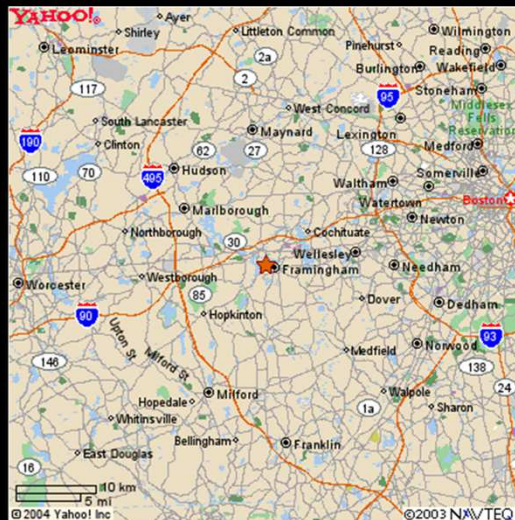


Epidemiologie



Bis vivit qui bene vivit

Epidemiologie bezeichnet den Bereich der medizinischen Forschung, der sich der Untersuchung von Epidemien widmet, d.h. dem gleichzeitigen Auftreten von Krankheiten bei einer großen Anzahl von Personen. Dabei untersuchen Epidemiologen in Feldstudien mit aufwändigen statistischen Verfahren und komplexen Labormethoden neben den Ursachen einer Erkrankung auch deren geographische, ökologische und ethnische Verteilung, die Mechanismen ihrer Verbreitung sowie mögliche Maßnahmen zur Eindämmung und Prävention der Krankheit. Ursprünglich konzentrierten sich epidemiologische Studien auf ansteckende Erkrankungen wie z.B. Tuberkulose, Grippe oder Cholera. In der Zwischenzeit befassen sich Epidemiologen aber auch mit Krebs, Herz-Kreislauf- und anderen häufigen Erkrankungen.

Eines der ambitioniertesten epidemiologischen Forschungsprojekte war die Framingham-Herz-Studie, die 1948 gestartet wurde, um Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten zu entdecken und zu bewerten. Die Framingham-Herz-Studie war die erste ihrer Art. Sie war "prospektiv" angelegt und hatte eine zufällig ausgewählte, repräsentative Gruppe von erwachsenen Einwohnern von Framingham, Massachusetts, zum Gegenstand, an denen in regelmäßigen Abständen medizinisch relevante Daten erhoben wurden.

Die Framingham-Herz-Studie führte zur Identifizierung einer Vielzahl von Risikofaktoren für Herzerkrankungen und diente außerdem der Etablierung von Methoden, die sich auch für die Untersuchung anderer chronischer Erkrankungen nutzen ließen. Im Grunde ist die Epidemiologie chronischer Krankheiten, so wie wir sie heute kennen, aus den Arbeiten an der Framingham-Herz-Studie hervorgegangen.

Was ist Epidemiologie?

Wörtlich aus dem Griechischen übersetzt
bedeutet Epidemiologie
"Lehre über das Volk".

http://www.aea.asn.au/home_whatisepidemiology.htm

Epidemiologie beinhaltet die Untersuchung der
Verteilung von Erkrankungen in Populationen
sowie der Faktoren, die diese Verteilung
bestimmen bzw. beeinflussen.

http://www.usuhs.mil/2005/Epid_Notes_1.htm

Das griechische Präfix "epi" hat die Bedeutung "über, auf, oberhalb" und weist dem Epidemiologen, so wie es im Wort "Epidemiologie" gebraucht wird, in der Tat eine überschauende bzw. überwachende Position gegenüber der untersuchten Bevölkerung ("demos") zu. Epidemiologen betrachten Populationen demnach wie durch ein Mikroskop, nur dass ihr Studienobjekt keine Zelle, Organ oder einzelner Patient ist, sondern eine ganze Gruppe von Personen.

Das zweite Zitat auf dieser Folie betont die Bedeutung der Statistik für die Epidemiologie. Wenn in einer Studienpopulation keine vollständige Erfassung aller Manifestationen einer Krankheit möglich ist, dann müssen Epidemiologen auf Stichproben zurückgreifen, um Schlussfolgerungen über die Population als Ganzes zu ziehen. Der Gebrauch des Wortes "Verteilung" unterstreicht zudem, dass Erkrankungszustände als Zufallsvariable aufgefasst werden können, und dass es sich bei der Epidemiologie um die Kunst handelt, verlässliche Aussagen über die Verteilung eben dieser Zufallsvariablen zu machen.

Ziele der Epidemiologie

- Untersuchung der **Verbreitung** einer Erkrankung in einer Population
- Untersuchung des **allgemeinen Verlaufs** und der **Prognose** einer Erkrankung
- Charakterisierung der **Ätiologie** einer Erkrankung
- Identifikation von **Risiko-** oder **Schutzfaktoren**
- Bewertung **präventiver** und **therapeutischer Maßnahmen**
- Grundlagen für die Entwicklung **gesundheitspolitischer** insbesondere **regulatorischer Entscheidungen**

Ein hauptsächliches Anliegen der Epidemiologie ist die Analyse der Häufigkeitsverteilung von Gesundheitsproblemen in Gruppen von Personen. Hierfür verwenden Forscher die Methoden der deskriptiven Epidemiologie, mit denen sich die zeitliche, geographische und soziale Entwicklung von Krankheitsgeschehnissen charakterisieren lässt.

Epidemiologen suchen jedoch auch nach den Ursachen von Krankheiten bzw. nach Faktoren, die mit erhöhten Krankheitsrisiken einhergehen. Dieser Zweig der Epidemiologie, der sich statt den Fragen nach dem "wer", "wo" und "wann" der Klärung des "wie" und "warum" zuwendet, wird als analytische Epidemiologie bezeichnet.

Wenngleich Epidemiologie zunächst einmal nur ein methodisches Werkzeug zur Untersuchung von Krankheiten ist, so erfüllt sie doch zunehmend auch eine aktive gesellschaftliche Rolle. Epidemiologische Daten steuern Entscheidungen im Gesundheitswesen und helfen bei der Entwicklung und Bewertung von Interventionen zur Kontrolle oder Vermeidung von Gesundheitsproblemen. Diese Aspekte sind Gegenstand der so genannten "angewandten Epidemiologie".

Historische Beispiele



Edward Jenner
(1749-1823)

- Überlebende einer Pockeninfektion sind immunisiert.
- *Variolation*, die Gabe von Material von Infizierten, war gängige (und gefährliche) Praxis.
- Kuhpocken (eine milde Form der Pocken) trat bei Milchmädchen auf, die anschließend niemals Pocken bekamen.
- Eiter von Kuhpockenpatienten wurde für die erste erfolgreiche Pockenschutzimpfungen benutzt.

- *miasmatische* Theorie der Cholera: Krankheitswolke in Bodennähe; niedrigere Lagen daher gefährdeter als höhere
- Bestandsaufnahme, woher jeder einzelne Haushalt sein Trinkwasser erhielt
- Beweis der ansteckenden Natur und des Übertragungsweges



John Snow
(1813-1858)

Im Jahre 1796 führte der englische Arzt Edward Jenner ein Bahn brechendes Experiment an einem seiner Patienten durch, dem achtjährigen James Phipp. Jenner setzte zwei Schnitte in den Arm des Jungen und strich kleine Mengen Eiter von einem Patienten mit Kuhpocken hinein. Der Junge zeigte die erwartete Reaktion mit leichtem Fieber, hatte sich aber nach ein paar Tagen wieder erholt. Als Jenner das Experiment wenige Wochen später mit Material von Patienten mit echten Pocken (*Variola minor*) wiederholte, blieb der Junge gesund. Die Schutzimpfung war geboren (Hinweis: Der Name "Vakzin" geht auf den medizinischen Namen "Vaccinia" des Kuhpocken-Virus zurück, der sich wiederum vom lateinischen "Vacca", die Kuh, herleitet).

Ein schwerer Ausbruch der Cholera ereilte im Jahre 1854 den Londoner Stadtteil Soho. John Snow, ein örtlicher Chirurg, kam zu dem Schluss, dass bei Zutreffen der damals allgemein akzeptierten Theorie der Choleraüberbreitung durch Nebel oder Wolken alle Krankheitsfälle gleichmäßig in dem betroffenen Gebiet verteilt sein müssten. Um die Richtigkeit dieser Schlussfolgerung zu überprüfen, trug Snow jeden Cholerafall in eine Landkarte ein und markierte zudem alle Häuser mit mehr als einem Kranken. Es wurde schnell offensichtlich, dass die Erkrankungsfälle nicht gleichmäßig verteilt waren und sich stattdessen stark in der Nähe der Wasserpumpe an der Broad Street häuften. Snow entnahm also der Pumpe eine Wasserprobe und entdeckte unter dem Mikroskop Bakterien, die er noch nie zuvor gesehen hatte. Snow vermutete richtigerweise, dass diese Bakterien für die Epidemie verantwortlich waren. Er ging zurück zu der Pumpe und entfernte deren Schwengel. Die Choleraepidemie an der Broad Street endete dadurch praktisch über Nacht.

