

# Neuere Gesichtspunkte in der Epidemiologie

Von

M. SCHÄR

Vortrag gehalten im Rahmen eines Kolloquiums über biol.-medizinische Grundlagenforschung an der Universität Zürich.

Im neuen Prüfungsreglement des Eidg. Departements des Innern [1] figuriert die Epidemiologie als Pflichtfach. Es heisst darin u. a. «der Kandidat hat Zeugnisse über den Besuch der Vorlesung über Epidemiologie, Immunologie, inkl. praktische Schutzimpfungen vorzulegen. Bei der Prüfung hat er Fragen aus dem Gebiet der Sozial- und Präventivmedizin (Arbeits- und Versicherungsmedizin, Epidemiologie, Impfungen, allg. Umweltseinflüsse und Gesundheitsfürsorge) zu beantworten».

Aus dem Reglement ist ersichtlich, dass auch hierzulande der Epidemiologie vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt wird. Allerdings wird im Gegensatz zum Ausland – in den USA spricht man bereits von einer 3. Dimension der Medizin (Diagnostik, Therapie und Epidemiologie) – die Epidemiologie noch als «Seuchenlehre» betrachtet. Diese Ansicht wird durch den Kommentar der Interfakultätskommission zum neuen medizinischen Prüfungsreglement bestätigt. Es heisst darin u. a. «Die Epidemiologie kann mit Erfolg erst in späteren klinischen Semestern gehört werden, weil sie eingehendere Kenntnisse in Infektionskrankheiten voraussetzt».

Der Begriff Epidemiologie soll – um Missverständnissen vorzubeugen – zuerst definiert werden:

Unter Epidemie versteht man nach wie vor das örtlich und zeitlich gehäufte Auftreten einer Infektionskrankheit. Demzufolge wäre Epidemiologie im engsten Sinne des Wortes die Lehre über die Ausbreitung übertragbarer Krankheiten in einer Bevölkerung. In neuerer Zeit findet jedoch der Ausdruck Epidemiologie nicht nur für übertragbare, sondern auch für die nicht übertragbaren chronischen Krankheiten und auch für Unfälle Anwendung. Die Epidemiologie kann somit als Lehre und Wissenschaft betrachtet werden, die sich mit der Häufigkeit und den Ursachen von Gesundheitsstörungen in einer Bevölkerung befasst. Nach McMAHON, PUGH und IPSEN hat im englischen Sprachbereich folgende Definition Gültigkeit [2]: «Epidemiology is the study of the distribution and determinants of disease prevalence in man.»

Im Zusammenhang mit dem Studium der Häufigkeit und der Ausbreitung von Krankheiten spricht man von deskriptiver, in bezug auf die Erforschung von Krankheitsursachen von analytischer Epidemiologie. Oft werden auch die

Ausdrücke normative und angewandte Epidemiologie verwendet, womit eigentlich präventivmedizinische Massnahmen gemeint sind.

Wenn im Titel dieses Referates von neueren Gesichtspunkten in der Epidemiologie die Rede ist, so ist damit nicht nur die Ausdehnung des Begriffs auf nicht übertragbare Krankheiten, sondern auch die Verfeinerung der epidemiologischen Methodik an sich gemeint.

Anhand einiger Beispiele sei die Entwicklung der Epidemiologie kurz skizziert: Bis vor wenigen Jahrzehnten befassten sich einzelne Forscher, meistens Mikrobiologen, allein mit der Abklärung von Krankheitsausbrüchen, der Ermittlung von Krankheitserregern und der Art ihrer Übertragung. Wegen der vielen Gänge, die nötig waren, um die Patienten aufzusuchen, die Örtlichkeiten von Krankheitsausbrüchen zu berücksichtigen und mögliche Infektionsquellen zu ermitteln, sprach man von *Schuhleder-epidemiologie*.

