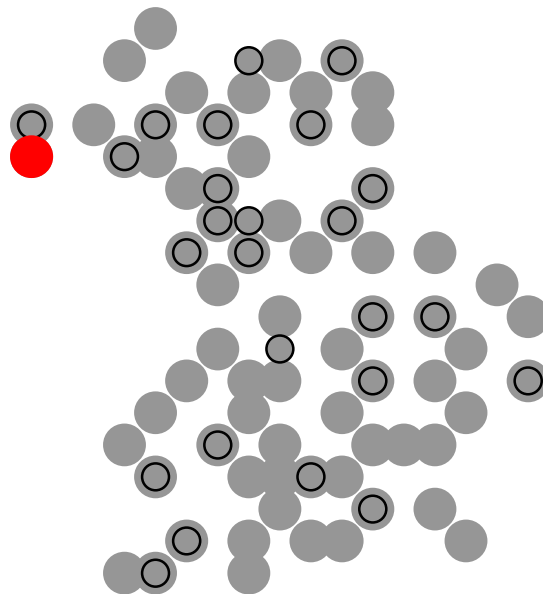




Cluster

**Die epidemiologische Bewertung
räumlicher und zeitlicher Häufungen**

Fachinformation Gesundheit



Herausgeber:

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Enggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

www.lgl.bayern.de

E-Mail: pressestelle@lgl.bayern.de

Die Fachinformationen Gesundheit dienen der allgemeinen Information und im Besonderen der Fachinformation der bayerischen Behörden für Gesundheit, Veterinärwesen, Ernährung und Verbraucherschutz. Es wird darauf hingewiesen, dass nur der aktuelle Sachstand bei Erstellung berücksichtigt werden kann. Veränderungen der Bewertung können sich aus Veränderungen des Erkenntnisstandes ergeben. Der vorliegende Beitrag wurde in wissenschaftlicher Kooperation mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München erstellt. Wir bedanken uns insbesondere bei Prof. Dieter Hölzel und Priv.-Doz. Rolf Weitkunat sowie Priv.-Doz. Bernhard Liebl vom Bayerischen Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz.

Autoren:

Priv.-Doz. Dr. med. Manfred Wildner, MPH
Annette Heißenhuber, MPH
Dr. rer. physiol. Gabriele Bolte, MPH

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Landesinstitut für Gesundheit und Ernährung
Veterinärstraße 2
D-85764 Oberschleißheim

Tel. ++49-(0)89-31560-402
Fax ++49-(0)89-31560-404
E-Mail manfred.wildner@lgl.bayern.de

Stand:

7. April 2004

Diese Druckschrift wird kostenlos im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Staatsregierung herausgegeben. Sie darf weder von den Parteien noch von Wahlwerbern oder Wahlhelfern im Zeitraum von fünf Monaten vor einer Wahl zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Landtags-, Bundestags-, Kommunal- und Europawahlen. Missbräuchlich ist während dieser Zeit insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen, an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken und Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zweck der Wahlwerbung. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Druckschrift nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Staatsregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Druckschrift zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden. Bei publizistischer Verwertung – auch von Teilen – Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars erbeten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Broschüre wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Broschüre wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden.

Cluster

**Die epidemiologische Bewertung
räumlicher und zeitlicher Häufungen**

Methodik und Fallbeispiele

Fachinformation Gesundheit

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Evaluationsstrategien	5
Fallbeispiel I: Leukämiefälle in der Region	8
Epidemiologische Bewertung	9
<i>Hintergrund von epidemiologischen Cluster-Analysen</i>	9
<i>Statistische Bewertung von Clustern</i>	11
<i>Evaluation der Evidenz des Fallbeispiels I</i>	15
Fallbeispiel II: Die Sendeanlage auf der Burg	20
<i>Evaluation der Evidenz zum Fallbeispiels II</i>	20
Fallbeispiel III: Häufung von HUS-Fällen in Bayern	23
<i>Evaluation der Evidenz zum Fallbeispiels III</i>	25
Schlussfolgerungen	26
Literatur	28
Anhang	30
<i>A-1: Weiterführende Literatur zu statistischen Methoden</i>	30
Temporal clustering	30
Spatial clustering	30
Spatial and temporal clustering	30
Weiterführende Literatur	30
<i>A-2: Arbeitsblatt standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR)</i>	33

Einleitung

Ein Cluster ist definiert als eine größer-als-erwartete Zahl von Fällen, welche in einer Personengruppe in einem geographischen Areal über einen bestimmten Zeitraum auftreten. (<http://www.cdc.gov/nceh/clusters/default.htm>, 8.2.2003).