Morbiditätsmaße

Prävalenz (π)

Punktprävalenz

Anteil der betroffenen Individuen an einer Population zu einem spezifischen Zeitpunkt

mathematisch: Wahrscheinlichkeit π_t dass ein zufällig zum Zeitpunkt ausgewähltes Individuum betroffen ist

Periodenprävalenz

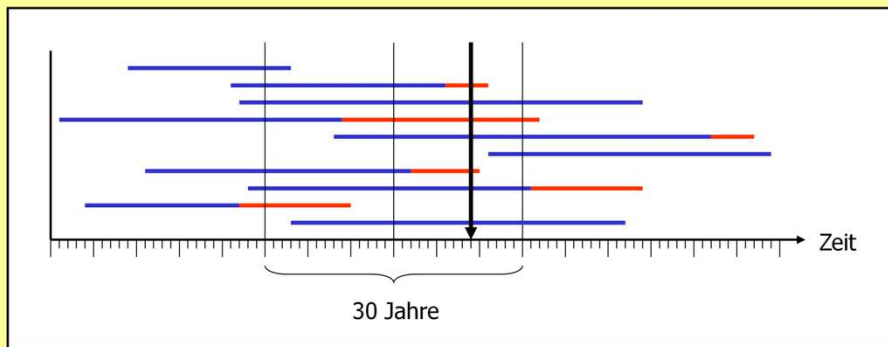
Anteil der betroffenen Individuen an einer Population während eines spezifischen Zeitraums

mathematisch: Wahrscheinlichkeit π_d dass ein zufällig ausgewähltes Individuum während des Zeitraums betroffen ist

Als Prävalenz einer Krankheit bezeichnet man den Anteil einer Population, der von der Krankheit betroffen ist. Selbst für chronische Erkrankungen ist deren Manifestation jedoch oft nur vorübergehend, so dass Punktprävalenzen, die auf einer einzelnen Beobachtung zu einem einzelnen Zeitpunkt basieren, die "wahre" Häufigkeit der Krankheit oft unterschätzen. Ist eine wiederholte oder gar dauerhafte Beobachtung der Population möglich, so liefert die dadurch ermittelte Periodenprävalenz ein aussagekräftigeres Morbiditätsmaß. Als Periodenprävalenz einer Krankheit bezeichnet man den Anteil einer Population, der zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb eines definierten Beobachtungszeitraums von der fraglichen Krankheit betroffen ist bzw. war. Allerdings kann sich die Auswahl einer geeigneten Populationsbasis bei der Ermittlung der Periodenprävalenz als problematisch darstellen, da sich die Populationsgröße im Laufe des Beobachtungszeitraums durch Zu- und Abwanderung bzw. Geburt und Tod verändert. Meistens wird daher entweder die durchschnittliche Populationsgröße oder die Populationsgröße nach der Hälfte des Beobachtungszeitraums als Basis der Periodenprävalenz gewählt.

Prävalenzen liefern einen Anhalt für das Ausmaß einer Krankheit in einer Population und können so Hinweise auf eventuell notwendige oder sinnvolle gesundheitspolitische Maßnahmen geben. Auf der anderen Seite ist die Prävalenz aber nur für relativ stabile Krankheitszustände ein gutes Morbiditätsmaß und kann sich daher im Kontext der Versorgung akuter Erkrankungen als ungeeignet erweisen.

Perioden- und Punktprävalenz



Periodenprävalenz

$$\hat{\pi}_d = \frac{4}{7} = 0.57$$

Punktprävalenz

$$\hat{\pi}_t = \frac{3}{7} = 0.43$$

Der Nenner der Periodenprävalenz während des angegebenen Zeitraums von 30 Jahren entspricht der Populationsgröße nach der Hälfte der Zeit, d.h. nach 15 Jahren (markiert durch eine vertikale Linie).

Konfidenzintervall

Die Anzahl X der betroffenen Individuen in einer Stichprobe der Größe n folgt einer $\text{Bin}(n, \pi)$ -Verteilung.

$$\text{KI: } \hat{\pi} \pm t_{1-\alpha/2, n-1} \cdot \sqrt{\frac{\hat{\pi} \cdot (1 - \hat{\pi})}{n}}$$

liefert ein Konfidenzintervall für die Schätzung von π .

Beispiel: 20 betroffene unter 35 Probanden

$$\rightarrow \hat{\pi}_d = \frac{20}{35} = 0.57$$

$$\rightarrow 95\% \text{KI: } 0.57 \pm 2.04 \cdot \sqrt{\frac{0.57 \cdot 0.43}{35}} = 0.57 \pm 0.17$$

Morbiditätsmaße

Inzidenzanteil (γ), "Risiko"

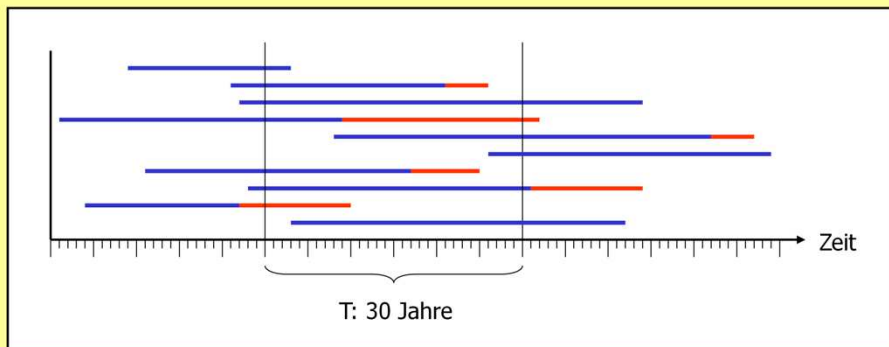
A: Anzahl neu auftretender Fälle in einer Risikopopulation im Lauf eines spezifizierten Zeitraums
N: Anzahl Individuen unter Risiko während des Zeitraums

$$\gamma = \frac{A}{N}$$

mathematisch: Wahrscheinlichkeit (oder Risiko), dass ein nicht betroffenes, zufällig ausgewähltes Individuum während des spezifizierten Zeitraums erkrankt

Der Inzidenzanteil einer Krankheit ist definiert als der Quotient aus der Anzahl der Neuerkrankungen in einem definierten Zeitraum und der Gesamtzahl der Personen, die sich jemals während dieses Zeitraums in der Risikopopulation befanden.

Inzidenzanteil



$$\hat{\gamma} = \frac{3}{9} = 0.333$$

Morbiditätsmaße

Inzidenzrate (γ), "Risiko"

N: Anzahl Individuen unter Risiko im Risikozeitraum

A: Anzahl neuer Fälle im Risikozeitraum

T_i : Zeiteinheiten unter Risiko des i-ten Individuums

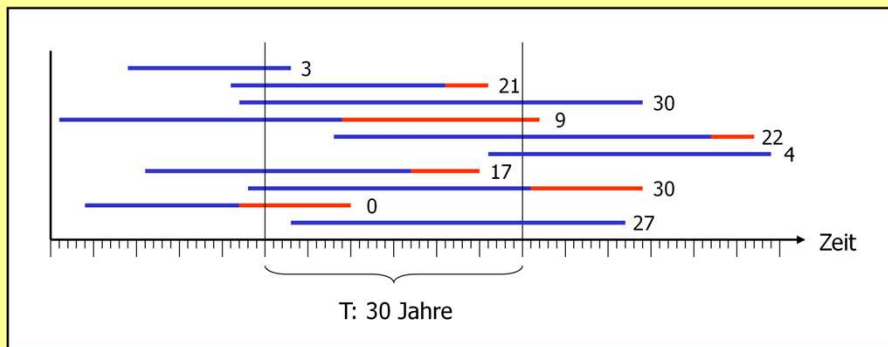
$$\gamma = \frac{A}{\sum_{i=1}^N T_i}$$

mathematisch: zeitliche Rate, mit der nicht betroffene, zufällig ausgewählte Individuen erkranken

Das Messen von Inzidenzanteilen wird oftmals dadurch verkompliziert, dass die Risikopopulation während des Beobachtungszeitraums Veränderungen unterworfen ist. Dieses Problem lässt sich dadurch umgehen, dass die Anzahl der Neuerkrankungen zur Personenzeit unter Risiko in Beziehung gesetzt wird, statt zur Personenzahl. Die Personenzeit unter Risiko erhält man durch Aufaddieren aller Zeiträume, die einzelne Personen während des Beobachtungszeitraums in der Risikopopulation verbracht haben. Der resultierende Quotient, die "Inzidenzrate" der Erkrankung, kann als "Geschwindigkeit" interpretiert werden, mit der neue Fälle in der Population auftreten. Sie hängt daher von der gewählten Zeiteinheit (in diesem Fall Jahre) ab. Unglücklicherweise wird in der Literatur das gleiche Symbol γ zur Bezeichnung von Inzidenzanteil und Inzidenzrate benutzt.

