

Leserbrief

eingegangen am 27. 11. 86
von R. FRENTZEL-BEYME

Die umfassende und als Übersicht imponierende Arbeit zu einem sehr kontroversen Thema kann aus verschiedenen Gründen nicht unwidersprochen bleiben, vor allem wegen des wiederholten Bezuges zu einer epidemiologischen Studie sowie zur Beurteilung epidemiologischer Befunde im allgemeinen.

Epidemiologische Studien gelten der Suche nach Krankheitsursachen und beim Vorliegen vermuteter Ursachen der Quantifizierung eines möglichen Zusammenhanges. So war auch die Absicht der ersten epidemiologischen Studie der BASF unter einer Reihe von Mitarbeitern, die bei einem Unfall im Jahre 1953 gegenüber TCDD exponiert waren, einen Ursache-Wirkungs-Zusammenhang zwischen Todesursache und der Exposition zu untersuchen [1].

Die nun in Form der Beurteilung von LEHNERT und SZADKOWSKI vorliegende Analyse diene – im Gegensatz zu der BASF-Studie – dem Ziel, die Abwehr von Ansprüchen betroffener Personen zu untermauern, hat damit weder mit einer epidemiologischen Studie zu tun, noch den gleichen methodischen Hintergrund. Die epidemiologischen und auch statistisch-methodischen Schwächen der Argumentation werden jedem Fachmann sofort klar, dennoch soll auf einige deutliche Fehler besonders eingegangen werden.

Der gesamte Text läßt eine bestimmte Tendenz erkennen und ist bestenfalls als Gutachten geeignet, könnte aber selbst dann an wichtigen Aussagen einer Überprüfung nicht standhalten. Einige Beispiele für die offensichtliche Diskrepanz zwischen wissenschaftlichem Anspruch und der Erreichung dieses Zieles verdeutlichen diese Problematik. So ist mit dem Weglassen wichtiger Informationen, wie bereits an anderer Stelle praktiziert [2], zwangsläufig eine spätere Richtigstellung zu erwarten, so daß dieses Verfahren also wenig nützt. Die vom IARC in der Monographie [3] zusammengestellte Information wird zwar erwähnt, aber inkorrekt wiedergegeben. So trifft es nicht zu, daß seitens der IARC kein Hinweis auf karzinogene Wirkung gesehen wurde, sondern daß die Nachweise beim Menschen bisher inadäquat sind. Dabei hat das Vorliegen vieler einschlägiger Berichte mit jeweils erhöhten – wenn auch nicht immer

statistisch sicherbaren – Krebsbefunden nicht zu einer Entwarnung Anlaß gegeben, sondern ganz im Gegenteil zur Einrichtung eines Registers von ehemals und noch beruflich exponierten Personen in 11 Ländern geführt. Die Bundesrepublik liegt dabei leider – wie weiter unten ausgeführt wird – wieder in einer Dunkelzone.

Völlig falsch und bezeichnend ist die Bemerkung der Autoren, daß das relative Risiko (RR) für Weichteilsarkome innerhalb des Konfidenzbereiches läge. Es ist die Eigenschaft von Konfidenzbereichen, daß sie den Schätzwert, hier das RR, einschließen – wichtig ist jedoch, ob die untere Grenze des Schätzwertes über dem „normalen“ Risiko ($RR=1,0$) liegt. Dies war bei allen drei Studien für die untersuchten Tumorformen, die in der IARC-Monographie zitiert werden, der Fall! In Anbetracht dieser Unrichtigkeiten der Wiedergabe schon vorliegender Auswertungen könnte sich eine weitergehende Beschäftigung mit der Beurteilung bereits erübrigen.

Hier soll dennoch auf einige der in Zusammenhang mit eigenen Arbeiten und Äußerungen gemachten Bemerkungen eingegangen werden. Über die Interpretation der Arbeiten aus dem National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) sollte man vielleicht die Autoren FINGERHUT und HALPERIN selbst zu Wort kommen lassen.

Auch in den USA wird mittels der Registrierung von Beschäftigten ein weitergehender, besserer Ansatz der Untersuchung gewählt, um eine Risikobeurteilung so zweifelsfrei wie möglich vornehmen zu können. Ein solcher Ansatz, obwohl in der Bundesrepublik auch möglich, wird gegenwärtig vom Verband der Chemischen Industrie (VCI) nicht für notwendig erachtet. So werden wir auch weiterhin auf Ergebnisse des Auslandes angewiesen sein, obwohl wesentliche erste Erkenntnisse von deutschen Wissenschaftlern stammen [1, 4]. Wohlgermerkt lassen Ergebnisse von epidemiologischen Studien selbst bei gesicherten Aussagen keine Feststellung des Risikos für das Individuum zu. Weiterhin erscheint besonders wichtig, daß das von HONCHAR und HALPERIN vorgenommene Pooling von Daten aus einzelnen Studien mit geringen Zahlen von Weichteilsarkomen (u. a. einzelne Fälle der „negativen“ Studien von COOK et al., ZACK und SUSKIND) das erhöhte Risiko bestätigte [5]. Eine kürzlich aus Dänemark bekanntgewordene Studie ergab ein 4faches Risiko von chronisch exponierten Chemiarbeitern, an Weichteil-

sarkomen zu erkranken [6]. Selbst wenn Sarkome sehr selten sind und entsprechend selten zur Begutachtung anstehen dürften, ist besonders bei seltenen Krebsarten ein ursächlicher Zusammenhang wahrscheinlicher (z. B. Vinylchlorid und Angiosarkome der Leber). Nach diesen Erfahrungen kann aber auch ein ursächlicher Zusammenhang mit Lungenkrebs (bei dem es auch Varianten seltener Tumoren geben kann) weder grundsätzlich noch mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Selbst wenn alle in der Beurteilung gemachten Behauptungen stimmten, ist angesichts der sichtbaren Konsistenz der Befunde, die bereits ohne viel Statistik ständig in die gleiche Richtung weisen (selbst bei LEHNERT und SZADKOWSKI sind die errechneten Risikoschätzwerte über 1,5!) nicht auszuschließen und schon gar nicht mit Sicherheit, daß eine Person nach dieser Exposition unter einem erhöhten Krebsrisiko steht. Dies gilt beim Vergleich mit der Gesamtbevölkerung, und es fällt sehr auf, daß der gewählte Schätzwert für die Risikorate, die SMR (Standardized Mortality Ratio) nie unter 1,0 gefunden wird. Bezüglich der beschworenen Signifikanz ist zu sagen, daß bei so kleinen Gruppen wie den von den Autoren gewählten Unterteilungen nur beim Vorliegen von Risikoraten um das 4fache erreichbar wäre, daß die Ergebnisse statistisch gesichert werden können. Damit sind aber Befunde bei kleinen Gruppen mit einem konsistenten Risiko um 2 nicht ungültig, vor allem können sie nicht als Beweis für das Gegenteil, d. h. kein Vorliegen eines Risikos, benutzt werden. Als Anmerkung dazu: wäre die bei dem Unfallereignis exponierte Gruppe 10mal größer gewesen, würden auch die Vertrauensintervalle um die Risikorate entsprechend kleiner sein und dann mit größter Wahrscheinlichkeit den Wert 1,0 nicht einschließen.