Wahrgenommene oder vermutete räumliche und zeitliche Häufungen von Erkrankungen und Todesfällen – so genannte Cluster – verursachen häufig in Zusammenhang mit Umweltrisiken Besorgnis in der Bevölkerung. Beispiele solcher sensibler Häufungen sind kindliche Leukämiefälle in der Nähe von militärischen Einrichtungen, Krebserkrankungen des zentralen Nervensystems in der Nähe von Sendeanlagen oder auch gehäuft auftretende Atemwegserkrankungen in der Nähe von Industriebetrieben. In diesem Zusammenhang werden zuverlässige Bewertungen der Risiken vom Öffentlichen Gesundheitsdienst verlangt. Zuverlässige Bewertungen setzen eine verlässliche methodische Grundlage voraus. Diese Methodik betrifft zum einen die umweltmedizinische Bewertung, zum anderen die epidemiologisch-statistische Analyse. Die umweltmedizinische Bewertung ist nicht Gegenstand des vorliegenden Technischen Berichtes, der seinen Schwerpunkt auf die epidemiologisch-statistische Methodik bei der Bewertung von räumlichen und zeitlichen Häufungen legt.

Auch wenn ständige Weiterentwicklungen im Bereich Epidemiologie und Statistik zu beobachten sind, dürften die aufgezeigten Grundlagen langfristige Richtigkeit behalten. Zur besseren Verständlichkeit der Thematik werden die methodischen Ausführungen an Hand von Fallbeispielen vorgenommen.

Evaluationsstrategien

Häufungen von Krankheiten können durch Lebensstile (Verhalten), durch die Lebensumwelt (Verhältnisse), durch die Wechselwirkungen mit der vorgegebenen genetischen Ausstattung und durch die Qualität der medizinischen Versorgung beeinflusst werden. *Cluster-Management ist grundsätzlich Krisenmanagement* und umfasst die Schritte *Risikoerfassung, Risikobewertung, Risikokommunikation* und gegebenenfalls *Risikoabwehr*.

Bei Verdacht auf Krankheitshäufungen, welche in Bezug zu einer Umweltexposition gesetzt werden, sollte die umweltbezogene Bewertung der Gefährdung zeitnah zur Meldung erfolgen. Dies ermöglicht eine schnellstmögliche Abwehr einer Gefährdung, unabhängig vom Ergebnis der oft langwierigen epidemiologischen Untersuchung. Ein Fließdiagramm zur Risikoerfassung und -bewertung ist in Abbildung 1 gegeben.