Es ist zu beachten, dass eine einmal als Fall klassifizierte Person eigentlich nicht noch einmal neu erkranken kann und daher keine weiteren Personenjahre zur gesamten Risikozeit beiträgt. Manchmal tritt jedoch das gleiche pathologische Ereignis bei ein und demselben Individuum mehrfach ein. So kann ein Patient z.B. mehrere Herzinfarkte im Beobachtungszeitraum haben. In diesem Fall bezieht sich der Begriff "Inzidenz" meistens auf die Ersterkrankung, wenngleich es manchmal (wie z.B. bei der Untersuchung von Infektionskrankheiten) sinnvoller sein kann, alle Krankheitsepisoden zu zählen. In Zweifelsfällen sollte in der Darstellung eines Studienergebnisses erklärt werden, ob sich die Inzidenz nur auf die erste oder auf alle Diagnosen bezieht, da dies einen erheblichen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse hat.

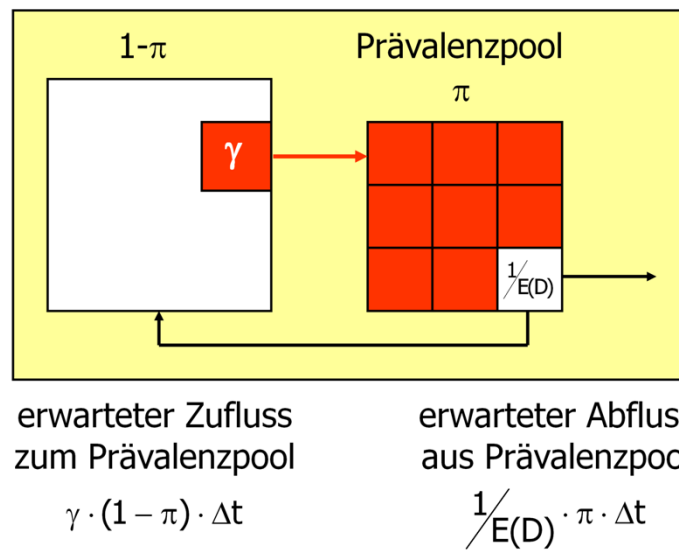
Inzidenzrate



$$\hat{\gamma} = \frac{3}{163} = 0.018 \text{ Neuerkrankungen pro Personenjahr}$$

Prävalenz und Inzidenz

D: Krankheitsdauer



Prävalenz und Inzidenz sind eng miteinander verwandte Morbiditätsmaße, weil der Anteil einer Population, der von einer bestimmten Erkrankung betroffen ist, natürlich stark vom Anteil der Neuerkrankungen abhängt. Die Prävalenz ist gleichzeitig eine Funktion der Krankheitsdauer, denn je länger die Genesung jedes einzelnen Patienten dauert, um so mehr akute Fälle werden in der Population prävalent sein.

Neue Fälle entstammen der Gruppe der nicht betroffenen Individuen, die wiederum einen Anteil $1-\pi$ an der Gesamtpopulation ausmacht. Von diesen nicht Betroffenen fließt ein Anteil γ während jeder Zeiteinheit Δt in den Prävalenzpool, d.h. in die Gruppe der akut Erkrankten. Daher beträgt der je Zeiteinheit Δt erwartete Zufluss zum Prävalenzpool

$$\gamma \cdot (1 - \pi) \cdot \Delta t.$$

Während der gleichen Zeit verlässt ein Anteil $1/E(D)$ den Prävalenzpool (der die relative Größe π hat), wenn die erwartete Krankheitsdauer ebenfalls in Δt Einheiten gemessen wird. Würde eine Krankheit z.B. genau neun Monate dauern, dann würde der Prävalenzpool in jedem Monat $1/9$ seiner Patienten verlieren. Der im Zeitraum Δt erwartete Abfluss aus dem Prävalenzpool beträgt also

$$\frac{1}{E(D)} \cdot \pi \cdot \Delta t.$$

Prävalenz und Inzidenz

In einer stabilen, abgeschlossenen Population (d.h. ohne Migration in oder aus der Population) gilt

$$\gamma \cdot (1 - \pi) \cdot \Delta t = \frac{1}{E(D)} \cdot \pi \cdot \Delta t$$

$$\frac{\pi}{1 - \pi} = \gamma \cdot E(D)$$

Durch die Verlängerung der Krankheitsdauer kann eine **verbesserte medizinische Versorgung** zu einer **stärkeren Krankheitsbelastung der Gesellschaft** in Form einer höheren Prävalenz führen.

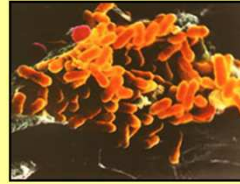
Die erste Gleichung auf dieser Folie setzt voraus, dass Zufluss und Abfluss des Prävalenzpools im Gleichgewicht sind. Ein solches Gleichgewicht stellt sich nach einiger Zeit ein unter der Voraussetzung, dass die fragliche Population hinsichtlich ihrer Dynamik und des Managements der Krankheit stabil ist. Das bedeutet, dass sich neben dem Inzidenzanteil und der Krankheitsdauer auch die Populationsgröße und andere, potenziell krankheitsrelevante demographische Faktoren wie etwa das Geschlechtsverhältnis und die Altersstruktur nicht ändern.

Für vergleichsweise seltene Erkrankungen ist der Nenner $1 - \pi$ der zweiten Gleichung ungefähr gleich eins und kann vernachlässigt werden. Die Gleichung kann dann in die Faustregel "Prävalenz ist Inzidenz mal durchschnittliche Krankheitsdauer" übersetzt werden. Beachten Sie aber, dass für die Validität dieser Aussage Inzidenz und Krankheitsdauer auf der gleichen Zeitskala (z.B. in Jahren) gemessen werden müssen.

Fleckfieber



Pediculus humanus



Rickettsia prowazekii

In der deutschen Bevölkerung hat Fleckfieber eine Inzidenzrate von ca. 2×10^{-6} pro Jahr. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt ungefähr einen Monat.

$$\frac{\pi}{1 - \pi} = \gamma \cdot E(D) = 2 \times 10^{-6} \cdot \frac{1}{12} = 1.67 \times 10^{-7}$$

In der deutschen Bevölkerung sind zu einem beliebigen Zeitpunkt ungefähr $81.5 \times 10^6 \cdot 1.67 \times 10^{-7} = 14$ Fälle von Fleckfieber zu erwarten.

Fleckfieber wird durch den bakterienartigen Organismus *Rickettsia prowazekii* ausgelöst, der durch die menschliche Körperlaus *Pediculus humanus* übertragen wird. Der Mensch revanchiert sich für diesen "Gefallen", indem er selbst wieder Läuse infiziert, die ebenfalls ein Opfer der Krankheit werden und deren Angriff selten überleben.

Eine Laus infiziert sich dadurch, dass sie das Blut eines vom Fieber geschüttelten, infizierten Menschen saugt. Einmal im Darm der Laus angekommen, vermehren sich die *Rickettsia* in so enormer Weise, dass die Darmzellen der Laus platzen. Dies wiederum trägt die Mikroorganismen in die Fäkalien der Laus ein. Menschen infizieren sich dadurch, dass sie sich Lausfäkalien in die Haut oder Schleimhaut reiben oder kratzen.

Infizierte Menschen bekommen hohes Fieber, das ungefähr zwei Wochen andauert. Weitere Symptome sind schwere Kopfschmerzen, Atemnot und allgemeine Verwirrtheit. Unter epidemischen Bedingungen ist die Mortalität des Fleckfiebers sehr hoch und kann nahezu 100% erreichen.