Es lag nur nahe, die exponierten Personen in verschiedene Gruppen zu unterteilen, wenn diese Unterteilung lediglich eine Verkleinerung der Untersuchungsgruppen bewirken sollte, in denen zwangsläufig die Zahlen geringer werden und damit die vielbeschworene statistische Signifikanz auch schwerer nachzuweisen ist. In einer Zeit, wo nach Möglichkeiten der Kombination von zu kleinen Datensätzen gerufen wird [7], kann dieses Vorgehen nicht beeindrucken. Das gilt vor allem, solange der Zusammenhang zwischen Typ der Hautreaktion und dem Krebsrisiko noch umstritten ist. Gerade weil die Autoren so ausgedehnt mit statisti-

schen Verfahren und Vertrauensbereichen hantieren, müßten sie auch wissen und das dartun, daß Risikoschätzwerte nicht nur die immer zitierten extremen unteren Bereiche, sondern genauso gut auch obere Bereiche erreichen können. So wäre die Risikoerhöhung bis zu 11,86 (Tabelle 5) oder 4,75 (Tabelle 6) bei „Chlorakne“ als möglicher Schwankungsbereich ja in der Tat höher als die Werte 7,78 bzw. 3,98 für „nur Hautrötung“ – wo bleibt da also die Logik der Anwendung statistischer Verfahren? Hier kann man nur von widersprüchlicher oder ungeeigneter Nutzung statistischer Prinzipien sprechen.

Schließlich muß noch auf eine Besonderheit im gewählten Vorgehen verwiesen werden. Die bereits monierte Einteilung in kleinere Untergruppen anstelle des Pooling der Daten führt zur Einführung einer „Gruppe 4“ von „vermutlich kaum exponierten Männern, die 1968 zur Überwachung von Abbrucharbeiten eingesetzt worden waren“. Nicht nur, daß bei diesen (wegen einer um 15 Jahre kürzeren Beobachtungszeit?) keine Tumoren gefunden wurden, sie sind vermutlich als Überwacher auch erheblich weniger exponiert gewesen als die Personen, die die Abbrucharbeiten tatsächlich ausführten. Wäre es nicht sinnvoller, diese durch unmittelbaren Kontakt mit dem TCDD vermutlich sicher Exponierten zur Erweiterung der Studiengruppe zu verwenden, dagegen die gering exponierte Überwachungsgruppe schleunigst zu eliminieren? So erscheinen die „zusätzlichen Recherchen“ wie ein weiterer (tauglicher?) Versuch, die ursprünglich klaren Verhältnisse zu verwirren. Auch der Hinweis auf die angeblichen Probleme mit der amtlichen Todesursachenstatistik ist ein Zeichen für die mangelnde Erfahrung der Arbeitsmediziner mit epidemiologischen

Studien. Die zitierte Arbeit von HÖPKER und BURKHARDT hat sich als völlig irrelevant erwiesen, und die notwendige Beobachtungsgleichheit wird in professionell durchgeführten Studien besonders streng beachtet! Hätten die Autoren auch eine innere Kontrollgruppe herangezogen, wären diese eher peinlichen Ausführungen gar nicht notwendig geworden.

Im Gegensatz zu der BASF-Studie wurde keine interne Vergleichsgruppe gewählt, so daß auch hier ein Mangel zu erkennen ist, der eine Widerlegung der Ergebnisse der Studie eigentlich von vornherein unmöglich macht. Die Befunde mit zwei Vergleichsgruppen aus der Belegschaft der BASF (die zur gleichen Zeit und mit dem gleichen Alter eingestellt worden waren wie die vom Unfallereignis betroffenen Personen) zeigen ganz deutlich, daß in der Dioxin-Gruppe mehr Krebs aufgetreten ist, als bei den Chemiearbeitern normalerweise zu erwarten wäre. Es trifft zu, daß im Anschluß an die beobachteten drei Magenkrebstodesfälle keine weiteren derartigen Krebsfälle auftraten, dagegen andere Tumorklassifikationen zum Vorschein kamen. Eine Aktualisierung der BASF-Studie hätte zumindest unter Anwendung der gleichen Methoden geschehen müssen.

Diese Beurteilung macht den Eindruck, daß dem Begutachtungswesen ein schlechter Dienst erwiesen wurde. Man sollte sich doch der Praxis in den USA entsinnen, wo ein Gerichtsbeschluss in einem einschlägigen Fall lautete: „A cause-effect relationship need not be clearly established by animal or epidemiological studies before a doctor can testify that in his opinion such a relationship exists. Products liability law does not preclude recovery until a „statistically significant“ number of people have been injured“ [8]. Sollte man nicht genauso die Rolle des Arz-

tes im Begutachtungsprozeß auch in Deutschland wieder sehen, d. h. wenn schon epidemiologische Studien außer Wahrscheinlichkeitsaussagen kein Urteil über das Risiko des Individuums zulassen, zumindest von Entkräftungsversuchen wie dem vorliegenden untauglichen Ansatz, abzusehen?

Literatur

- [1] THIESS, A. M., R. FRENTZEL-BEYME, R. LINK: Mortality study of persons exposed to dioxin in a trichlorophenol-process accident that occurred in the BASF AG on November 17, 1953. *Am. J. Ind. Med.* 3, 179–189, 1982. – [2] SZADKOWSKI, D., U. TURHAN et al.: Arbeitsmedizinische Begutachtung von Spätschäden nach gewerblicher Einwirkung von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-Dioxin. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin* (24), Gentner, Stuttgart 1984, pp. 97–102. – [3] International Agency for Research on Cancer: Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans. *IARC Monographs Suppl.* 4, Lyon 1982, pp. 238–243. – [4] BAUER, H., K. H. SCHULZ, U. SPIEGELBERG: Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorphenol-Verbindungen. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 18, 538–555, 1961. – [5] HONCHAR, P. A., W. E. HALPERIN: 2,4,5 T, Trichlorophenol and soft tissue sarcoma. *Lancet*, I, 268–269, 1981. – [6] LYNNGE, E.: Ukrudtsmidler og Kraefft. *Arbejds miljøfondet*, Kopenhagen, 1984. – [7] FRENTZEL-BEYME, R.: Pooling strategies of data from occupational studies. In: HARRINGTON, J. M. (Hrsg.): *Recent Advances in Occupational Health*. Vol. 3, Churchill Livingstone, Edinburgh 1986. – [8] McELVEEN: Use and misuse of epidemiology by various legal systems. *Abstract, Fourth International Symposium Epidemiology in Occupational Health*, Como, 10.–12. Sept. 1985.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. R. FRENTZEL-BEYME,
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Postfach 10 19 49,
6900 Heidelberg 1.