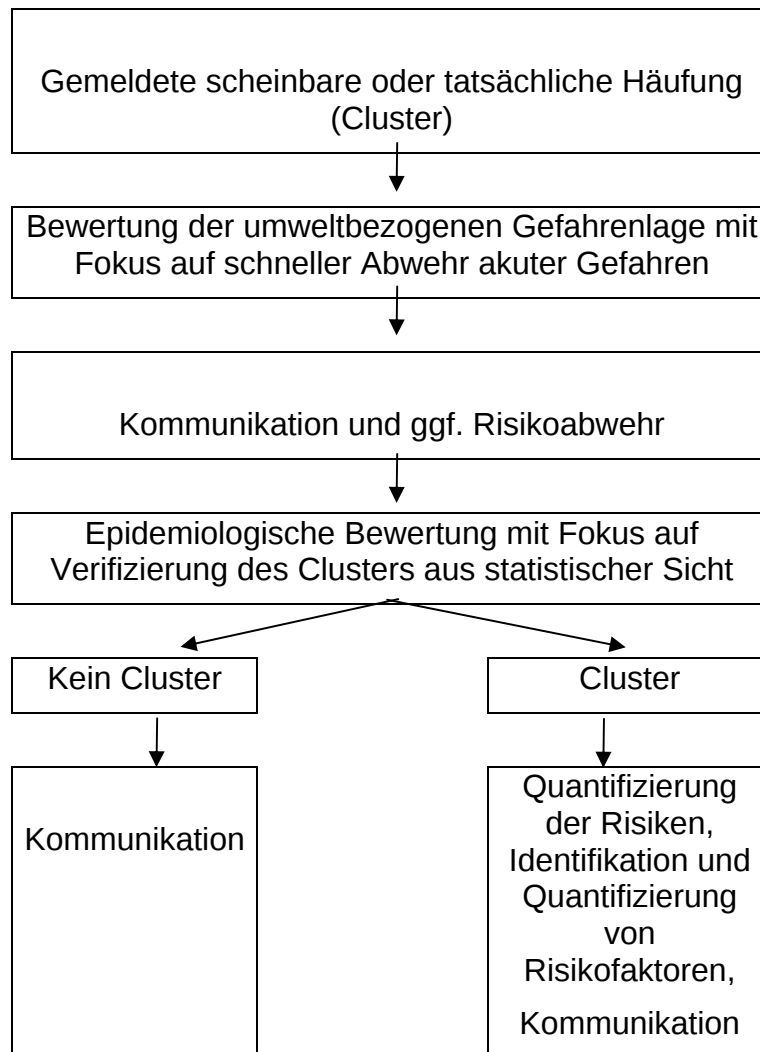


Abbildung 1: Risikoerfassung und -bewertung. Die Bewertung der umweltbezogenen Gefahrenlage sollte zeitnah zur Meldung erfolgen. Die epidemiologische Bewertung und Risikoanalyse schließt sich daran an.

Die epidemiologische Risikoerfassung und -bewertung lässt sich in drei Phasen einteilen. In der Phase I steht die genauere Feststellung der Erkrankungshäufigkeit (Inzidenz, Prävalenz) sowie ihrer Schwere im Vordergrund. In der Phase II werden weitere objektive Parameter festgestellt, unter anderem auch Risikofaktoren. Die Phase III stellt eine Wiederholung der Phase I mit zeitlichem Abstand dar und beobachtet evtl. zeitliche Veränderungen. Dies kann auch fortlaufend im Rahmen einer Surveillance-Maßnahme geschehen und beinhaltet statistische Methoden.

Die Risikokommunikation bezieht sich in erster Linie auf die Information von Stellen, die über die Handlungspflicht und Maßnahmen entscheiden, auf die Information von

Handlungspflichtigen und auf die Information von Betroffenen. Die Risikoabwehr beinhaltet die Erarbeitung von Empfehlungen und ihre Umsetzung sowie eine eventuell begleitende Beratung und Nachsorge. Gefordert sind Expertise, Glaubwürdigkeit und Empathie.

Fallbeispiel I: Leukämiefälle in der Region

In einer Region, die durch der Landesverteidigung dienende Aktivitäten besonders gefährdet erscheint, sowie in zwei benachbarten Regionen werden Häufungen kindlicher Leukämien vermutet. Zur weiteren Abklärung dieses Verdachts wird eine Stellungnahme des Deutschen Kinderkrebsregisters beigezogen.

Von 1985 bis 1994 waren demnach in der bezeichneten Region zehn Kinder an Leukämie erkrankt, 6,3 Erkrankungen waren aus den deutschen Durchschnittswerten erwartet worden. Die SIR ist das Verhältnis zwischen den beobachteten und den erwarteten Fällen. Die SIR berechnet sich im vorliegenden Fall also als $10,0/6,3 = 1,59$. Dieser Wert sagt aus, dass um die Hälfte mehr Fälle als erwartet beobachtet worden sind.

Die Untersuchung durch das Kinderkrebsregister wurde dann für einen anderen 10-Jahres-Zeitraum noch einmal wiederholt. In den Jahren 1992 bis 2001 waren 13 Kinder an Leukämie erkrankt, 6,6 Erkrankungen waren erwartet worden. Die SIR berechnet sich als $13,0/6,6 = 1,97$. Diese SIR von 1,97 hat einen 95 %-Vertrauensbereich von 1,05 bis 3,37. Das bedeutet, dass auch bei Berücksichtigung von Zufallsschwankungen der untere Grenzwert der SIR immer noch größer als 1,0 ist. Ein Wert von SIR von 1,0 oder kleiner hätte bedeutet, dass die beobachteten Fallzahlen entweder so groß wie erwartet sind ($SIR = 1,0$) oder sogar niedriger sind als erwartet ($SIR < 1,0$).