Die Umstände des Krieges, insbesondere Armut, Massenflucht, räumliche Beengtheit sowie ungenügende Ernährung und hygienische Zustände, sind ideale Voraussetzungen für eine explosionsartige Ausbreitung des Fleckfiebers. Die unheilige Verbindung von Krieg und Fleckfieber setzte sich bis in den 2. Weltkrieg fort. Eine möglicherweise verheerende Fleckfieberepidemie wurde 1943 in Italien und auf Sizilien nur dadurch verhindert, dass die Alliierten eine gemeinsame Entlausungsaktion mit einem neuen Wunderwirkstoff starteten, dem DDT.

Prävalenz und Inzidenz

Probleme

- zweideutige oder falsche Diagnosen, Latenz
- Identifikation stark selektierter Fälle unter Krankenhauseinweisungen
- schlechte Dokumentation der Fälle
- variable diagnostische Standards (zeitlich, regional)
- mehrdeutige Definition der Populationsbasis (medizinisch, ethnisch, sozial)
- zeitliche Veränderung der Erkrankungsmuster (räumlich, phänotypisch)

Effektmaße

relatives Risiko (ρ)

Eine Population sei in zwei Schichten gegliedert (z.B. "exponiert", "nicht exponiert") mit zugehörigen Inzidenzraten oder -anteilen ("Risiken") γ_e und γ_n während des Beobachtungszeitraums.

$$\rho = \frac{\gamma_e}{\gamma_n}$$

heißt das "relative Risiko" bei Exposition.

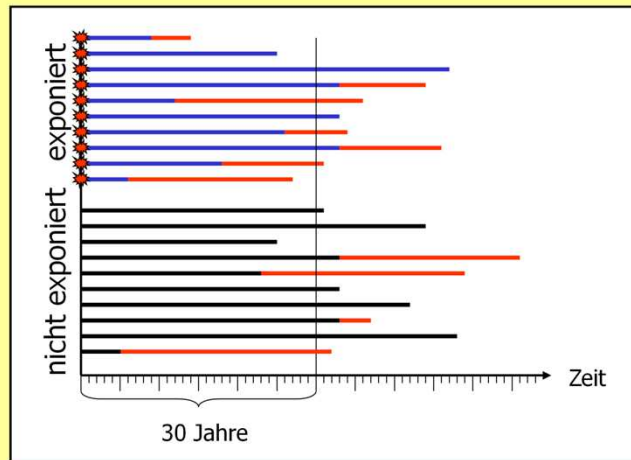
$\rho > 1$: "Risikofaktor", $\rho < 1$: "Schutzfaktor"

Eines der Hauptziele der Epidemiologie ist die Identifizierung von Risikofaktoren für Krankheiten. Statt sich also auf deskriptive Maße wie Prävalenz und Inzidenz zu beschränken, versucht die analytische Epidemiologie, auch Effektmaße zu bestimmen.

Das wichtigste Effektmaß ist das relative Risiko, welches die Inzidenz unter Personen, die für einen bestimmten Risikofaktor exponiert sind, zur Inzidenz unter den nicht Exponierten in Beziehung setzt. Ist dieser Quotient kleiner als eins, dann haben exponierte Personen ein geringeres Risiko als nicht exponierte, und die fragliche Exposition stellt statt eines Risikofaktors einen "Schutzfaktor" dar.

Ein Grund für die Beliebtheit des relativen Risikos als epidemiologisches Effektmaß liegt in der Tatsache, dass sich die relativen Risiken vieler gemeinsam wirkender Expositionen multiplizieren lassen. So beträgt etwa das relative Lungenkrebsrisiko von Rauchern ungefähr 10, das von Asbestarbeitern ungefähr 5. Personen, die beiden Risikofaktoren ausgesetzt sind, haben ein 50-fach erhöhtes Risiko gegenüber solchen, die für keinen der beiden Faktoren exponiert sind.

Relatives Risiko (ρ)



$$\hat{\rho} = \frac{5/10}{2/10} = \frac{0.5}{0.2} = 2.50$$

Epidemiologische Studientypen

experimentell (interventional)

Zuweisung der Exposition durch den Untersucher

klinische Studien

- an einzelnen erkrankten Individuen in klinischer Umgebung
- Bewertung therapeutischer Maßnahmen (z.B. Medikamente)

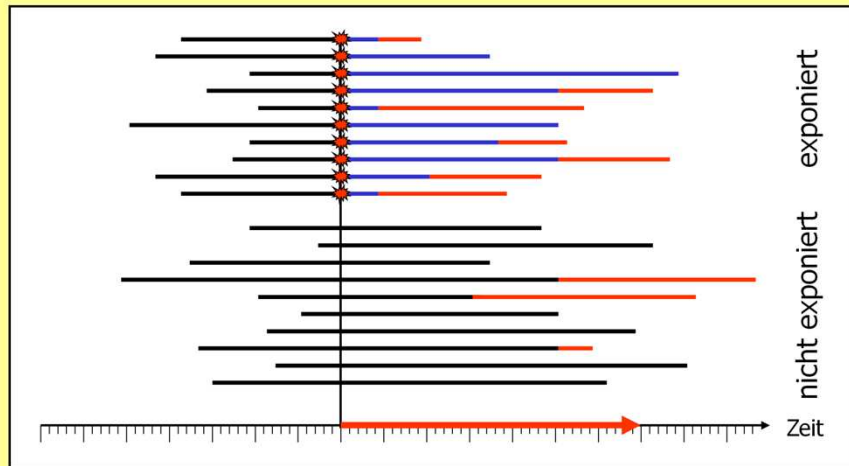
Feldstudien

- an einzelnen nicht erkrankten Individuen "im Feld"
- Bewertung präventiver Maßnahmen (z.B. Impfungen)

Gruppen-Interventionen

- an Gruppen nicht erkrankter Individuen
- Bewertung präventiver Maßnahmen (z.B. Wasserbehandlung)

Eine typische interventionale Studie



Epidemiologische Studientypen

nicht experimentell (observational)

Zuweisung der Exposition durch die Natur

Kohortenstudien

- prospektiv an nicht betroffenen Individuen mit bekanntem Expositionsstatus; Neuerkrankungen werden dokumentiert

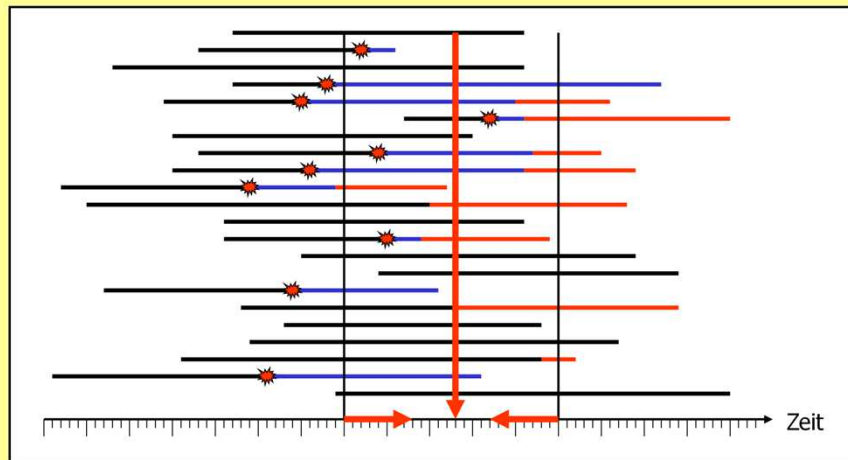
Fall-Kontroll-Studien

- retrospektiv an Individuen mit bekanntem Erkrankungsstatus; Expositionsstatus wird dokumentiert

Querschnitts-(Prävalenz)-Studien

- retrospektiv an der ganzen Population oder an einer repräsentativen Stichprobe; Erkrankungs- und Expositionsstatus werden dokumentiert

Eine typische observationale Studie



Die Framingham-Studie



Ziel

Identifikation häufiger Faktoren und Merkmale, die zur Entstehung koronarer Herzkrankheiten (KHK) beitragen, durch die langfristige Beobachtung einer großen Gruppe ursprünglich symptomfreier Teilnehmer ohne Anzeichen eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls

Design

Für die Studie wurden im Jahre 1948 5209 Männer und Frauen im Alter zwischen 30 und 62 Jahren in Framingham, Massachusetts, rekrutiert (das entsprach 2/3 der erwachsenen Bevölkerung). Eine weitere Stichprobe von 5135 Männern und Frauen wurde 1971 gezogen, welche die Nachkommen der ursprünglichen Kohorte und deren Ehegatten umfasste.

