreibung der fehlenden Werte zum Raucherstatus bei der mit Validierungsdaten korrigierten Rauchvariable (Subkohorte)

Subkohorte (N=3335) Personenjahre: (92577)	Raucherstatus nicht vorhanden	Raucherstatus vorhanden	p-Wert
Anzahl, %	n= 242 (7.3% der Subkohorte)	n=3093 (92.7% der Subkohorte)	
Personenjahre	5519	87058	
Dosis in [mg/m <sup>3</sup> ]*years (Mean, SD, Range, Median)	2.51 (1.01, 1.20-5.61)	3.15 (1.31, 1.08- 6.34)	<0.001 (=0.001)
Anteil hoch Exponierter % (>=4.9[mg/m <sup>3</sup> ]*years )	6 (2.5%)	577 (18.7%)	<0.001
Expositionsdauer (Mean, SD, Range, Median)	14.3 (3.3, 10-24, 13.0)	18.1 (4.3, 10-26, 19.0)	<0.001
Expositionsbeginn %			=0.01
<1982	241 (99.6%)	2988 (96.6%)	
>1981	1 ( 0.4%)	105 ( 3.4%)	
Expositionsende %			<0.001
1970-1980	44 (18.2%)	76 ( 2.5%)	
1981-1990	168 (69.4%)	1393 (45.0%)	
1991-2001	30 (12.4%)	1624 (52.5%)	
Lungenkrebstodesfälle %	13 (5.4%)	24 (0.8%)	<0.001
Alle Todesursachen %	143 (59.1%)	284 (9.2%)	
Alter bei Studieneintritt (Mean, SD, Range, Median)	37.3 (10.7, 10.7-60.6, 38.2)	28.6 (8.5, 10.8-58.6, 28.8)	
Alter bei Studienaustritt (Mean, SD, Range, Median)	60.2 (11.3, 28.3-81.8, 61.5)	56.8 (10.7, 27.4-89.8, 58.4)	
Geburtsjahr %			
<1950	207 (85.5%)	2111 (68.3%)	
>1949	35 (14.5%)	982 (31.7%)	
Jahre des Follow-Up (Mean, SD, Range, Median)	22.8 (7.2, 9-31, 23.2)	28.1 (4.2, 10-31, 31.2)	

p-Wert: Unabhängiger t-Test für kontinuierliche Variablen (Option Standardabweichung gleich oder ungleich); zusätzlich überprüft durch nicht-parametrischen k-Stichproben-Test zur Gleichheit der Mediane, soweit Median substantiell vom Mittelwert abweicht; chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen; soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Prozente auf den Anteil der jeweiligen Spalte

## Lebenslauf

Name Angela Neumeyer-Gromen  
Geburtsdatum 24.12.1968  
Geburtsort Warburg/Westfalen  
Familienstand verheiratet, 1 Kind



### Schulbildung

1975-79 Grundschule Warburg-Scherfede  
1989 Abitur am Hüffertgymnasium Warburg/Westfalen

### Hochschulbildung

1990-98 Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin/Humboldt-Universität Berlin  
2000-02 Postgraduales Studium Gesundheitswissenschaften/Public Health, Technische Universität Berlin (Abschluss: Magistra Public Health)  
seit Herbst 2004 Promotionsstudiengang für den Abschluss "Doctor of Public Health" (DrPH), Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld

### Auszeichnung

2003 Hertha-Nathorff-Preis der Berliner Ärztekammer:  
Abschlussarbeit (Magistra Public Health) „Disease Management für Depression – Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse“

### Beruf

1998 AIP im Fach Psychosomatik/Psychotherapeutische Medizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin  
1999 Erziehungsurlaub  
1999-2000 AIP im Psychosomatischen Konsiliardienst/Krankenhaus Reinickendorf, Berlin  
2000 Approbation  
2002-2003 Robert Koch-Institut, Berlin; Projekt:  
„Intensivierte Surveillance der Risikofaktoren der Hepatitis B und C“

seit 2004 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin;  
Projekte:  
-“Interventions to improve occupational health in depressed people. A systematic review.”  
-“Return to work interventions for adjustment disorders. A systematic review.”  
-Kohortenstudie zu Dieselmotoremissionen und Lungenkrebssterblichkeit im Kalibergbau (Dissertation)  
-Leitlinie zum Thema Beryllium in der Arbeitswelt  
-Workshop zu den Bewertungskriterien arbeitsepidemiologischer Interventions- und Beobachtungsstudien