Bei einer näheren Betrachtung der zeitlichen Verteilung der beobachteten Fälle zeigt sich, dass diese erhöhte SIR im Wesentlichen durch acht Erkrankungsfälle in den Jahren 1993 bis 1995 verursacht wurde. Seither sind maximal zwei Kinder pro Jahr erkrankt. Bei einer näheren Betrachtung der regionalen Verteilung zeigt sich, dass sich acht der 13 Erkrankungsfälle in vier Gemeinden ereigneten. Im Nachhinein wurde für zwei dieser Gemeinden eine statistisch signifikant vom Erwartungswert abweichende Rate berechnet.

Im weiteren Verlauf wurden auch die benachbarten Regionen näher untersucht. In der südlich angrenzenden Region stehen zwölf aufgetretene Fälle einem erwarteten Wert von 8,6 Fällen (also etwa neun Erkrankungsfällen) gegenüber. Die SIR berechnet sich wiederum als $12/8,6 = 1,4$. Diese vordergründig erhöhte $SIR = 1,4$ hat bei einer statistischen Bewertung einen 95 %-Vertrauensbereich von 0,7 bis 2,4. Dies bedeutet, dass unter Berücksichtigung von möglichen zufälligen Schwankungen die beobachteten zwölf Fälle auch eine zufällige Häufung sein kann. In der wiederum noch weiter südlich gelegenen Region erkrankten zehn Kinder bei einem Erwartungswert von 9,2 ($SIR = 1,09$ mit einem 95 %-Vertrauensbereich von 0,5 bis 2,0).

Eine statistische Auswertung aller kindlichen Krebsfälle, also nicht nur auf Leukämiefälle bezogen, ergab weniger Erkrankungsfälle als erwartet in den beiden letztgenannten Regionen sowie eine nicht signifikante Erhöhung in der hauptsächlich betroffenen Region ($SIR = 1,16$ mit einem 95 %-Vertrauensbereich von 0,7 bis 1,7). Die Erhöhung ist durch die beschriebenen Leukämiefälle bedingt. Im Jahr 2002 waren in jeder der drei Regionen zwei Leukämiefälle neu aufgetreten. Mit diesen neuen Zahlen wurde der 10-Jahres-Zeitraum um ein Jahr verschoben, die drei Regionen zusammengefasst und noch einmal Berechnungen durchgeführt. Von 1993 bis 2002 waren in diesen drei Regionen insgesamt 38 Kinder an Leukämie erkrankt, der Erwartungswert war 24,1 Erkrankungsfälle. Die zugehörige SIR von 1,58 war statistisch signifikant erhöht (95 %-Vertrauensbereich 1,1 bis 2,2). Es wurde auf Grund dieser Auswertungen eine Sensibilisierung der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt.

Epidemiologische Bewertung

Hintergrund von epidemiologischen Cluster-Analysen

Eine Fallhäufung wird in der Epidemiologie als Cluster bezeichnet. Unter Cluster wird in der allgemeinen Formulierung das *gemeinsame Auftreten von mehr als einem Fall bzw. von mehr Fällen als erwartet* verstanden. Die *Gemeinsamkeit des Auftretens* kann auf verschiedene Weisen bestimmt sein: geographisch über den Ort, über Beruf und Arbeitsumfeld, zeitlich über Tageszeit, Wochentag, Jahreszeit oder Kalenderjahr, über das Alter der Erkrankten, über die ethnische Zugehörigkeit, über Ernährungsgewohnheiten oder andere Gemeinsamkeiten in der Umwelt oder der genetischen Ausstattung (Rothman 1990).

Wichtig ist die Feststellung, dass auch Menschen in Clustern leben und sich in Clustern bewegen: in ihren Wohnungen, in Städten und Gemeinden, in Schulen, am Arbeitsplatz, in gastronomischen Einrichtungen, auf Verkehrswegen und im Freizeitverhalten. Dies macht es notwendig, Häufungen von Fällen mit der jeweiligen Bezugsbevölkerung ins Verhältnis zu setzen, was üblicherweise durch die Berechnung von *Raten* geschieht: die Angabe der Neuerkrankungsrate bezogen auf die Personen in einem Beobachtungszeitraum („Personenzeit“, Rothman und Greenland 1998).