Im Jahre 1948 wurde das US-amerikanische "National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)" aus der Taufe gehoben. Unmittelbar im Anschluss daran startete das Institut eine kühne und weitsichtige Studie, die das Verständnis kardiovaskulärer Erkrankungen grundlegend verändern sollte. Das NHLBI entsandte ein Team von Wissenschaftlern und Ärzten in die Kleinstadt Framingham, Massachusetts, verbunden mit der Hoffnung und dem Auftrag, die Ursache der steigenden Zahl von Herztoten in den USA aufzuklären.

Vor Framingham bezogen Epidemiologen den Großteil ihrer Informationen aus Sterbeurkunden und Patientenakten. Mit Framingham hatte dessen Initiator Joseph Moutin vom US Public Health Service jedoch eine andere Art Studie im Sinn. Die Inzidenz von Herzkrankheiten war über zwei Jahrzehnte in den USA rapide angestiegen und hatte diese Erkrankung zur Todesursache Nummer Eins werden lassen. Moutin wollte mit epidemiologischen Methoden Personen zu einem Zeitpunkt untersuchen, zu dem diese noch gesund waren. Ziel war die Aufklärung der Gründe, warum einige von ihnen im Laufe der Zeit Herzinfarkte, Artherosklerose oder andere kardiovaskuläre Probleme bekamen und andere nicht. Moutin glaubte fest daran, dass ein besseres Verständnis der zeitlichen Entwicklung von Herzkrankheiten Wissenschaftler in die Lage versetzen würde, dem Anstieg der Sterblichkeitsrate aufgrund von Herzerkrankungen ein Ende zu bereiten.

Die Framingham-Studie



Ergebnisse

Die eingehende Beobachtung der Population der Framingham-Studie führte zur Identifikation der hauptsächlichsten KHK Risikofaktoren

- hoher Blutdruck
- hoher Cholesterinspiegel
- Rauchen
- Fettleibigkeit
- Diabetes
- mangelnde körperliche Bewegung

und lieferte wertvolle Informationen über verwandte Faktoren wie Alter, Geschlecht und psychosoziale Lebensumstände.

Die Framingham-Studie generierte mehr als 3500 Artikel in führenden medizinischen Zeitschriften.

Viele Wissenschaftler der US National Institutes of Health waren der Ansicht, die Regierung hätte ihr Geld lieber in Laboruntersuchungen zum Thema kardiovaskuläre Erkrankungen stecken sollen als in eine epidemiologische Studie. Darüber hinaus hatten viele Einwohner von Framingham lange Zeit starke Vorbehalte gegen die Studie, bis schließlich Bürgerstolz, die Aussicht auf kostenlose medizinische Untersuchungen und ein knallhartes Vertraulichkeitsversprechen obsiegten.

Die größten Hindernisse für die Framingham Wissenschaftler waren jedoch intellektueller Natur. Traditionelle Methoden der Epidemiologie infektiöser Erkrankungen, nämlich das Nachspüren von Kontakten zwischen Personen und das Brüten über Sterbeurkunden, funktionierten für chronische, nicht-infektiöse Leiden wie die Herzerkrankung nicht. Eine große Anzahl von Personen musste rekrutiert und über lange Zeiträume prospektiv beobachtet werden. Hierzu musste eine kleine Armee von Ärzten davon überzeugt werden, Daten auf vollkommen neue Art und Weise zu erheben, aufzuzeichnen und zu interpretieren. Für die Analyse der Ergebnisse mussten eigens neue statistische Verfahren entwickelt werden.

All diese Probleme konnten jedoch bewältigt werden, und die Studie wurde ein großer Erfolg. Eine Vielzahl von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen konnte identifiziert werden (es waren Framingham Wissenschaftler, die den Begriff "Risikofaktor" überhaupt erst in die Medizin eingeführt haben), und das Augenmerk vieler Kardiologen richtete sich in der Folge neben der Behandlung auch auf die Prävention von Herzerkrankungen. Die Framingham-Studie ist bis heute ohne Unterbrechungen fortgesetzt worden.

Risiko und Chance (Odds)

$$\text{Odds} = \frac{\text{Risiko}}{1 - \text{Risiko}}$$

"Das Risiko für eine Virusgrippe beträgt in diesem Winter 0.20."

ein Betroffener auf fünf Risikopersonen

"Die Chance (Odds) für eine Virusgrippe beträgt (betragen) in diesem Winter 1:4."

ein Betroffener auf vier nicht Betroffene

Die Chance (engl. odds) für eine Krankheit ist der Quotient aus den beiden Wahrscheinlichkeiten, dass eine Person die Krankheit während eines gegebenen Zeitraums bekommt bzw. nicht bekommt. Erkranken z.B. 20 von 100 Rauchern im Laufe ihres Lebens an Lungenkrebs, und 80 tun das nicht, dann betragen die Odds für die Erkrankung unter Rauchern 20:80, oder 0.25. Das Risiko hingegen beläuft sich auf 0.20.

Krankheits-Odds spielen in der Epidemiologie eine große Rolle, weil sich relative Risiken im Allgemeinen nicht aus retrospektiven Fall-Kontroll-Studien schätzen lassen. Fall-Kontroll-Studien sind aber ein beliebtes Forschungswerkzeug und verlangen daher nach alternativen Effektmaßen. Wie wir im Folgenden sehen werden, erhält man ein solches Maß durch die Verwendung von Krankheits-Odds anstelle von Krankheitsrisiken.

Pferdewetten



"Alte Mähre"

Quote	Chance (Odds)			
	1:5	1:10	1:50	1:200
5 - 1	fair	schlecht	schlecht	schlecht
10 - 1	gut	fair	schlecht	schlecht
50 - 1	gut	gut	fair	schlecht
200 - 1	gut	gut	gut	fair

Odds waren lange Zeit die übliche Art und Weise, wie Buchmacher Wahrscheinlichkeiten auszudrücken pflegten. Das ist wahrscheinlich auch der Grund dafür, weshalb der Gebrauch von Odds statt Risiken in den Ländern des Commonwealth weiter verbreitet ist als anderswo.

Wenn Sie ein Pfund wetten und die Odds für den Sieg des gesetzten Pferdes 1:x lauten, dann ist die Wette genau dann fair, wenn Sie im Falle eines Sieges x Pfund plus Ihren Einsatz zurückbekommen ("x für eins"). Jede höhere vom Buchmacher garantierte Quote bedeutet ein gutes Angebot, und Sie sollten wetten. Wenn die garantierte Quote niedriger ist, sollten Sie die Finger davon lassen und lieber an der Bar einen Drink nehmen!

Effektmaße

Odds-Ratio (Chancenverhältnis, OR)

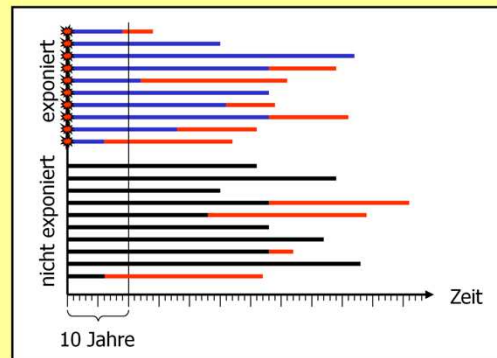
$$\text{OR} = \frac{\gamma_e / (1 - \gamma_e)}{\gamma_n / (1 - \gamma_n)}$$

Wenn die Risiken γ_e und γ_n "hinreichend klein" für die gewählte Zeiteinheit sind, d.h. höchstens ein paar Prozent betragen, dann gilt

$$\text{OR} = \frac{\gamma_e / (1 - \gamma_e)}{\gamma_n / (1 - \gamma_n)} \approx \frac{\gamma_e}{\gamma_n} = \rho$$

Die Odds-Ratio (in vielen deutschen Lehrbüchern der Medizinischen Statistik auch als "Chancenverhältnis" bezeichnet) ist die Analogie zum relativen Risiko, d.h. sie stellt die Krankheits-Odds unter exponierten Personen den Krankheits-Odds unter nicht Exponierten gegenüber.

Odds-Ratio (OR)



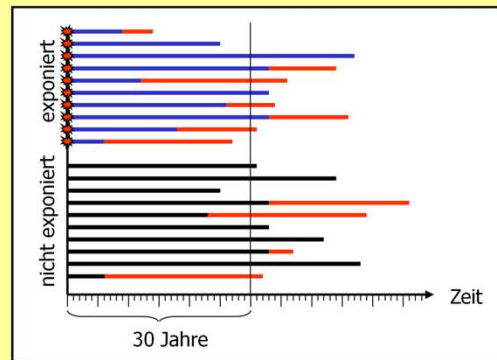
Zeiteinheit: 10 Jahre

$$\widehat{OR} = \frac{2/8}{1/9} = 2.25$$

$$\hat{p} = \frac{2/10}{1/10} = 2.00$$

Die beiden Inzidenzanteile für 10 Jahre (2/10 für Exponierte, 1/10 für nicht Exponierte) sind vergleichsweise gering, weshalb die Odds-Ratio etwa so groß ist wie das relative Risiko.