Einer der ersten und bedeutsamsten Epidemiologen auf schweizerischem Gebiet war zweifellos A. HÄGLER, ein Arzt aus Basel. Erklärte die im Jahre 1872 in Lausen (Kt. Baselland) beobachtete Typhusepidemie in vorbildlicher Weise ab [3].

Im Jahre 1872 wurde das Dorf Lausen, das während Jahren frei von Abdominaltyphus gewesen war, von einer schweren Epidemie heimgesucht. Rund 15% der Bevölkerung erkrankten. Das Wasser des Dorfes wurde durch Abwasser aus den Furlenhöfen, wo sich ein Typhuspatient befand, kontaminiert. Die Epidemie trat explosionsartig auf. Verschont blieben nur die Bewohner von Häusern mit eigener Wasserversorgung.

Die Schlussfolgerungen HÄGLER's seien hier wörtlich wiedergegeben:

«Wasser, welches durch Dünger- und Abtrittjauche in Furlen verunreinigt war, haben die Bewohner von Lausen unbewusst schon seit vielen Jahren aus ihren öffentlich laufenden Brunnen getrunken, ohne dass je eine Typhuserkrankung Folge davon gewesen wäre. Erst nachdem jener Jauche Typhusdejectionen beigemischt worden waren, wirkte das dadurch verunreinigte Wasser plötzlich massenhaft typhuserzeugend. Zur Erzeugung des Abdominaltyphus bedarf es also eines spezifischen, von Typhuskranken entstammenden Giftes. Andere putride Stoffe und faulende organische Substanzen, so wenigstens Abtritt- und Düngerjauche, denen Typhusdejectionen nicht beigemischt sind, vermögen nicht Typhus zu erzeugen. Es drängt also diese Beobachtung aufs Neue zu der Annahme, dass Typhus nicht eine einfach miasmatische Infektionskrankheit sei, sondern vielmehr – ähnlich wie die Cholera – zu den sog. contagiösen Krankheiten gehört, contagiös in dem Sinne, dass der Ansteckungsstoff ein spezifisches, im lebenden menschlichen Organismus reproduzierbares Gift ist. Das Typhusgift verliert seine Wirkungsfähigkeit auch dann nicht oder wenigstens nicht immer, wenn es mit Wasser vermischt und mit diesem unterirdisch durch Schutthalde und Geröllschichten geschwemmt wird; es ist also die gewöhnliche Bodenfiltration keine Garantie für Desinfection des Wassers. Ich habe aber obigen Satz zu betonen müssen geglaubt, weil wohl noch allgemein der Glaube verbreitet ist, eine aus dem Berge entspringende, also durch die Bodenschichten gefilterte Quelle müsse rein sein von organischen und organisirten Infektionsstoffen.»

Seither sind von unzähligen Forschern wertvolle Beiträge zur Epidemiologie von Infektionskrankheiten geleistet worden. Viele Krankheiten, bzw. der Übertragungsmodus vieler Krankheiten konnte jedoch nicht geklärt werden, weil die Verhältnisse oft so komplex waren, dass sie durch einen noch so spitzfindigen Forscher allein nicht analysiert werden konnten. Hierzu ein Beispiel:

In den Sommermonaten wurden in Kalifornien mit einer gewissen Regelmässigkeit Ausbrüche einer Enzephalomyelitis beim Pferd beobachtet. Beim Menschen traten jeweils zur gleichen Zeit sporadische Fälle einer Gehirnentzündung auf. Es gelang, den Erreger, ein Virus, zu isolieren, aber

der Übertragungsmodus konnte nicht geklärt werden. Die Übertragung von Pferd zu Pferd durch Insekten misslang. Dem systematischen Vorgehen eines Teams von Entomologen, Epidemiologen, Veterinären und Virologen war nach umfangreichen Erhebungen Erfolg beschieden. Als Virusreservoir konnten Sperlinge und andere Vogelspecies ermittelt werden. Die Erreger wurden durch Stechmücken (*Culex tarsalis*) auf andere Tiere und den Menschen übertragen.