#### Fachgesellschaft

seit 2006 Mitgliedschaft in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)

#### Auslandserfahrung

1995 Famulatur Geriatrie/Innere Medizin, Christchurch School of Medicine, New Zealand  
1997 PJ-Tertial Chirurgie (Baragwanath Hospital/Soweto, Johannesburg), Neurochirurgie (Johannesburg General Hospital, University of the Witwatersrand/South Africa)  
2005 Weiterbildung zur Methode der Cochrane Collaboration am Finnish Institute of Occupational Health

#### Nebentätigkeit

1994-1998 Studentische Mitarbeiterin: Forschungsgruppe Geriatrie/Fettstoffwechselstörungen, Virchow Klinikum Berlin (Projekte: „Morbidität im Alter“/„MEDPED: Make Early Diagnosis and Prevent Early Death“)  
2007 Lehrauftrag an der Charité´ im Fach Epidemiologie der Berlin School of Public Health

#### Fremdsprachen

gute Englisch-Kenntnisse, Latein

#### EDV

SPSS, Cochrane RevMan4.1, Excel, Access, PowerPoint, WINWORD, Stata, PAMCOMP

Berlin, 05.11.07  
Angela Neumeyer-Gromen

## **Publikationen (November 2007)**

Angela Neumeyer-Gromen

### ***Wissenschaftliche Publikationen mit Peer-Review***

Bruinvels D.J.; Rebergen D.S.; Nieuwenhuijsen, K.; Madan I.; Neumeyer-Gromen, A.: Return to work interventions for adjustment disorders. A systematic review (protocol). Cochrane Library, Issue 1 (2007), Internet: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006389/frame.html>

Nieuwenhuijsen, K.; Verhoeven, A.C.; Bültmann, U.; Neumeyer-Gromen, A.; van der Feltz-Cornelis, C.M.: Interventions to improve occupational health in depressed people. A systematic review (protocol). Cochrane Library, Issue 4 (2006), <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006237/frame.html>

Neumeyer-Gromen, A.; Bräunlich, A.; Zeeb, H.; Razum, O.: Theorie und Praxis der Epidemiologie Teil I: Systematik theoretischer Grundlagen der Epidemiologie als zentrale Fachdisziplin von Public Health. Prävention und Gesundheitsförderung, 3 (2006), 190-197. Internet: <http://www.springerlink.com/content/074nr7257qh40631/>

Neumeyer-Gromen, A.; Bräunlich, A.; Razum, O.; Zeeb, H.: Theorie und Praxis der Epidemiologie Teil II: Die empirische Umsetzung von Theoriebildung am Praxisbeispiel einer arbeitsepidemiologischen Kohortenstudie zu Dieselmotoremissionen und Lungenkrebs. Prävention und Gesundheitsförderung, 3 (2006), 198-207. Internet: <http://www.springerlink.com/content/yvp04q741138p652/>

Neumeyer-Gromen, A.; Lampert T.; Stark K.; Kallischnigg G.: Disease Management Programs for Depression – A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medical Care 42 (2004), 12, 1211-1221. Internet: <http://www.lww-medicalcare.com/pt/re/medcare/abstract.00005650-200412000-00008.htm;jsessionid=HzJDQ050XyX03SbT1tSm1hGSKGTX31kS3YGDDfbKJSQQ15tqCTsg!1821113646!181195629!8091!-1>

### ***Weitere Publikationen: Buchbeiträge, Vorträge, Poster***

Neumeyer-Gromen, A.; Zeeb, H.; Kersten, N. Razum, O.: Dieselmotoremissionen und Lungenkrebssterblichkeit: Ergebnisse des 2. Follow-Up einer historischen Kohortenstudie im Kalibergbau. Vortrag. Kongress „Medizin und Gesellschaft“(17.-21. September 2007), Augsburg. Internet: <http://www.egms.de/de/meetings/gmds2007/07gmds883.shtml>