Odds-Ratio (OR)



Zeiteinheit: 30 Jahre

$$\widehat{OR} = \frac{5/5}{2/8} = 4.00$$

$$\hat{p} = \frac{5/10}{2/10} = 2.50$$

Demgegenüber sind die Inzidenzanteile für 30 Jahre (5/10 für Exponierte und 2/10 für nicht Exponierte) ziemlich hoch. Somit überrascht es nicht, dass die Odds-Ratio und das relative Risiko für das langfristige Auftreten der fraglichen Krankheit relativ weit auseinander klaffen.

Welches Effektmaß ?

Kohortenstudien (relatives Risiko)

	betroffen	nicht betroffen	gesamt
exponiert	a	b	a+b
nicht exponiert	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	n

$$\frac{a}{a+b} = \hat{\gamma}_e \quad \text{und} \quad \frac{c}{c+d} = \hat{\gamma}_n \quad \longrightarrow$$

$$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{\hat{\gamma}_e}{\hat{\gamma}_n} = \hat{\rho}$$

In einer prospektiven Kohortenstudie sind die Zeilensummen a+b (Anzahl Exponierter) und c+d (Anzahl nicht Exponierter) fest vorgegeben. Wenn diese Zahlen groß genug sind, liefern die relativen Anteile von Erkrankten in den beiden Zeilen gute Schätzungen für die jeweiligen Inzidenzanteile γ_e und γ_n . Daher erlauben prospektive Studien in der Regel die Schätzung des relativen Risikos ρ .

Welches Effektmaß ?

Fall-Kontroll-Studien (Odds-Ratio)

	betroffen	nicht betroffen	gesamt
exponiert	a	b	a+b
nicht exponiert	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	n

$$\frac{a}{c} \approx \frac{A_e}{A_n} \quad \text{und} \quad \frac{b}{d} \approx \frac{N_e - A_e}{N_n - A_n} \quad \rightarrow$$

$$\frac{a/c}{b/d} \approx \frac{A_e / A_n}{(N_e - A_e) / (N_n - A_n)} = \dots = \frac{\hat{\gamma}_e / (1 - \hat{\gamma}_e)}{\hat{\gamma}_n / (1 - \hat{\gamma}_n)} = \widehat{OR}$$

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie sind die Spaltensummen a+c (Anzahl Fälle) und b+d (Anzahl Kontrollen) fest vorgegeben. Daher liefern die Daten *per se* keine Information über Inzidenzanteile, weder unter Exponierten noch unter nicht Exponierten. Schließlich entscheidet ja der Wissenschaftler selbst über den Anteil von Fällen an seiner Stichprobe. Ist jedoch der Stichprobenumfang groß genug, so sind a/c und b/d gute Schätzungen der Expositions-Odds (d.h. des Quotienten aus Expositions- und Nicht-Expositions-Wahrscheinlichkeit) unter betroffenen und nicht betroffenen Personen. Da die Expositions-Odds-Ratio und die Krankheits-Odds-Ratio mathematisch äquivalent sind, kann man also aus einer Fall-Kontroll-Studie die Krankheits-Odds-Ratio verlässlich schätzen.

Beweis:

$$\frac{A_e / A_n}{(N_e - A_e) / (N_n - A_n)} = \frac{A_e / (N_e - A_e)}{A_n / (N_n - A_n)}$$

$$= \frac{\frac{A_e}{N_e} / \frac{(N_e - A_e)}{N_e}}{\frac{A_n}{N_n} / \frac{(N_n - A_n)}{N_n}} = \frac{\frac{A_e}{N_e} / \left(1 - \frac{A_e}{N_e}\right)}{\frac{A_n}{N_n} / \left(1 - \frac{A_n}{N_n}\right)} = \frac{\hat{\gamma}_e / (1 - \hat{\gamma}_e)}{\hat{\gamma}_n / (1 - \hat{\gamma}_n)}$$

Effektmaße

Konfidenzintervalle

$$\hat{p} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$\widehat{OR} = \frac{a/c}{b/d}$$

$$\hat{\sigma}_{\ln(p)} = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$$

$$\hat{\sigma}_{\ln(OR)} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Konfidenzintervalle für die natürlichen Logarithmen

$$\ln(\hat{p}) \pm z_{1-\alpha/2} \cdot \hat{\sigma}_{\ln(p)}$$

$$\ln(\widehat{OR}) \pm z_{1-\alpha/2} \cdot \hat{\sigma}_{\ln(OR)}$$

Konfidenzintervalle lassen sich leichter für die Logarithmen von Effektmaßen definieren als für die Effektmaße selbst. Wegen des strikt monotonen Zusammenhangs zwischen x und $\ln(x)$ lassen sich aber die Konfidenzintervalle für die Effektmaße leicht errechnen, indem man die oberen und unteren Grenzen für den Logarithmus des Effektmaßes entlogarithmiert. Betrachten Sie z.B. die folgende 2x2 Tabelle, die einer prospektiven Kohortenstudie entstammt:

50	950
10	990

Das 95% Konfidenzintervall für den Logarithmus des relativen Risikos lautet

$$\ln\left(\frac{50/1000}{10/1000}\right) \pm 1.96 \cdot \sqrt{\frac{1}{50} - \frac{1}{1000} + \frac{1}{10} - \frac{1}{1000}}$$

bzw. [0.936, 2.283]. Das 95% Konfidenzintervall für p wird demzufolge von $e^{0.936}$ und $e^{2.283}$ begrenzt; es lautet also [2.550, 9.806].

Kohortenstudie

	betroffen	nicht betroffen	gesamt
exponiert	10	140	150
nicht exponiert	5	145	150
gesamt	15	285	300

$$\hat{p} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{10/150}{5/150} = 2.00$$

95% KI: 0.70 - 5.71

$$\widehat{OR} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{10/5}{140/145} = 2.07$$

95% KI: 0.69 - 6.21

Wenn die Daten im vorliegenden Beispiel einer prospektiven Kohortenstudie entstammen würden, könnte man daraus das relative Krankheitsrisiko von Exponierten mit 2.00 schätzen. Da die Inzidenzanteile ziemlich niedrig sind (nur 15/300 bzw. 5% der Personen erkrankten im Verlauf der Studie), liegt diese Schätzung konsequenter Weise dicht bei der geschätzten Odds-Ratio von 2.07. Beachten Sie jedoch, dass die Daten nicht genug Evidenz für einen echten Zusammenhang zwischen Krankheit und Exposition liefern, denn die 95% Konfidenzintervalle beider Effektmaße enthalten jeweils noch den Wert eins.

Fall-Kontroll-Studie

	betroffen	nicht betroffen	gesamt
exponiert	100	140	240
nicht exponiert	50	145	195
gesamt	150	285	435

$$\widehat{OR} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{100/50}{140/145} = 2.07 \quad \hat{p} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{100/240}{50/195} = 1.63$$

95% KI: 1.37 - 3.19

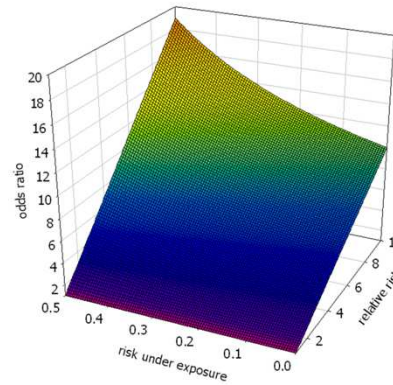
Nimmt man an, die Daten aus dem vorherigen Beispiel entstammten einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, so wäre es empfehlenswert gewesen, den Stichprobenumfang z.B. durch den Einschluss weiterer Fälle zu erhöhen. Unter der zugegebenermaßen etwas unrealistischen Annahme, dass die mutmaßlichen Expositions-Odds bei den Betroffenen in der vergrößerten Stichprobe (100:50) genauso groß wäre wie in der ursprünglichen Stichprobe (10:5), so bliebe die Schätzung der Odds-Ratio unverändert bei 2.07. Das zugehörige 95% Konfidenzintervall würde jedoch nicht länger den Wert eins enthalten, so dass wir auf einen "echten" Zusammenhang schließen könnten. Die Vergrößerung der Stichprobe hätte sich also ausgezahlt.