Bei den chronischen Krankheiten sind die Voraussetzungen für erfolgreiche epidemiologische Studien im allgemeinen noch viel ungünstiger als bei den Infektionskrankheiten. In erster Linie weil ihnen nicht eine, sondern meistens mehrere Ursachen zugrunde liegen. Zudem sind sie morbiditätsstatistisch schwer zu erfassen, da in der Regel keine Meldepflicht besteht und der Krankheitsbeginn nicht leicht festgestellt werden kann.

Als Beispiel einer chronischen Krankheit, die auf eine Hauptursache zurückzuführen ist und demzufolge auch relativ früh epidemiologisch abgeklärt werden konnte, ist der Kropf zu erwähnen:

Das lokal gehäufte Auftreten des Kropfes im Alpengebiet wurde bereits von römischen Schriftstellern beschrieben. Um 1860 stellte CHATIN die Jodmangeltheorie auf, nachdem schon Jahrzehnte zuvor der Kropf durch Jod therapeutisch angegangen worden war (COINDET). Um 1880 stellte BIRCHER eine unterschiedliche Kropfmorbidität bei Rekruten in Abhängigkeit von der Kantonszugehörigkeit fest. Bei den Rekruten aus dem Kanton Waadt war der Kropf signifikant seltener als bei denjenigen aus dem benachbarten Kanton Freiburg. Waadt bezog sein Kochsalz aus der Saline Bex und Freiburg aus der Saline Rheinfelden. Chemische Untersuchungen des Salzes ergaben, dass das Rheinfeldersalz praktisch jodfrei war, während im Salz aus Bex Jod nachgewiesen werden konnte. Die Jodmangeltheorie erhielt in der Folge erneut Auftrieb (HUNZIKER und BAYARD). Bis zur Einführung der Jodsalzprophylaxe, einer der erfolgreichsten präventivmedizinischen Massnahmen, dauerte es dennoch rund 40 Jahre.

Bei den meisten chronischen Krankheiten bestehen in bezug auf die Ätiologie noch grosse Wissenslücken, die erst geschlossen werden müssen, bevor erfolgversprechende prophylaktische Massnahmen getroffen werden können. Auch hierzu ein Beispiel.

Die ischaemischen Herzkrankheiten zeigen beim männlichen Geschlecht eine deutliche Zunahme. Als Ursachen oder Mitursachen kommen die Überernährung, die Fehlernährung (Überangebot an Neutralfetten mit gesättigten Fettsäuren), der Nikotinabusus, der «psychosoziale Stress», die körperliche Untätigkeit und andere Faktoren in Frage. Ferner wurden die Hypercholesterinaemie, die Hypertriglyzeridaemie und die Hypertonie als Risikofaktoren für Erkrankungen der Herzkranzgefässe ermittelt.

Aus der Fülle von Hypothesen, die in bezug auf die Ursachen ischaemischer Herzkrankheiten aufgestellt wurden, sei nur eine herausgegriffen. MORRIS hat um 1950 festgestellt, dass körperliche Tätigkeit einen gewissen Schutz vor ischaemischen Herzkrankheiten verleiht. Er hat Vergleiche zwischen Postangestellten und Briefträgern und zwischen Buschauffeuren und Busschaffnern angestellt. Gegen seine Hypothese wurden verschiedene Einwände erhoben. Die von MORRIS beobachteten Unterschiede wurden der Selektion zugeschrieben (nur wer gut gehen kann wird Briefträger oder Schaffner; Übergewicht und nicht körperliche Untätigkeit sind von aetiologischer Bedeutung – unter den Chauffeuren befinden sich mehr Übergewichtige etc.).

Dieses Beispiel zeigt wie komplex die Verhältnisse bei epidemiologischen Studien sein können. Würde es sich – wie beispielsweise im Experiment – nur darum handeln, einen Risikofaktor zu prüfen, so liesse sich leicht die Null-Hypothese z. B. mit Hilfe

des  $\chi^2$ -Testes prüfen. Die Frage würde lauten: Kann die Differenz der Morbidität der Fahrer und der Schaffner durch Zufall bedingt sein?