Stellungnahme

eingegangen am 2. 12. 85

von F. ROHLER

1. Vorbemerkung

Im November 1953 ereignete sich bei der BASF AG Ludwigshafen eine unerwartete chemische Reaktion, nach der eine Massenerkrankung an „Chlorakne“ beobachtet wurde (GOLDMANN 1972). Nach nunmehr über 30 Jahren wird die gutachterliche Frage nach Spätschäden in Form von Krebserkrankungen aufgeworfen.

Die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie der vom Unfallereignis Betroffenen wurden von THIESS et al. 1982 vorgelegt. Die Studie findet einen überzufälligen Zusammenhang zwischen dem Unfallereignis und dem Auftreten bösartiger Neubildungen. LEHNERT, SZADKOWSKI (1985) – gutachterlich beauftragt durch die zuständige Berufsgenossenschaft – kommen in einer weiteren epidemiologischen Studie zu dem Schluß, daß dieser Zusammenhang nicht bejaht werden kann. Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung einiger epidemiolo-

gisch-methodischer Fragen beitragen, die die entstandene Situation aufwirft.

2. Versäumnisse der Vergangenheit

Um zu zeigen, welche Defizite die vorgelegte, historische Kohortenstudie aufweist, soll das ideale Vorgehen bei solchen prospektiven Studien kurz skizziert werden (Darst. 1). Leider wurde 1953/54 nicht nach diesem Studiendesign verfahren.

Aus Darst. 2 läßt sich entnehmen, daß es bis heute über den Punkt 1.1: Gruppenbildung – unterschiedliche Ansich-

Darst. 1: Methodische Schritte einer prospektiven Studie

1. **Unfallereignis: Exposition**
 - 1.1 Gruppenbildung:
Exponierte – Nichtexponierte
 - 1.2 Expositions-messung der Individuen
2. **Follow-up**
 - 2.1 Ermittlung konkurrierender Exposition
(beruflich, privat) in beiden Gruppen
3. **Endpunktermittlung**
 - 3.1 Morbidität
 - 3.2 Mortalität
4. **Analyse:**
 - 4.1 Kontrast Exponierte – Nichtexponierte
 - 4.2 Kontrast Nichtexponierte – Expositions-klassen
 - 4.3 Kontrast 4.2 unter Berücksichtigung von Störgrößen

ten gibt. SZADKOWSKI et al. (1984) sprechen von 75 Probanden. Erstaunlich sind insbesondere auch die differierenden Angaben über die Zahl der Personen mit Hauterscheinungen.

Weder das Ausmaß noch die Konsequenzen des Ereignisses scheinen klar gewesen zu sein. KIMMIG und SCHULZ (1957) sowie HOFMANN (1957) haben dann auf die tetrachlorierten Dibenzodioxine als ursächliches Agens hingewiesen. Offensichtlich unterblieb jeder Ansatz zu Punkt 1.2: Expositions-messung. Eine voraus-schauende Sicherung biologischen Materials zur (heute – seit wann – möglichen) nachträglichen Expositi-onsanalyse wurde unterlassen.

Da eine Expositions-messung versäumt wurde, mußte sich jede Analyse auf Substitute oder Indikatoren der Exposition stützen (s. auch Abschnitt: Dosis-Häufigkeits-Beziehung).

Da anfangs eine epidemiologische Studie – wohl auch aus Unkenntnis über das methodische Vorgehen – nicht ins Auge gefaßt wurde, obwohl SCHMIDT und BOSLET (1956) schon „Nachuntersuchungen nach nicht zu kurzer Zeitspanne“ anregten, konnte der aussagefähigere Endpunkt Morbi-dität nicht ermittelt werden; dies setzt die Existenz einer gleich gut beobach-teten Gruppe Nicht-Exponierter voraus und Beginn des Follow-up sofort nach Exposition. Über den beobachteten

Endpunkt Mortalität – wie er sich nach den verschiedenen Publikationen dar-bietet – informiert Darstellung 3.

Aufklärung über die nach dieser Zu-sammenstellung bei THIESS, FRENT-ZEL-BEYME (1977) gegenüber THIESS, GOLDMANN (1976) mög-licherweise bis zu vier „verlorengegan-genen“ Sterbefälle durch die Autoren wäre wünschenswert.

3.1 Zum Problem der erwarteten Todesfälle

Wenn man unter den gegebenen Um-ständen auf eine Mortalitätsstudie zu-rückgreift, so kommt der Wahl der Re-ferenzpopulation entscheidende Be-deutung zu, da deren Sterbeerfahrung zur Berechnung der erwarteten Sterb-lichkeit (quasi) ohne Exposition heran-gezogen wird. Die Probleme dieses weiterhin verwendeten Verfahrens sind bekannt (z. B. ENTERLINE 1976), letztlich aber ist die Wahl der nationa-len Werte als den stabilsten Sterbera-ten vertretbar und scheint auch durch die Rechtsprechung verlangt zu wer-den (WATERMANN 1984).

Warum die Autoren sich bei der Be-rechnung der erwarteten Sterblichkeit „auf die *altersstandardisierten* Mortali-tätszahlen für die männliche Bevölke-rung der BRD (. . .) beziehen“, wird aus dem Text nicht deutlich. Nach HILL (1972), WOOLSON et al. (1978), CROMBIE und CRAMER (1980),

Darstellung 2: Literaturangaben über vom Unfallereignis bei der BASF AG im November 1953 betroffene Personen

Autor	Aussage	Unfalldatum
GOLDMANN 1972 a 1	Bei 55 Personen trat das typ. Bild der Chlorakne auf. Davon waren (. . .) aus verschiedensten Gründen nur 42 Beschäftigte für eine Publikation wesentlich	17. 11. 53
GOLDMANN 1972 b 2	42 Beschäftigte erkrankten schwer. In den folgenden Wochen und Jahren wurden wegen einmaliger und wiederholter Chlorakneerkrankungen alle Wände (. . .) neu gekalkt.	17. 11. 53
GOLDMANN 1973 3	Aus einer Gesamtzahl von 55 Erkrankungen mit dem typischen Bild der Chlorakne. . . Davon waren (. . .) aus verschiedensten Gründen nur 42 rele-vant.	17. 11. 53
THIESS, GOLDMANN 1976 4	Beim Unfallgeschehen in der BASF AG waren insgesamt 53 Mitarbeiter erkrankt; die Gesundheitsschädigungen umfaßten bei den 42 relevanten Personen (der Rest hat keine wesentli-chen Symptome). . .	13. 11. 53
THIESS et al. 1977 5	In all, 75 persons were exposed to trichlorphenol-dioxin	13. 11. 53
THIESS et al. 1982 6	The cohort of 74 persons was limited to the group of 70 persons who were exposed initially in 1953 and 4 persons who were involved in cleaning and testing procedures. Of the 74 persons 66 suffered chloracne or severe dermatitis	17. 11. 53
LEHNERT, SZADKOWSKI 1985 7	Insgesamt waren unmittelbar oder in enger zeitlicher Bezie-hung zum Unfallereignis 133 Personen exponiert. Nach Tab. 1 hatten davon 52 Personen Chlorakne und 26 Hautrötung	17. 11. 53