Da aber die Daten in unserem Beispiel nun zu einer Fall-Kontroll-Studie gehören sollen, kann kein relatives Risiko geschätzt werden. Tatsächlich würde die unsinnige Verwendung des entsprechenden Schätzers zu einem anderen Ergebnis, nämlich 1.63, führen als zuvor (2.00). Da wir aber nur die Anzahl der Patienten erhöht haben, und alle anderen Begleitumstände der Studie unverändert geblieben sind, macht eine solche Änderung des relativen Risikos keinen Sinn. Der Grund für diese Diskrepanz liegt eben darin, dass die Schätzung des relativen Risikos aus den retrospektiven Daten von vornherein unsinnig war.

Welches Effektmaß ?

Fall-Kontroll-Studien erlauben normalerweise keine Schätzung relativer Risiken.

Die Odds-Ratio liefert eine gute Approximation des relativen Risikos einer Krankheit, wenn deren Inzidenzrate (für die gewählte Zeiteinheit) klein genug ist.



Attributables Risiko

ätiologischer Anteil

F: Welche **Neuerkrankungen** sind auf die Exposition zurückzuführen?

A: Diese Frage kann mit epidemiologischen Daten allein nicht beantwortet werden.

Beispielsweise erkranken viele Raucher auch wegen anderer Ursachen als dem Rauchen an Lungenkrebs (z.B. Asbest, Strahlung, Zufall).

In der Literatur gibt es leider Unstimmigkeiten bei der Definition des attributablen Risikos. Die hier verwendete Begrifflichkeit orientiert sich an dem von Kenneth J. Rothman und Sander Greenland verfassten Lehrbuch "Modern Epidemiology", das 1998 von Lippincott, Williams & Wilkins herausgegeben wurde.

In der Terminologie von Rothman und Greenland bezieht sich der ätiologische Anteil einer Krankheit auf die neu aufgetretenen Fälle, für die eine bestimmte Exposition tatsächlich kausal war. Diese Größe lässt sich jedoch aus observationalen epidemiologischen Daten allein nicht schätzen und setzt stattdessen die Analyse zusätzlicher pathologischer, physiologischer oder biochemischer Daten voraus.

Attributables Risiko

Ratenanteil

F: Welcher Anteil des Risikos ist auf die Exposition zurückzuführen?

$$AR = \frac{\gamma_e - \gamma_n}{\gamma_e} = \frac{\rho - 1}{\rho}$$

misst die Risikoerhöhung für ein Individuum.

Das "attributable Risiko" ist definiert als der Anteil des Krankheitsrisikos, der aus der Exposition resultiert. In vielen Lehrbüchern wird diese Größe auch als "attributabler Risikoanteil" oder "Ratenanteil" bezeichnet, während sich der Begriff "attributables Risiko" nur auf die Risikodifferenz im Zähler bezieht. In jedem Fall lässt sich das attributable Risiko aus epidemiologischen Daten schätzen und gibt an, um wie viel sich das Krankheitsrisiko einer exponierten Person durch deren Exposition erhöht hat.

Attributables Risiko (AR)

$$\gamma_{e,\text{männlich}} = 0.50$$

$$\gamma_{n,\text{männlich}} = 0.20$$

$$\rho_{\text{männlich}} = 0.50 / 0.20 = 2.5$$

$$\gamma_{e,\text{weiblich}} = 0.08$$

$$\gamma_{n,\text{weiblich}} = 0.02$$

$$\rho_{\text{weiblich}} = 0.08 / 0.02 = 4.0$$

$$AR_{\text{männlich}} = \frac{2.5 - 1.0}{2.5} = 0.60$$

$$AR_{\text{weiblich}} = \frac{4.0 - 1.0}{4.0} = 0.75$$

Trotz des höheren Erkrankungsrisikos exponierter Männer ist das AR unter Frauen höher, da das relative Risiko exponierter Frauen höher ist als das exponierter Männer.

Populationsattributables Risiko

Überschussanteil

F: Welcher Anteil der Neuerkrankungen ist auf die Exposition zurückzuführen?

$$\text{PAR} = \frac{\gamma - \gamma_n}{\gamma} = \frac{f_e \cdot (\rho - 1)}{f_e \cdot (\rho - 1) + 1}$$

γ : allgemeine Inzidenz, f_e : Expositionshäufigkeit

misst die zusätzliche Morbidität in der Population.

Das "populationsattributable Risiko" ist definiert als der Anteil der Inzidenzen einer Erkrankung, der im Allgemeinen (nicht im individuellen Fall) auf die Existenz der Exposition zurückzuführen ist. Auch diese Größe wird oftmals als "populationsattributabler Risikoanteil" oder als "Überschussanteil" bezeichnet, während sich der Begriff "populationsattributables Risiko" nur auf den Zähler d.h. auf $\gamma - \gamma_n$ bezieht.

Das populationsattributable Risiko entspricht dem Anteil an Neuerkrankungen in einer Population, der sich durch das Ausschalten der Exposition vermeiden ließe. Allerdings gibt es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dieser Größe und dem ätiologischen Anteil. So kann der ätiologische Anteil einer Exposition sehr klein und das populationsattributable Risiko sehr groß sein. Dies wäre z.B. der Fall, wenn die Exposition nicht kausal, sondern nur mit anderen kausalen Faktoren assoziiert ist, die Vermeidung der Exposition aber gleichzeitig alle anderen kausalen Faktoren mit ausschalten würde.

Populationsattributables Risiko (PAR)

$$\gamma_{e,\text{männlich}} = 0.50$$

$$\gamma_{n,\text{männlich}} = 0.20$$

$$\rho_{\text{männlich}} = 0.50 / 0.20 = 2.5$$

$$f_{e,\text{männlich}} = 0.20$$

$$\gamma_{e,\text{weiblich}} = 0.08$$

$$\gamma_{n,\text{weiblich}} = 0.02$$

$$\rho_{\text{weiblich}} = 0.08 / 0.02 = 4.0$$

$$f_{e,\text{weiblich}} = 0.10$$

$$PAR_{\text{männlich}} = \frac{0.2 \cdot 1.5}{0.2 \cdot 1.5 + 1.0} = 0.23$$

$$PAR_{\text{weiblich}} = \frac{0.1 \cdot 3.0}{0.1 \cdot 3.0 + 1.0} = 0.23$$

Trotz des höheren AR unter Frauen sind die PAR für beide Geschlechter gleich, da Männer häufiger exponiert sind als Frauen.

Zusammenfassung

- Epidemiologie ist die Wissenschaft von der **Verteilung von Krankheiten** und ihren **Ursachen** in Populationen.
- Die gebräuchlichsten **Morbiditätsmaße** der Epidemiologie sind die **Prävalenz**, d.h. die relative Krankheitshäufigkeit, und die **Inzidenz**, d.h. die Rate oder relative Häufigkeit von Neuerkrankungen.
- Epidemiologische Studien sind entweder **interventional** oder **observational**. Ihre zeitliche Ausrichtung kann einem **prospektiven** oder **retrospektiven** Design folgen.
- Der **Effekt** einer Exposition auf ein Erkrankungsrisiko wird durch das **relative Risiko** oder die **Odds-Ratio** gemessen.
- **Fall-Kontroll-Studien** erlauben keine Schätzung von relativen Risiken, sondern **nur von Odds-Ratios**.

Anhang

Standardisierung

Eine Population ist in k Schichten gegliedert (z.B. Alter, Geschlecht) mit Inzidenzraten $\gamma_1, \dots, \gamma_k$.
Es seien s_1, \dots, s_k "Standard-Personenzeiten"
z.B. aus einer Referenzpopulation.

$$\gamma_S = \frac{\sum_{i=1}^k s_i \cdot \gamma_i}{\sum_{i=1}^k s_i}$$

heißt "standardisierte Inzidenzrate".

Das Ziel von Standardisierungen ist es, beim Vergleich von Krankheitsverteilungen zwischen Populationen etwaige Verfälschungen durch demographische oder andere Unterschiede so weit wie möglich zu vermeiden. Die standardisierte Inzidenzrate entspricht dabei der Rate von Neuerkrankungen, die in der Zielpopulation zu erwarten wäre, wenn diese hinsichtlich kritischer Begleitgrößen die gleiche Struktur hätte wie eine Referenz- bzw. Standardpopulation.