	Fahrer	Schaffner	Total
mit ischaemischer Herzkrankheit	a	c	a+c
gesund	b	d	b+d
Total	a+b	c+d	a+b+c+d

$$\chi^2 = \frac{(a d - b c)^2 (a + b + c + d)}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

MORRIS hat seine Hypothese sowohl durch retrospektive als auch durch prospektive Studien zu stützen versucht. Im ersten Fall bildeten die Erkrankten den Ausgangspunkt für anamnestische Nachforschungen über mögliche Krankheitsursachen. Im zweiten Fall wurde von einem Kollektiv gesunder Personen (Fahrer und Schaffner) ausgegangen und das Erkrankungsrisiko durch Langzeit-Beobachtung ermittelt.

Auf die Vor- und Nachteile und die Methodik des Vorgehens bei retro- und prospektiven Untersuchungen kann hier nicht näher eingegangen werden. Von den vielfältigen Problemen, die sich bei derartigen Erhebungen ergeben, sei lediglich eines herausgegriffen, nämlich die im Verlaufe von Langzeit-Beobachtungen ausscheidenden oder die Exposition verändernden Personen.

Wie kann solchen erschwerenden Umständen Rechnung getragen werden? DORN sagte dazu: «The only correct method of handling persons lost to follow up is not to have any.» Im Gegensatz zum Experiment und zum klinischen Versuch, ist bei prospektiven epidemiologischen Erhebungen der Verlust im allgemeinen so bedeutsam, dass er bei den statistischen Berechnungen zum voraus in Berücksichtigung gezogen werden muss.

Hierzu ein Beispiel:

Hat überwachte körperliche Betätigung eine Abnahme des Infarkttrisikos zur Folge [4]?

- Annahme:
1. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Personen in der Kontrollgruppe betrage 2% pro Jahr.
  2. Das Erkrankungsrisiko der Testgruppe sei um 25% geringer.
  3. Von der Kontrollgruppe treten jedes Jahr 1% zur Testgruppe über.
  4. Von der Testgruppe (Sportgruppe) gehen im 1. Jahr 20%, in den weiteren Jahren je 10% zur Kontrollgruppe über. Der Wechsel erfolgt im Durchschnitt in der Jahresmitte.
  5. Beobachtungsdauer = 5 Jahre.

Frage: Wie gross müssen die Vergleichsgruppen sein, damit der beobachtete Unterschied signifikant sein wird?

Berechnung:

- P<sub>C</sub>      Wahrscheinlichkeit, dass eine Person der Kontrollgruppe innerhalb eines Jahres erkrankt = 2%.
- P<sub>T</sub>      Wahrscheinlichkeit, dass eine Person der Testgruppe erkrankt = 1,5%.
- E.P<sub>C</sub>    Effektive Morbiditätsrate (Kontrollgruppe) in der Beobachtungszeit von L Jahren =  $1 - (1 - P_C)^L$ .
- E.P<sub>T</sub>    Effektive Morbiditätsrate (Testgruppe) in der Beobachtungszeit von L Jahren =  $1 - (1 - P_T)^L$ .

Durch Ausfälle und Gruppenwechsel wird die Differenz zwischen beiden Gruppen verringert. E.P<sub>C</sub> und E.P<sub>T</sub> müssen entsprechend revidiert werden:

$$\begin{aligned}
 R.E.P_C &= 0,01 [1 - (1 - 0,02)^{0,5} (1 - 0,015)^{4,5}] && 1. \text{ Jahr} \\
 &+ 0,01 [1 - (1 - 0,02)^{1,5} (1 - 0,015)^{3,5}] && 2. \text{ Jahr} \\
 &\text{etc.} \\
 &\underline{+ 0,95 [1 - (1 - 0,02)^5 (95\% \text{ ohne Gruppenwechsel})]} \\
 &= 0,0955
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 R.E.P_T &= 0,20 [1(1 - 0,015)^{0,5} (1 - 0,02)^{4,5}] && 1. \text{ Jahr} \\
 &+ 0,10 [1(1 - 0,015)^{1,5} (1 - 0,02)^{3,5}] && 2. \text{ Jahr} \\
 &+ 0,10 [1(1 - 0,015)^{2,5} (1 - 0,02)^{2,5}] && 3. \text{ Jahr} \\
 &\text{etc.} \\
 &\underline{+ 0,40 [1(1 - 0,015)^5 (40\% \text{ ohne Gruppenwechsel innert 5 Jahren})]} \\
 &= 0,0807
 \end{aligned}$$

Mit Hilfe der Formel und der Tabellen von PATNAIK [5] lässt sich der Wert für n errechnen. Er beträgt 7969. Das heisst mit anderen Worten, dass sich rund 8000 Personen zu Beginn der Studie in jeder Gruppe befinden müssten, damit sich bei einem Morbiditätsunterschied von 25 % ein signifikanter Unterschied ergeben würde!

Das letzte Beispiel zeigt, wie wertvoll mathematisch-statische Überlegungen bereits bei der Planung einer Erhebung sein können. Neben der Grösse des zu beobachtenden Kollektivs sind jedoch noch viele weitere Faktoren zu berücksichtigen, um Fehlschlüsse oder Misserfolge bei Erhebungen zu vermeiden. Besonders zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang: die klare Fragestellung, die Spezifität der zu beantwortenden Fragen und die Vollständigkeit der Antworten (die Statistik kann keine fehlenden Daten ersetzen). Bei Stichprobenerhebungen ist vor allem auf Fehlermöglichkeiten bei der Auswahl zu achten. Ferner sollen wenn immer möglich objektivierbare Kriterien (Temperatur, Körpergewicht, Vitalkapazität) beurteilt werden. Blinde Auswertung z. B. von Röntgenbildern, EKG.s und anderen Befunden ermöglicht die weitgehende Ausschaltung von «observer errors» und trägt somit zur Vermeidung von Fehlschlüssen bei.

### Zusammenfassung

Die Epidemiologie, ursprünglich auf das Studium der Ausbreitung übertragbarer Krankheiten beschränkt, wird heute als Lehre und Wissenschaft betrachtet, die sich mit der Häufigkeit und den Ursachen von Gesundheitsstörungen in einer Bevölkerung befasst.

Zur Ermittlung von Krankheitsursachen, besonders bei den polyätiologisch bedingten chronischen Krankheiten, dienen retrospektive und prospektive Untersuchungen. Den statistischen Verfahren bei der Planung und Auswertung von Erhebungen kommt immer grössere Bedeutung zu. Bei Langzeitbeobachtungen von Test- und Kontrollgruppen muss besonders den Ausfällen und dem Gruppenwechsel Rechnung getragen werden. Anhand eines Beispiels wird gezeigt, wie die Gruppengrösse einer longitudinalen Studie berechnet werden kann.

### Literatur

1. Reglement für die eidg. Medizinalprüfungen (22. 12. 1964).
2. Epidemiologic Methods. MACMAHON, B., PUGH, TH. F. and IPSEN, J. Little, Brown and Company, Boston 1960.
3. Beitrag zur Entstehungsgeschichte des Typhus und zur Trinkwasserlehre. HÄGLER, A. Basel 1872.
4. The determination of sample size in treatment-control comparisons for chronic disease studies in which drop-out or non-adherence is a problem. SCHORK, M. A. and REMINGTON, R. D. J. *chron. Dis.* 20, 233–239 (1967).
5. The power function of the test for the difference between two proportions in a  $2 \times 2$  table. PATNAIK, P. B. *Biometrika* 35, 157–175 (1948).