Euler,U; Neumeyer-Gromen, A.; Brüning, Th.; Dahmann, D.; Groneberg, D.; Krutz, K.; Latza, U.; Lelgemann, M.; Letzel, St.; Merget, R.; Müller-Quernheim, J.; Schaller, K.-H.; Seidler, A.; Ziener, C.-E.; Nowak, D.: Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei Beryllium assoziierter Erkrankung (Entwicklung einer S3-Leitlinie). Posterpräsentation. A+A 2007, 30. Internationaler Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (18.-21. September 2007), Düsseldorf

Neumeyer-Gromen, A.: Alles super beim Diesel? Die BAuA-Aktivitäten in der Dieselforschung. In: Sicherheit Gesundheit Wettbewerbsfähigkeit, Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 1996 – 2006,

Jubiläumsband. Hans-Jürgen Bieneck (Herausgeber), Wirtschaftsverlag NW (2006), Bremerhaven. Internet: <http://www.nw-verlag.de/ie/index.htm>

Bruinvels, D.; Neumeyer-Gromen, A.; Rebergen, D.; Madan, I.; Nieuwenhuijsen, K.: Return to work interventions for adjustment disorders. A systematic review. Presentation (June 15, 2006). International Congress on Occupational Health (ICOH June 11-16, 2006), Milano. Internet: <http://www.emgo.nl/presentations/ICOH%202006%20syst%20review%20d.bruinvels.pdf>

Neumeyer-Gromen, A.: Evidence Based Medicine & Occupational Health.: Neue Wege der Arbeitsmedizin im Rahmen der Cochrane Collaboration. Vortrag: Kolloquium „Zur Entwicklung der arbeitsmedizinischen epidemiologischen Forschung“ (15. Dezember 2005), BAuA, Berlin

Neumeyer-Gromen A.; Zeeb HJ; Razum O.: Historische Kohortenstudie zum Einfluss von Dieselmotoremissionen auf die Lungenkrebssterblichkeit im Kalibergbau – Zweite Follow-Up-Untersuchung und Validierungsstudie. Posterpräsentation des Pomotionskolloquiums der Universität Bielefeld: 4. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (21.-24. September 2005), Berlin

Neumeyer-Gromen, A.: Evaluation von Präventionsmaßnahmen nach der Methode der Cochrane Collaboration. Vortrag: Wissenschaftliches Kolloquium. (10. Juni 2004), BAuA, Berlin

Walter, J.; Neumeyer-Gromen, A.; Radun, D.; Stark, K. (Department for Infectious Disease Epidemiology, Robert Koch-Institute): Methodological Aspects of Hepatitis B and C Surveillance in Germany. Posterpräsentation: Symposium des deutschen Kompetenznetzes Hepatitis (March 5-6, 2004), Hannover

Neumeyer-Gromen, A.; Lampert, T.; Kallischnigg, G.: Zur Einführung von Disease Management Programmen (DMP) in Deutschland: Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien (RCT) von DMP für Depression. Posterpräsentation: Wissenschaftliche Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) „Bevölkerungsbezogene Gesundheitsforschung und Gesundheitsförderung“ (24.-27. September 2003), Greifswald

Neumeyer-Gromen, A.; Lampert, T.; Kallischnigg, G.: Disease Management Programme für Depression. Blaue Reihe (2003), Berliner Zentrum Public Health. Internet: [http://ublibsprod.ub.tu-berlin.de/F/?func=find-c&local\\_base=TUB01&ccl\\_term=sig=4TA190](http://ublibsprod.ub.tu-berlin.de/F/?func=find-c&local_base=TUB01&ccl_term=sig=4TA190)

Neumeyer, A.; Gothe, H.; Häussler, B.: Disease-Management in der Behandlung von Depressionen – Eine systematische Literaturbestandsaufnahme zur Evaluation von Effektivität und Kosten-Effektivität. IGES-Arbeitspapier 02-119. Institut für Gesundheits- und Sozialforschung (2002), Berlin

Köpp, W.; Gromen, A.; Neumeyer, A.; Köpsel A.; Deter, H.C.: Das Reizdarmsyndrom - eine interdisziplinäre Herausforderung aus psychosomatischer Sicht. Ernährungs-Umschau 46 (1999), 48-50