Generell werden *räumliche Häufungen* (spatial cluster), *zeitliche Häufungen* (temporal cluster) und Häufungen an einem bestimmten Ort zu einer begrenzten Zeit (*Raum-Zeit-Kompartiment*, space-time-cluster) unterschieden. Typische Beispiele einer räumlichen Häufung sind Endemien (z.B. Malaria), einer rein zeitlichen Häufung Pandemien (z.B.

Grippe) und eines space-time-clusters Epidemien (z.B. EHEC-Infektionen in Bayern mit Häufung im Sommer, örtlich und zeitlich begrenzte Meningokokkeninfektionen oder auch Lawinenopfer in den Wintermonaten).

Alle Krankheiten haben Ursachen. Zumeist sind die Ursachen komplex, wie bei der Tuberkulose oder vielen Krebserkrankungen, welche ein Zusammenspiel von spezifischem Erreger und anderen Faktoren voraussetzt, die eine Abwehrschwäche des Organismus bedingen. Da die verschiedenen Teilursachen häufig zufällig in der Bevölkerung und der Umwelt verteilt sind, kann es zu zeitlich befristeten zufälligen Häufungen kommen. Solche *zufälligen Cluster* sind von *systematischen Clustern* zu unterscheiden. Letztere sind durch eine *gemeinsame und persistierende Verursachung* gekennzeichnet, welche sich auf einen oder einige wenige Faktoren zurückführen lässt. Sie können Folge *bekannter Ursachen* sein oder durch eine *unbekannte Ursache* hervorgerufen werden. Cluster können auch auf einem *Fehler* bei der Berechnung des Erwartungswertes (Nicht-Berücksichtigen eines bekannten Risikofaktors in der Bezugsbevölkerung) oder auf *unterschiedlichen Falldefinitionen* bei den Indexerkrankungen und den Erwartungswerten beruhen.

(http://www.cdc.gov/nceh/clusters/about_clusters.htm, 8.2.2003)

In der Vergangenheit haben über das *Krankheitsbild definierte Cluster* zur Entdeckung wichtiger Schadstoffe geführt, wie im Falle des Diethylstilbestrol (Häufungen von Vaginalkrebs, Herbst 1971), des Vinylchlorid (Häufungen von Leberkrebs, Creech und Johnson 1974) oder des Toxic Shock Syndromes bei Benutzung bestimmter Tampons (Shands et al. 1980). Weitere Beispiele betreffen die Legionärskrankheit, AIDS, die Thalidomid-Fehlbildungen oder die Minimata-Krankheit. *Neue ätiologische Erkenntnisse* im Zusammenhang mit räumlichen Clustern sind bisher nur für den im Boden vorkommenden Stoff Erionit im Zusammenhang mit Mesotheliomen in dem türkischen Dorf Karain berichtet worden (Baris 1978, Neutra 1990). Schulte et al. (1987) berichten, dass bei 61 konsekutiven Krebs-Cluster-Studien des US-amerikanischen National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) nur 16 Cluster als solche bestätigt wurden, nur vier Cluster mehr als zehn Fälle betrafen und keine der Studien wesentliche Erkenntnisse erbrachte. In gleicher Weise berichten die CDC eine Fallserie von 108 ergebnislosen Cluster-Studien über einen Zeitraum von 22 Jahren (Caldwell 1990).

Ursachen für die unter dem Gesichtspunkt wissenschaftlichen Erkenntnisgewinnes meist unergiebigsten Studien sind zu wenig Fälle, heterogene Falldefinitionen, willkürliche Definitionen der Raum-Zeit-Grenzen, heterogene Expositionsmessungen und Verzerrungen auf Grund von Medienberichten (Informationsbias). Die notwendige Unterscheidung

zwischen Individual-Exposition (z.B. individuelle Nahrungsmittelvorlieben), Meso- (z.B. regionale Essgewohnheiten) und Makrolevel-Exposition (z.B. großräumige Expositionen der Umwelt) bedingt jeweils unterschiedliche Studiendesigns. Methodische Probleme ergeben sich auch aus dem Zeitintervall zwischen Exposition und ersten Krankheitssymptomen, welches sich aus der Induktionszeit (Zeit bis zur ersten krankhaften Veränderung) und der Latenzzeit (Zeit bis zum Auftreten erster klinischer Symptome) zusammensetzt. Sie kann insbesondere bei Krebsfällen zehn Jahre und länger betragen und beeinträchtigt häufig die Gültigkeit (Validität) der Expositionsbestimmung.