Darstellung 3: Literaturangaben über Todesursachen der vom Unfallereignis bei der BASF AG im November 1953 betroffenen und verstorbenen Personen

Literaturquelle 1):

Todesursache	2	3	4	Σ 2-4	5 ⁵⁾	Veränderung Sp. 4/Sp. 5	6	7	
Bösartige Neubildungen insg.:				4	6	+2	7	17	
davon:									
- Magen-Ca			2	2	3	+1	3	3	
- Colon/Rectum-Ca			1	1	1	-	1	2	
- Bronchial-Ca			1	1	2	+1	3	6	
Cardiovaskuläre Krankheiten insg.:				7	5	-2	7		
davon:									
- Herz-Kreislauf-Versagen			4	4					
- Herzinfarkt			2	2					
- sonstige Herzkrankheiten		1		1					
Alle anderen „natürlichen“ Todesursachen	1 ²⁾		1 ³⁾	2	2 ⁴⁾	-1	3		
Verkehrsunfälle					2	+2	2	keine Angaben	
Suizid		1	1	2	2	-	2		
Total	1	2	12	15	17		21	43	

1) Zahlen entsprechen den Autoren der Darst. 1

2) Pankreas-Duodenum-Magen-Perforation

3) Oesophagusblutung

4) 1 x Leberzirrhose entspr. 3); 1 x Krankheit des Urogenitaltraktes

5) möglicherweise Verschiebungen innerhalb der Kategorien, da auf Todesbescheinigungen basierend

WONG und DECOUFLE (1982) könnte eine Methode angewendet werden, wie sie in Darstellung 4 veranschaulicht wird, in der altersspezifische Mortalitätsraten herangezogen werden. Zugleich wird deutlich, wieviel Information über die Referenzpopulation erforderlich ist. Da solch detaillierte Information meist nicht vorliegt und die Sterbewahrscheinlichkeit sich weder über die Altersjahre noch über die Studienjahre dramatisch ändert, ist es üblich, Erwartungswerte beispielsweise für 5-Jahres-Altersgruppen und für 5- oder 10-Jahres-Gruppen der Studienjahre zu berechnen.

In den Jahren, für die Sterberaten nach

dem ICD-Schlüssel für die BRD vorliegen, hat der Schlüssel mehrere Revisionen erfahren. In aller Regel ist beim Übergang von einem Schlüssel zum anderen zur Wahrung der Einheitlichkeit eine Verbreiterung der diagnostischen Klassen erforderlich. Weitere Erläuterungen, wie unter den angeführten Umständen die organspezifischen Erwartungswerte der Tab. 8 (LEHNERT, SZADKOWSKI, 1985 S. 230) berechnet wurden, wären wünschenswert.

Dies gerade deshalb, weil die Autoren sich dem gegen die von THIESS, FRENTZEL-BEYME (1977) verwendeten Referenzdaten vorgebrachten Ein-

wand anschließen. In diesem Zusammenhang wäre es auch wünschenswert, wenn die Autoren die Auswahl von „zwei Längsschnittbetrachtungen“ und die damit berücksichtigten „Trends des Tumorgeschehens in der Referenzpopulation“ näher erläutern würden, da es für die BRD im Längsschnitt der Jahre 1953 – 1983 nur einen Satz Mortalitätsraten gibt.

Nur am Rande sei bemerkt, daß seit 1970 alle Mortalitätsraten mit einem zunehmenden Fehler behaftet sind, da seitdem kein Zensus mehr stattfand, sondern nur Bevölkerungsfortschreibungen. In welcher Richtung sich dieser Fehler auswirkt und wie sich die

Darstellung 4: Ermittlung von Erwartungswerten in einer Kohortenstudie für die Sterbeursache i (hypothetische Werte)

Alter	Jahr: 1954			Jahr: 1955			Jahre 1956-1983	
	Pers.-jahre	Mort.-Rate ¹⁾	Erwartete Mortalität ²⁾	Pers.-jahre	Mort.-Rate ¹⁾	Erwartete Mortalität ²⁾		
16	1	0,0000001	0,0000001	-	0,0000001	0	Summe erwartete Mortalität in jeder Altersklasse j	
17	4	0,0000001	0,0000004	1	0,0000001	0,0000001		
18	3	0,0000001	0,0000003	4	0,0000001	0,0000004		
19	0	0,0000001	0	3	0,0000001	0,0000003		
20	5	0,0000001	0,0000005	0	0,0000001	0		
21		0,00000015		5	0,00000015	0,00000075		
.		
.		
.		
.		
85		
			Summe erw. Mort. 1954			Summe erw. Mort. 1955	Total ³⁾	

1) Mortalitätsrate der Referenzpopulation in 1954, 1955 usw. bis 1983 in der jeweiligen Altersklasse für Sterbeursache i.

2) Produkt aus Spalte 1 und 2 des jeweiligen Jahres.

3) Insgesamt erwartete Mortalität an i über alle Altersklassen j über Studienzeitraum 1954-1983.

Darstellung 5: Power einer Studie bei Erwartungswert Lambda und für verschiedene relative Risiken (Lambda¹⁾)

	1,13	1,56	2,89	3,0	4,16	5,44	6,60	9,3	9,92	10,24
Kritischer Wert Sterbefälle	4	5	7	7	9	11	12	16	16	17
Beobachtete Sterbefälle ¹⁾	2	3	6	8	9	8	9	17	17	17
exaktes α -Niveau	0,028	0,022	0,028	0,034	0,027	0,024	0,037	0,029	0,046	0,033
Power [%] bei rel. Risiko =										
1,5	9,24	8,9	14,8	16,9	17,9	20,0	29,2	32,6	42,0	37,1
2,0	19,3	20,5	35,8	39,4	45,2	52,6	66,7	75,8	83,5	80,8
2,5	31,4	35,16	58,3	47,5	71,0	79,6	89,6	95,3	97,6	97,1
3,0	43,9	50,17	76,2	67,6	87,4	93,3	97,6	99,4	99,8	99,7
3,5	55,8	63,6	87,7	82,2	95,3	98,2	99,6	99,9	99,99	99,98
4,0	66,1	74,6	94,2	91,1	98,5	99,6	99,9	99,99	100,00	100,00
5,0	81,5	88,8	98,9	99,2	99,9	99,99	99,99	100,00		
6,0	90,6	95,6	99,8	99,9	99,99	100,00	100,00			
7,0	95,5	98,4	99,98	99,99	100,00					
8,0	97,9	99,5	99,99	99,99						
9,0	99,1	99,8	100,00	100,00						

¹⁾ Lehnert 1985

weiteren Fehlermöglichkeiten letztlich bilanzieren, ist jedoch nur schwer abzuschätzen.