Ein wichtiger Schritt bei der Anwendung von Standardisierungen ist die Auswahl der Standardpopulation, da das Ergebnis der Standardisierung stark von dieser Auswahl abhängt. Bis zu einem gewissen Maß kann die Standardpopulation zwar beliebig definiert werden, da das numerische Ergebnis einer Standardisierung meistens keine unmittelbare praktische Bedeutung hat. Es dient lediglich dem Vergleich von Gruppen und nicht als absolutes Maß von Morbidität. Die Standardpopulation kann daher aus den Studienpopulationen selbst abgeleitet werden (z.B. als deren Durchschnitt) oder kann einer realen Population entsprechen, die mit den vorliegenden Daten gar nichts zu tun hat. Die Standardpopulation sollte jedoch nicht zu sehr von den zu vergleichenden Studienpopulationen abweichen. Ein Beispiel für eine geeignete Standardpopulation liefert die so genannte "Standard-Weltbevölkerung" (engl. world standard population), die regelmäßig durch das WHO Krebsforschungszentrum in Lyon, Frankreich, definiert wird.

Anhang: Geschlechtsspezifische Inzidenzraten

Population	Frauen			Männer		
	a	Σt_i	$\hat{\gamma}_f$	a	Σt_i	$\hat{\gamma}_m$
1	2	100 J	0.02	8	200 J	0.04
2	5	500 J	0.01	6	100 J	0.06

$$\hat{\gamma}_1 = 10 / 300 = 0.033 \text{ J}^{-1}$$

$$\hat{\gamma}_2 = 11 / 600 = 0.018 \text{ J}^{-1}$$

Im vorliegenden Beispiel haben Männer offensichtlich ein höheres Krankheitsrisiko als Frauen, und dieser Geschlechtsunterschied ist in Population 2 ausgeprägter als in Population 1. Wenn man den Geschlechtsunterschied jedoch ignoriert, dann scheint das Krankheitsrisiko in der zweiten Population nur halb so groß zu sein wie in der ersten.

Ein näherer Blick auf die Geschlechtsverhältnisse zeigt jedoch, dass man bei der Betrachtung des kombinierten Risikos Äpfel mit Birnen vergleicht. Während die erste Stichprobe zweimal so viele Zeiteinheiten (d.h. Personenjahre) von Männern wie von Frauen enthält, beträgt das Geschlechtsverhältnis in der zweiten Stichprobe umgekehrt 1:5. Der Grund für das scheinbar kleinere Krankheitsrisiko in der zweiten Population besteht also in der Anreicherung der zugehörigen Stichprobe mit Personen mit geringem Risiko.

Anhang: Geschlechtsspezifische Inzidenzraten

Population	Frauen			Männer		
	a	Σt_i	$\hat{\gamma}_f$	a	Σt_i	$\hat{\gamma}_m$
1	2	100 J	0.02	8	200 J	0.04
2	5	500 J	0.01	6	100 J	0.06

$$\hat{\gamma}_1 = 10 / 300 = 0.033 \text{ J}^{-1} \quad \hat{\gamma}_2 = 11 / 600 = 0.018 \text{ J}^{-1}$$

$$s_{\text{Frauen}} = 150 \quad s_{\text{Männer}} = 100$$

$$\hat{\gamma}_{1,S} = (150 \cdot 0.02 + 100 \cdot 0.04) / 250 = 0.028 \text{ J}^{-1}$$

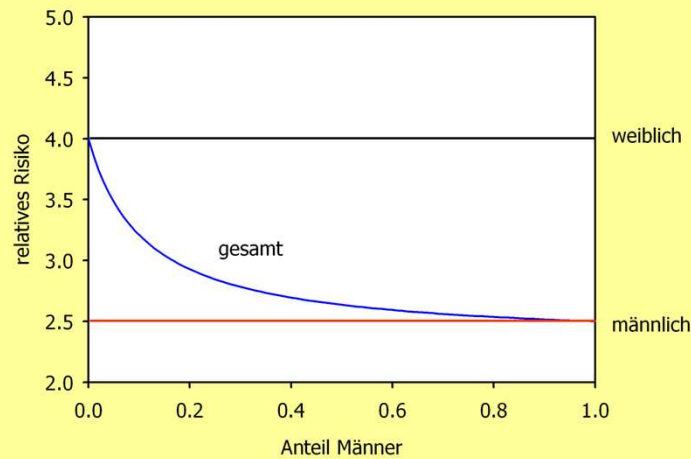
$$\hat{\gamma}_{2,S} = (150 \cdot 0.01 + 100 \cdot 0.06) / 250 = 0.030 \text{ J}^{-1}$$

Anders als beim Außerachtlassen des Geschlechtseffekts ergibt eine Standardisierung im vorliegenden Beispiel, dass die erste Population hinsichtlich des kombinierten Krankheitsrisikos besser dran ist als die zweite. Interessanterweise gilt dies allerdings nur solange, wie das Geschlechtsverhältnis (weiblich:männlich) in der Standardpopulation kleiner ist als 2:1. Bei einem Geschlechtsverhältnis von genau 2:1 betragen nämlich beide standardisierte Inzidenzraten 0.027. Ist das Geschlechtsverhältnis in der Standardpopulation sogar größer als 2:1, dann hat die zweite Population das kleinere kombinierte Risiko, da deren extrem hohes Risiko für Männer durch das niedrige Risiko der (dann stark überzähligen) Frauen kompensiert wird.

Anhang: Aggregation relativer Risiken

$$\gamma_{e,männlich} = 0.50 \quad \gamma_{e,weiblich} = 0.08$$

$$\gamma_{n,männlich} = 0.20 \quad \gamma_{n,weiblich} = 0.02$$



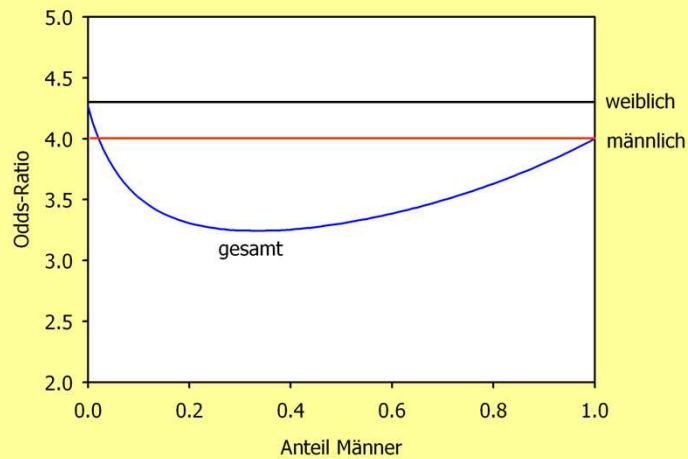
Werden zwei Teilpopulationen (z.B. Männer und Frauen) mit jeweils unterschiedlichen relativen Risiken unter Exposition als eine Population betrachtet, und wird diese Substrukturierung der Population ignoriert, dann würde ein aus der gemischten Population geschätztes relatives Risiko zwischen den relativen Risiken der beiden Teilpopulationen liegen. Dies gilt allerdings nur solange, wie die Expositionshäufigkeit in den Teilpopulationen gleich ist, und somit Exponierte und nicht Exponierte das gleiche Mischungsverhältnis hinsichtlich der beiden Teilpopulationen aufweisen. Bei unterschiedlichen Expositionshäufigkeiten kann die Schätzung eines relativen Risikos aus einer gemischten Population leicht in die Irre führen. Wären im vorliegenden Beispiel etwa alle Exponierten männlich und alle nicht Exponierten weiblich, so würde das tatsächliche relative Risiko der Exposition durch den sich ergebenden Stichprobenwert von $0.50/0.02=25$ erheblich überbewertet.

Unterschiede in der Expositionshäufigkeit lassen sich leicht bei der Auswahl einer Stichprobe ausgleichen. Ein solcher Ausgleich ist aber dann problematisch, wenn die Substrukturierung der Population in Teile mit unterschiedlichen relativen Risiken gar nicht bekannt oder offensichtlich ist.

Anhang: Aggregation von Odds-Ratios

$$\gamma_{e,männlich} = 0.50 \quad \gamma_{e,weiblich} = 0.08$$

$$\gamma_{n,männlich} = 0.20 \quad \gamma_{n,weiblich} = 0.02$$



Bei der Schätzung von Odds-Ratios kann das Außerachtlassen von Populationsunterschieden schwere Konsequenzen für die korrekte Beurteilung von Krankheitsrisiken haben, und zwar selbst dann, wenn die Expositionshäufigkeiten in den Teilpopulationen gleich sind. Es gibt keine allgemein gültige Antwort auf die Frage, ob die aus einer gemischten Population geschätzte Odds-Ratio zwischen den Odds-Ratios der Teilpopulationen liegt, oder darüber, oder darunter. Im vorliegenden Beispiel führt die Vermischung von Männern und Frauen zu einer Unterschätzung des eigentlichen Zusammenhangs, insbesondere wenn das Geschlechtsverhältnis dicht bei 1:2 liegt.