Statistische Bewertung von Clustern

Für die Analyse kleinräumiger Unterschiede wird als Standardverfahren die Berechnung des standardisierten Inzidenzverhältnisses (standardized incidence ratio, SIR) empfohlen (Breslow und Day 1987, siehe auch Tabelle 1). Dieses für die Krebsepidemiologie entwickelte Verfahren setzt die beobachtete Erkrankungsrate in der Bezugsbevölkerung, z.B. Leukämiefälle bei unter 15jährigen Kindern, zu der durchschnittlich erwarteten Rate ins Verhältnis (indirekte Standardisierung). Dieses Ratenverhältnis wird mit einem Vertrauensbereich versehen, welches die möglichen Auswirkungen von Zufallsschwankungen abbilden soll. Dafür werden die Poisson-Vertrauensbereiche bezogen auf die beobachtete Fallzahl verwendet. Ein Vertrauensbereich ist der Wertebereich, innerhalb dessen ein wahrer Wert mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit liegt (Haisch et al. 1999).

Diese Vertrauensbereiche können jedoch bei hypothesenfreier Verwendung leicht ad absurdum geführt werden. Neutra (1990) führt unter statistischen Gesichtspunkten aus, dass bei etwa 80 bekannten Krebsarten in einem geographischen oder zeitlichem Raum genügender Größe die üblichen 95 % bzw. 99 %-Vertrauensbereiche *ungenügend* sind, um zufällige Cluster auszuschließen: die Wahrscheinlichkeit, keine statistische Häufung zu sehen, liegt bei der Verwendung von 99 %-Vertrauensbereichen bei etwas unter 50 % $((0,99)^{80} = 44,8 \%)$ und bei Verwendung von 95 %-Vertrauensbereichen nur bei etwa 2 % $((0,95)^{80} = 1,7 \%)$. Anders ausgedrückt ist zu erwarten, dass bei Verwendung des 95 %-Vertrauensbereiches bezogen auf Bayern für eine bestimmte Erkrankung, z.B. kindliche Leukämiefälle, fünf Prozent der bayerischen Landkreise und kreisfreien Städte (vier bis fünf Kreise) oder auch fünf Prozent der bayerischen Gemeinden (etwa 100 Gemeinden) vordergründig statistisch auffällig sind. Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass die zufällig erhöhten Werte in einem anderen Zeitraum nicht mehr beobachtet werden (regression to the mean). Bender et al. (1990) sprechen daher von „*Krankheit als einem*

biologischen, nicht einem statistischen Geschehen“, auf unerwartete Häufungen, die erwartungsgemäß auftreten, sollte auf verantwortliche Weise reagiert werden.

Abhilfe bei der Beurteilung einer einzelnen Region kann nur mit einer stringenten Trennung zwischen der Phase der *Hypothesengenerierung* und der *Hypothesenprüfung* geschaffen werden. Konkret bedeutet dies, dass bei einem hypothesenfreien Screening auffällige Regionen, z.B. hinsichtlich einer erhöhten kindlichen Leukämierate, in einem unabhängigen zweiten Schritt geprüft werden sollten. Bei Verwendung der SIR und der zugehörigen Poisson- Vertrauensbereiche ist folgendes Vorgehen für die Hypothesenprüfung möglich:

1. Verifizierung der regional aufgetretenen Fälle (einheitliche Falldefinition)
2. Verifizierung der Falldefinition des Erwartungswertes aus der Vergleichspopulation
3. Prüfung, ob in der regionalen Bezugspopulation bekannte Risikofaktoren vorliegen, welche eine Risikoerhöhung zwanglos erklären
4. Definition von Raum-Zeit-Kompartimenten, in welchen der Erwartungswert mindestens ein Fall ist
5. Bestimmung der zugehörigen Vertrauensbereiche (siehe Tabelle 1)
6. Zeitliche Verankerung des Beginns der Beobachtungszeit an einem von den akuten Ereignissen unabhängigen Datum
7. Retrospektive (zurückschauende) und prospektive (in die Zukunft gerichtete) Surveillance der so bestimmten auf einander folgenden nicht-überlappenden (disjunkten) Zeiträume