Gegen alle Probleme beim Vergleich der Sterblichkeit einer exponierten Arbeitergruppe mit der der allgemeinen Bevölkerung (s. a. Abschn. 4) hilft die Verwendung interner Vergleichsgruppen wie bei THIESS et al. (1982) weiter.

3.2 Zur Frage: Spezifität des Zusammenhanges

In Tab. 8 (LEHNERT, SZADKOWSKI, 1985) wird die Zahl der beobachteten Krebstodesfälle organspezifisch angegeben.

Der Prüfstein „Spezifität“ eines Zusammenhanges ist in der Kontroverse Lungenkrebs und Rauchen in den USA insbesondere von BERKSON (1958) vorgetragen worden. Er zweifelte an einer kausalen Beziehung, da die *eine* Ursache Zigarettenrauchen nicht nur mit Lungenkrebs positiv assoziiert war, sondern auch mit Emphysebronchitis, koronarer Herzkrankheit und Inguinalhernien. Über den *kausalen Beitrag* des Rauchens zu jeder dieser Krankheiten besteht mittlerweile kein Zweifel mehr.

Nunmehr ist klar, daß Spezifität eines Ursache-Wirkung-Zusammenhanges zwar ein stark beweisendes Argument immer dann ist, wenn das ätiologische Modell: eine Ursache, eine Krankheit, zutrifft. Der Umkehrschluß, keine Spezifität, keine kausale Beziehung, ist je-

doch unzulässig (LILIENFELD 1959, Yerushalmi 1971), da Spezifität keine notwendige Bedingung für die Annahme einer kausalen Beziehung ist. Dies gilt ganz besonders für Ursachenzusammenhänge bei bösartigen Neubildungen.

Die pathologisch-histologische Klassierung einer Gewebsveränderung ist bis heute keine ätiologische Klassierung.

Die (implizite) Forderung nach Organspezifität bei LEHNERT, SZADKOWSKI (1985) führt deshalb zu einer Verschärfung des ohnehin unzulässigen negativ gewendeten Spezifitätsargumentes.

Die Autoren diskutieren die Literaturhinweise, daß 2,3,7,8-TCDD als Tumorpromotor anzusehen ist; unterstellt man dieses Wirkungsmodell, wäre es plausibel, vermehrt Neoplasien verschiedenster Lokalisation zu erwarten.

Es wäre daher wünschenswert, daß die Erwartungswerte für die zwanglos zusammen einzugruppierenden „Karzinome der oberen Luftwege“ (n = 9) oder „bösartige Neubildungen des Magen-Darm-Traktes“ (n = 6) LEHNERT, SZADKOWSKI, 1985, Tab. 7) ermittelt und diese Beziehungen auf ihre Signifikanz geprüft würden.

Zugleich verringerte sich das Problem, daß durch Aufspaltung in immer kleinere diagnostische Gruppen die „Power“ der Studie abnimmt (s. Abschnitt 8).

4. Zu: Unterschiedliche Validität der Statistiken

Das Argument gegen den Vergleich einer exponierten Population mit der Gesamtbevölkerung lautet wie folgt:

Die amtliche Todesursachenstatistik unterschätzt die „Incidence at death“ von Karzinomen, deshalb fällt der Vergleich zuungunsten der sorgfältig beobachteten Studienpopulation aus.

Als Beleg wird die Tatsache der histologischen Sicherung der *erkannten* Karzinome angeführt. Tragender wäre der Hinweis auf erheblich unterschiedliche Sektionsraten in Studien- und Referenzpopulation.

Nach THIESS (1982) sind in der Studienpopulation zumindest zwei Suizide und zwei Verkehrsunfälle enthalten. Aus Darst. 5 läßt sich ablesen, bei welchen bösartigen Tumoren die Signifikanzschwelle überschritten würden, falls bei diesen vier unnatürlichen Todesursachen undiagnostizierte Karzinome vorlagen. Leider wird die Zahl der an unnatürlichen Todesursachen unter den 26 nicht an bösartigen Neubildungen Verstorbenen von LEHNERT und SZADKOWSKI (1982) nicht mitgeteilt. Insgesamt fehlen m. E. zumindest deutliche Hinweise für eine Beobachtungsungleichheit.

5. Zum Problem der Gruppenbildung

Wie eingangs dargelegt, liegen genaue Expositionsdaten nicht vor. Daher ist Mißklassifikation (MK) möglich und

wahrscheinlich. Die vorgenommene Gruppeneinteilung benutzt als Substitut oder Indikator für Exposition zum einen die aufgetretenen Hauterscheinungen, zum anderen die Wahrscheinlichkeit der Exposition nach dem Zeitpunkt des Aufenthaltes und der Tätigkeit im/am betroffenen Gebäude. Auch hier erhebt sich die Frage, warum nicht der Versuch unternommen wurde, im biologischen Material Dioxine nachzuweisen und hiernach die Gruppenbildung vorzunehmen. Der Nachweis einer engen Korrelation zwischen initialen Hauterscheinungen und Körperbelastung mit Dioxinen könnte auch heute noch zur Validierung des benutzten Expositionsindikators beitragen.

Mißklassifikation nach der Exposition ist im Falle einer eindeutig positiven Studie kein Problem, da sich zeigen läßt, daß MK immer zur Dilution eines Zusammenhanges führt. Ein Zusammenhang ist bei Vorliegen von MK also stärker, als er in der Studie erscheint. Basierend auf dieser Überlegung lassen sich die teilweise grenzwertigen Signifikanzen auch hinweisend auf einen Zusammenhang interpretieren (s. a. Bemerkungen zur „Power“).

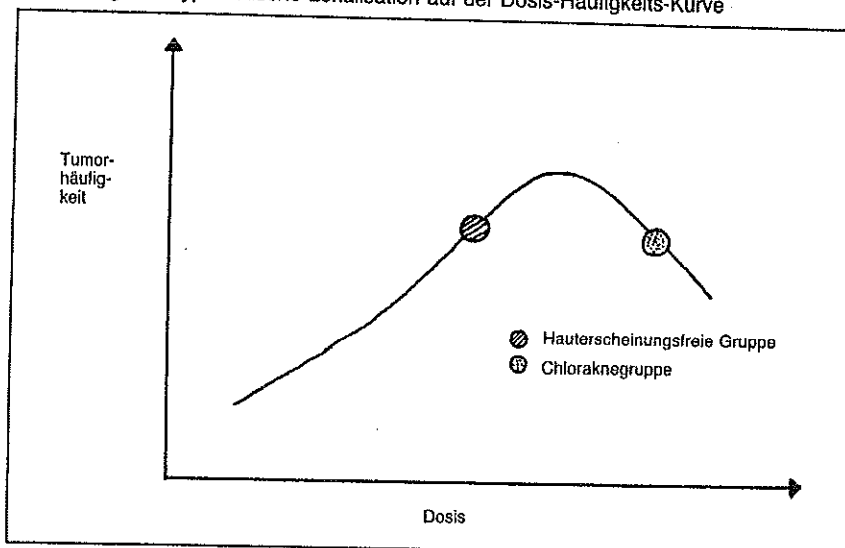
Eine Begründung für die unterschiedlichen Exponentenzahlen in den verschiedenen Berichten (s. Darst. 1) über die gesundheitlichen Auswirkungen des Unfalles vom November 1953 wird nicht gegeben. Der Einschluß von nicht oder nur gering Exponierten führt regelmäßig zur Dilution oder dem Verschwinden eines tatsächlich vorhandenen Zusammenhanges.

Bei Fehlen exakter Expositionsangaben ist zu befürchten, daß die Vermehrung der Exponierten um das 1,8-fache gegenüber THIESS et al. (1982) bei LEHNERT und SZADKOWSKI (1985) exakt die oben beschriebene Wirkung einer Dilution gehabt haben könnte.

6. Zum Fehlen einer Dosishäufigkeitsbeziehung

6.1 Bei der betrachteten Studienpopulation handelt es sich um den Fall einer quasi „point source epidemic“. Dies bedeutet – da die Betroffenen in der Follow-up-Periode von 30 Jahren wahrscheinlich auch Kontakt zu anderen Karzinogenen gehabt haben – daß eine Dosis-Häufigkeitsbeziehung (DHB) im Kontrast der von Chlorakne betroffenen und der hauterscheinungsfreien Gruppen (LEHNERT, SZADKOWSKI, 1985) Tab. 5, S. 230 nicht unbedingt erwartet werden kann. Hinzu kommt, daß in der Gruppe ohne Hauterscheinungen 20 Personen eingeschlossen sind, deren Exposition erst 1968 stattfand. Die dennoch signi-

Darstellung 6: Hypothetische Lokalisation auf der Dosis-Häufigkeits-Kurve



fikante Erhöhung der Tumorfrequenz dieser Gruppe läßt die Exposition gegenüber anderen Karzinogenen wahrscheinlich erscheinen und sollte Anlaß sein, mit einer Fall-Kontrollstudie nach entsprechenden Expositionshäufungen zu suchen.

6.2 Es ist aus der Epidemiologie der asbestinduzierten Erkrankungen das Phänomen bekannt, daß mit abnehmender Expositionsintensität ebenfalls Tumorhäufungen – allerdings anderer Lokalisation, nämlich Pleura- und Peritonealmesotheliome – beobachtet wurden.

Läßt sich die Möglichkeit, daß Dioxine ebenso auf den Menschen wirken, ausschließen?

6.3 Tierexperimentell und epidemiologisch wurden für strahleninduzierte Tumoren wiederholt DHB, wie in Darst. 6 abgebildet, beobachtet (MOLE 1975, RADFORD 1980).

Die Beobachtung führte zu dem Modell, daß auf der zellulären Ebene der Tumorentstehung ab bestimmten Dosen der Untergang der Zelle resultiert, die damit als „Stammzelle“ der Tumorentstehung ausfällt.

Falls eine ähnliche DHB bei 2,3,7,8-TCDD besteht, lassen sich durch die hypothetische Anordnung der Gruppen auf der DHB wie in Darst. 6 die beobachteten Häufigkeiten zwanglos erklären.

Bei bisher ungeklärter Krebsätiologie ist also das Fehlen einer DHB auch in einer Weise interpretierbar, die mit einer karzinogenen Wirkung von 2,3,7,8-TCDD in Einklang steht.

6.4 Letztlich und unabhängig von den bisher vorgebrachten Argumenten ist die Beantwortung der Frage nach einer DHB von der vorliegenden Studie nicht

zu erwarten, da Information über die tatsächlich aufgenommene Individualdosis nicht ermittelt wurde (s. auch Abschn. 1: Versäumnisse der Vergangenheit). VALENTIN (1984) weist dem Nachweis einer DHB eine hohe Bedeutung bei der Beurteilung von Kausalität zu. Es stellt sich aber m. E. die Frage, ob das Fehlen einer DHB in dieser Studie zur Ablehnung der Zusammenhangsfrage führen kann.

7. Vermischte Anmerkungen

7.1 Die Autoren werden sicherlich den irrtümlich unvollständigen Satz in ihrem Abschnitt 6.1 richtigstellen: „Bei diesen Untersuchungen (sc. der Arbeitsgruppe um HARDELL) war das relative Risiko für Weichteilsarkome nach Herbizidexposition zwar erhöht, lag aber innerhalb des Konfidenzbereichs.“ Da jedes Konfidenzintervall den geschätzten Parameter (hier: relatives Risiko) einschließt, weil es um den geschätzten Parameter herumkonstruiert wird, dürfte ein Irrtum vorliegen.

7.2 Ebenso läßt sich gewiß die folgende Diskrepanz aufklären: summiert man die Erwartungswerte der Tab. 4 (LEHNERT, SZADKOWSKI, 1985, Seite 239), so kommt man auf 9,3 erwartete Tumorfälle in den Gruppen 1 – 3, wohingegen in Tab. 3 auf derselben Seite ein Erwartungswert für die gleichen Gruppen von 9,92 ausgewiesen wird.

7.3 Letztlich wäre es wünschenswert, daß die Verwendung des Likelihood-Ratio-Tests im vorliegenden Kontext erläutert würde, da

1. dieser Test in der angegebenen Literatur (ANDERSON, Biometrics 38, 67 – 77, 1982) zur Prüfung der „proportional hazard“ Annahme in einem Regressionsmodell für un-

Darstellung 7: Entscheidungsmöglichkeiten beim Test einer Hypothese

		Wirklichkeit	
		H ₀ trifft zu = H ₁ ist falsch	H ₀ ist falsch = H ₁ trifft zu
Entscheidung	H ₀ verwerfen = H ₁ annehmen	Fehler 1. Art = α	korrekte Entscheidung 1 - β
	H ₀ annehmen = H ₁ verwerfen	korrekte Entscheidung 1 - α	Fehler 2. Art = β

vollständige Überlebensdaten vorgeschlagen wird, und
2. die Anwendung des Tests auf die vorliegenden Daten problematisch erscheint, da er möglicherweise zu konservativ ausfällt, wie die folgende Gegenüberstellung zeigt:

Erwartungswert ²⁾	Chi ²	G ² ¹⁾	LR ³⁾
3,00	8,84	6,22	5,69
9,3	6,86	5,58	-
4,16	5,96	4,55	4,22
9,92	5,46	4,58	4,16
10,24	4,78 ³⁾	4,04 ³⁾	3,71 ³⁾
2,89	3,42	2,62	2,55
1,56	1,35	1,06	1,03
5,44	1,30	1,14	1,05
6,6	0,93	0,84	0,79

8. Zum Problem „Power“ der Untersuchung

8.1 Problemdarstellung

Im folgenden wird ein Problem epidemiologischer Berufskrebsstudien anhand der Angaben von LEHNERT dargestellt, dem bisher zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Üblicherweise wird bei der Prüfung eines Zusammenhanges eine angemessene Teststatistik berechnet, um sicherzustellen, daß der angenommene Zusammenhang nicht nur durch Zufallsschwankungen vorgetäuscht wurde. Formal läuft dies auf den Test einer Alternativhypothese H₁ gegen Nullhypothese H₀ hinaus.