Bei der Bewertung der Ergebnisse der Surveillance können verschiedene Verfahren, welche aus der Qualitätskontrolle stammen, zum Einsatz kommen. Besondere Bedeutung haben sogenannte „out-of-control“-Signale (Shewart 1937, Ryan 1989). Dafür wird eine Kontrollkarte mit dem erwarteten Mittelwert gezeichnet. Die beobachteten Raten aus konsekutiven Beobachtungszeiträumen werden als Punkte mit ihren zugehörigen 95 %- bzw. 99 %-Vertrauensbereichen in dieser Kontrollkarte eingetragen. Handlungsbedarf liegt vor, wenn für die Zeiträume der Hypothesenprüfung mindestens eine der folgenden Beobachtungen gemacht wird:

1. Ein Beobachtungspunkt liegt außerhalb des 99 %-Vertrauensbereiches („one point out“)
2. Neun konsekutive Punkte liegen auf einer Seite des Mittelwertes („run of 9“)
3. Zwei von drei konsekutiven Punkten liegen außerhalb des 95 %-Vertrauensbereiches („2 of 3 run“).

Tabelle 1: Faktoren zur Berechnung der Vertrauensbereiche von Raten (Poisson-Verteilung). Die beobachteten Fälle werden mit den jeweiligen Faktoren multipliziert, um die Grenzen des jeweiligen Vertrauensbereiches zu erhalten (Breslow und Day 1987, logarithmische Interpolation der nicht ausgewiesenen Werte [eigene Berechnungen])

Beobachtete Fälle	95 % UG	95 % OG	99 % UG	99 % OG
1	0,025	5,57	0,005	7,43
2	0,121	3,61	0,052	4,63
3	0,206	2,92	0,113	3,65
4	0,272	2,56	0,168	3,14
5	0,324	2,33	0,216	2,83
6	0,367	2,18	0,257	2,61
7	0,401	2,06	0,290	2,44
8	0,431	1,97	0,320	2,32
9	0,458	1,90	0,349	2,22
10	0,480	1,84	0,372	2,14
11	0,499	1,79	0,392	2,07
12	0,517	1,75	0,412	2,01
13	0,532	1,71	0,429	1,95
14	0,546	1,68	0,444	1,91
15	0,560	1,65	0,46	1,87
16	0,572	1,62	0,473	1,83
17	0,583	1,60	0,486	1,81
18	0,593	1,58	0,497	1,78
19	0,602	1,56	0,508	1,76
20	0,611	1,54	0,518	1,73
25	0,647	1,47	0,56	1,64
50	0,742	1,31	0,673	1,42

Eine unkonventionelle Alternative bieten sequenzanalytische Verfahren (Bross 1952). Einschränkend ist zu sagen, dass die Anwendung die Unabhängigkeit der Beobachtungspaare voraussetzt. Diese Voraussetzung ist bei Anwendung auf räumliche und zeitliche Häufungen mit Messwiederholungen bei kritischer Prüfung häufig verletzt, weshalb die folgenden Ausführungen im Sinne einer Visualisierung und groben Orientierung zu sehen sind. Weiterführende spezielle statistische Verfahren sind im Anhang gegeben. Bei einer orientierenden Anwendung der Sequenzialanalyse kann für nicht-überlappende Zeitintervalle ein Beobachtungspaar „A-B“, z.B. „Region-Bundesdurchschnitt“ gebildet werden. Das

Ergebnis dieses Vergleichs wird für jeden Beobachtungszeitraum als „höher“ oder „niedriger“ bestimmt und dementsprechend in einem graphischen Schema eingetragen (Abbildung 2). Nach einer begrenzten Anzahl von Beobachtungen kann eine Aussage getroffen werden, einschließlich der Möglichkeit, dass kein wesentlicher Unterschied festzustellen ist. Vorteil dieses Verfahrens ist die einfache Handhabbarkeit.