Es handelt sich bei jedem statistischen Test also um eine Entscheidung über die in Darst. 7 gegebenen Möglichkeiten.

Gegen den Fehler 1. Art schützt man sich durch die Festsetzung eines der üblichen Alpha-Niveaus.

Dem Fehler 2. Art oder Beta-Fehler und seiner komplementären Wahrscheinlichkeit 1 - β (engl. „Power“) – der Fähigkeit, einen Unterschied zu entdecken, wenn er denn vorliegt – wird in der Regel weniger Aufmerksamkeit gewidmet, da in *experimentellen* Situationen

1. die erforderlichen Stichprobenumfänge N unter Berücksichtigung der erforderlichen „power“ (zwischen 0,80 – 0,99) vom beratenden Biostatistiker errechnet werden, und
2. die Wiederholbarkeit von Experimenten Beta nicht so wichtig erscheinen läßt, da unterstellt wird, daß sich die „Wahrheit“ letztlich durchsetzt, selbst wenn einzelne Experimente infolge zu großen Beta negativ ausfallen.

Generell läßt sich zeigen, daß mit steigendem N Beta kleiner und damit die „Power“ einer Studie größer wird (FLEISS, 1973).

8.2 Anwendung auf die Daten

Bei der Anerkennung bösartiger Neubildungen als beruflich verursacht kommt (VALENTIN, OTTO, 1980) „epidemiologisch statistischen Formen der arbeitsmedizinischen Beweisführung (...) absolute Priorität für die abschließende Beurteilung eines Karzinogens beim Menschen zu, und zwar vor allen anderen Erkenntnissen aus Tierexperimenten und in-vitro-Untersuchungen“. Nun ist – im Gegensatz zum Experiment – in der *beobachtenden* Situation des Epidemiologen die Größe einer Studienpopulation zumeist vorgegeben. Dies gilt insbesondere in der arbeitsmedizinischen Epidemiologie bei der Ermittlung von Risiken für bösartige Neubildungen, da die Zahl der beruflich und/oder akzidentell Exponierten fixiert und zumeist relativ klein ist (BEAUMONT 1981).

Bei den fixierten Populationsgrößen von Berufskrebsstudien – aber auch ganz allgemein bei sogenannten „negativen“ Studien – genügt es m. E. nicht, sich mit der Festlegung eines Alpha-Fehlers zu begnügen und den Beta-Fehler zu ignorieren.

Die Poisson-Verteilung

$$F(X;E) = \frac{e^{-\lambda} \cdot \lambda^X}{X!}$$

ist eine ausgezeichnete Näherung an die exakte binominale Wahrscheinlichkeit „X“ Sterbefälle infolge einer Ursache i zu beobachten, vorausgesetzt, die erwartete Zahl der Sterbefälle „E“ dieser Ursache – gegeben durch Stichprobengröße N · Sterbewahrscheinlichkeit an i – ist gleich λ (GINEVEAN 1981). Für Mortalitätsstudien, in denen beobachtete und auf Grund der Populationsmortalität erwartete Sterbefälle verglichen werden, läßt sich der Beta-Fehler und damit die „Power“ berechnen.

Für die beobachteten Sterbefälle „X“ gibt es einen kritischen Wert X', der sich aus

$$(1-\alpha) \leq \sum_{X=0}^{X'-1} \frac{e^{-\lambda} \cdot \lambda^X}{X!}$$

errechnet für den kleinsten Wert von X, der diese Bedingung erfüllt. Die „power“ läßt sich dann nach

$$(1-\beta) = 1 - \left[\sum_{X=0}^{X'-1} \frac{e^{-\lambda_1} \cdot \lambda_1^X}{X!} \right]$$

berechnen. Dabei ist λ₁ ein in der beobachteten Population „erwarteter, wahrer“ Wert größer als λ. Anders ausgedrückt ist

$$\frac{\lambda_1}{\lambda} = \frac{N \cdot P_i}{N \cdot P} = \frac{\text{Sterbefälle an } i \text{ in der Population N bei Risiko } P_1}{\text{Sterbefälle an } i \text{ in der Population N bei Risiko } P}$$

= rel. Risiko

und damit ein Ausdruck dafür, wievielfach das Sterberisiko an i für die Exponierten höher ist als in der Vergleichspopulation, λ₁ = rel. Risiko · λ.

Darst. 5 gibt errechnete Werte für die „power“ der vorliegenden Studie für einige der Erwartungswerte bei LEHNERT, SZADKOWSKI (1985). Es ist deutlich, daß die Studie eine Verdoppelung des Risikos für Lungenkrebs nur mit einer Chance von 35,8 % erkennen konnte. Mit der „Power“ von 1,0, also mit Sicherheit, hätte sich eine Vervielfachung des Risikos um den Faktor 9 erkennen lassen. Damit wäre der Schluß zulässig, daß nach der vorliegenden Studie das Lungenkrebsrisiko sicherlich nicht um mehr als das 9-fache erhöht ist, aber daß durchaus eine Vervielfachung um das 3- oder 4,8-fache mit den Daten vereinbar und nicht ausgeschlossen ist.

¹⁾ Teststatistik des Likelihood-Quotienten-Test nach Hartung et al.: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik, München, Wien 1982, S. 425–439

²⁾ nach LEHNERT, SZADKOWSKI (1985)

³⁾ Chi² und G² signifikant auf dem 5 %-Niveau, LR nicht signifikant

Die Analogie zur Nachweisgrenze einer analytischen Methode liegt auf der Hand. Auch hier bedeutet die Aussage: „Die Messung hat nichts ergeben“ nur, daß oberhalb der Nachweisgrenze nichts zu finden war, und nicht, daß nichts vorliegt.

Schlußfolgerungen

Für die Beurteilung von Zusammenhangsfragen ist m. E. im Interesse der Versicherten bei der Bewertung von arbeitsmedizinischen epidemiologischen Studien 1 - Beta \geq 99,9 zu setzen.

Dies ist gleichbedeutend mit einer Aufwertung der a-priori-Wahrscheinlichkeit der Alternativhypothese, da die relativ aufwendigen epidemiologischen Untersuchungen - in der Regel - erst stattfinden, wenn bereits experimentelle oder in-vitro-Untersuchungen auf ein berufliches Neoplasma-Risiko hinweisen.

Liegen die entdeckten - aber wegen zu kleiner Exponentenzahlen nicht signifikanten - relativen Risiken über 1,5 (WOITOWITZ 1984), entsteht ein Dilemma: Einerseits ist ein Zusammenhang im streng wissenschaftlichen Sinne nicht erwiesen, andererseits ist aber ein relatives Risiko - je nach Umfang der exponierten Gruppe - bis zur mit Sicherheit entdeckbaren Risikovervielfachung nicht ausgeschlossen.

Es sollte diskutiert werden, zu wessen Lasten die verbleibende Ungewißheit geht: zu Lasten des Versicherten oder zu Lasten des Exponierenden, da ja solche Studien nur selten replizierbar sind.

Da es ein „in dubio pro aegrotii“ (SZADKOWSKI et al. 1984) nicht geben soll, resultiert daraus andererseits ein „in dubio pro reo“. Wobei sicherlich niemandem vorgeworfen werden soll, daß N - die Zahl der Exponierten - zu klein geblieben ist.

Abschließend komme ich in dem hier diskutierten Zusammenhang zu der Ansicht, daß möglicherweise verbleibende wissenschaftliche Restzweifel die unfallversicherungsrechtliche Konsequenz nicht zu Lasten der Versicherten ausgehen lassen dürften.

Die dargelegten - schwer behebaren - epidemiologisch-methodischen Probleme machen es m. E. erforderlich, zur Bewältigung der „Versäumnisse der Vergangenheit“ nach neuen Wegen im Unfallversicherungsrecht zu suchen; für mich als juristischem Laien wäre z. B. eine Bescheiderteilung vorbehaltlich weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse vorstellbar.

Literatur

- [1] BEAUMONT, J. J., BRESLOW, N. E.: Power considerations in epidemiologic studies of vinyl chloride workers. *Am. J. Epidemiol.* 114: 725 ff., 1981. - [2] BERKSON, J.: Smoking and lung cancer: some observations on two recent reports. *Am. Stat. Assoc. J.* 53: 28-38, 1958. - [3] CROMBIE, I. K., CRAMER, N.: Five year age-specific incidence rates, I Their nature and limitations. *J. Epidemiol. Comm. Health* 34: 223-228, 1980. - [4] ENTERLINE, P. E.: Pitfalls in Epidemiological Research. *J. Occup. Med.* 18: 150-156, 1976. - [5] FLEISS, J. L.: Statistical methods for rates and proportions, Wiley and sons, New York 1973. - [6] FOX, A. J., COLLIER, P. F.: Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in industry. *Brit. J. prev. soc. Med.* 30: 225-230, 1976. - [7] GINEVEAN, M. E.: A poisson trials approach to interpopulation comparisons of cause of death data. *Environm. Rs.* 25: 147-159, 1981. - [8] GOLDMANN, P. J.: Schwerste akute Chlorakne durch Trichlorphenolersetzungsprodukte. *Arb. Med. Soz. Med. Arb. Hyg.* 7: 12-18, 1972a. - [9] GOLDMANN, P. J.: Schwerste akute Chlorakne, eine Massenintoxikation durch 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin, Vortrag I. *Medichem.*, 1972b. - [10] GOLDMANN, P. J.: Schwerste akute Chlorakne, eine Massenintoxikation durch 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin. *Der Hautarzt* 24: 149-152, 1973. - [11] HILL, D.: Computing man years at risk. *Brit. J. prev. soc. Med.* 26: 132-134, 1972. - [12] HOFMANN, H. TH.: Neuere Erfahrungen mit hochtoxischen Chlorkohlenwasserstoffen. *Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 231: 228-230, 1957. - [13] KIMMIG, J., SCHULZ, K. H.: Berufliche Akne, sogenannte Chlorakne durch chlorierte, aromatische, zyklische Äther. *Dermatologica* 115: 540-546, 1957. - [14] LEHNERT, G., SZADKOWSKI, D.: Zur Humankanzergenität von 2,3,7,8-TCDD - Unfallversicherungsrechtliche Beurteilung. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 20: 225-232, 1985. - [15] LILIENFELD, A. M.: On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases - some comments. *J. Chron. Dis.* 10: 41-46, 1959. - [16] McMICHAEL, A. J.: Standardized mortality ratios and the „healthy worker effect“: Scratching beneath the surface. *J. occup. Med.* 18: 165-168, 1976. - [17] MOLE, R. H.: Ionizing radiations as a carcinogen: practical questions and academic pursuits. *Brit. J. Radiol.* 48: 157-169, 1975. - [18] RADFORD, E. P.: Human health effects of low doses of ionizing radiation: the BEIR III controversy. *Rad. Res.* 84: 369-394, 1980. - [19] SCHMIDT, W., BOSLET, W.: Zur Frage allgemein-toxischer Wirkungen durch Chlorakne-erzeugende Stoffe. *Berufsdermatosen* 4: 214-225, 1956. - [20] SZADKOWSKI, D., TURHAN, U., TRIEBIG, G., BRASSOW, H., LEHNERT, G.: Arbeitsmedizinische Begutachtung von Spätschäden nach gewerblicher Einwirkung von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin. In: *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Arbeitsmedizin*, 24. Jahrestagung, Gentner Verlag, Stuttgart 1984, S. 97-101. - [21] THIESS,

A. M., GOLDMANN, P. J.: Follow-up report über das Trichlorphenol-Dioxin-Unfallgeschehen der BASF AG vom 13. November 1953. Vortrag IV. *Medichem*, 1976. - [22] THIESS, A. M., FRENTZEL-BEYME, R.: Mortality Study of Persons exposed to Dioxin following an accident which occurred in the BASF on November 13, 1953, Vortrag V. *Medichem Kongreß*, 1977. - [23] THIESS, A. M., FRENTZEL-BEYME, R., LINK, F.: Mortality Study of Persons exposed to Dioxin in a Trichlorphenol-Process accident that occurred in the BASF on November 17, 1953. *American J. Ind. Med.* 3: 179-189, 1982. - [24] VALENTIN, H., OTTO, H.: Kriterien zur Anerkennung bösartiger Neubildungen als Berufskrankheit. *Arbeitsmedizin aktuell*, 4. Lfg., Februar 1980, G. Fischer-Verlag, Stuttgart. - [25] VALENTIN, H.: Kausalitätsprobleme beim Berufskrebs - Rundtischgespräch - *Lit. cit.* 20), S. 415-417. - [26] WATERMANN, F.: Kausalitätsprobleme beim Berufskrebs - Rundtischgespräch - *Lit. cit.* 20), S. 419-424. - [27] WOITOWITZ, H. J.: Kausalitätsprobleme beim Berufskrebs, *Lit. cit.* 20), S. 425-428. - [28] WONG, O., DECOUFLE, P.: Methodological issues involving the standardized mortality ratio and proportionate mortality ratio in occupational studies. *J. occup. Med.* 24: 299-304, 1982. [29] WOOLSON, R. F., TSUANG, M. T., FLEMING, J. A.: A method for analyzing mortality data collected in follow-up studies. *Meth. Inform. Med.* 17: 116-120, 1978. - [30] YERUSHALMI, J.: The relationship of parents' cigarette smoking to outcome of pregnancy - implications as to the problem of inferring causation from observed association. *Am. J. Epidemiol.* 93: 443-456, 1971.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. F. ROHLEDER MPH (USA) Arzt für Arbeitsmedizin, Friedrich-Hebbel-Str. 13, 4712 Werne.