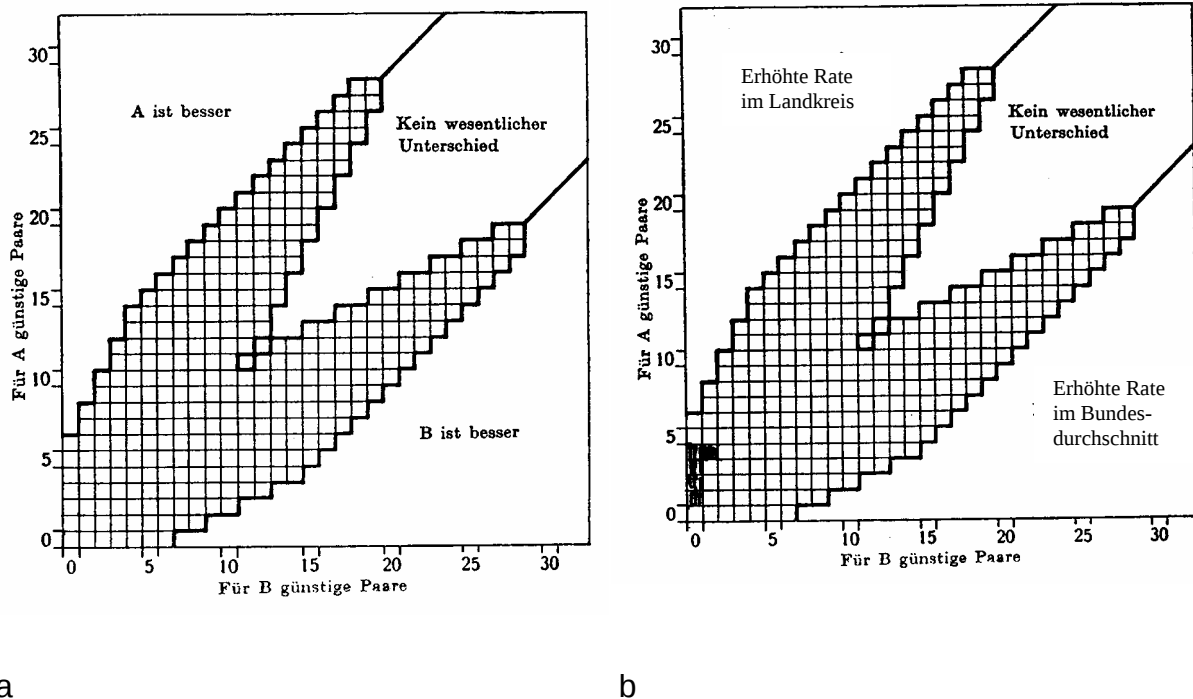


Abbildung 2: Graphisches Schema für die Sequenzanalyse. Die in b eingezeichneten Markierungen entsprechen den 5 Beobachtungszeiträumen aus Abbildung 4.

Es wird deutlich, dass auf Grund der vorliegenden Evidenz für das geschilderte Fallbeispiel aus der Sequenzialanalyse kein abschließendes Urteil möglich ist. Auch bei Vorliegen weiterreichender Beobachtungsdaten ist anzumerken, dass die gezeigte Abbildung der Sequenzialanalyse noch immer Zufallseinflüssen unterliegen kann. Wenn tatsächlich kein Unterschied besteht, wird dies in 80 % der Fälle deutlich, in jeweils 10 % der Fälle wird irrigerweise eine erhöhte oder erniedrigte Rate angenommen. Wenn tatsächlich ein Unterschied besteht, steigt die Wahrscheinlichkeit, ihn mit Hilfe der Sequenzialanalyse zu entdecken, mit der Größe dieses Unterschiedes.

Die Schwierigkeiten bei der Evaluation kleiner Risikoerhöhungen sind bekannt: ähnlich wie kleine Strukturen nur unter hochauflösenden Mikroskopen erkennbar sind, können auch kleine, real existierende Risikoerhöhungen nur mit großen Studien mit entsprechender Fallzahl statistisch gesichert werden. Auch wenn verschiedene fortgeschrittene statistische

Verfahren unter anderem für räumliche Cluster mehrerer Regionen entwickelt wurden (siehe Anhang), gelten diese grundsätzlichen Überlegungen unverändert. Kleine Risikoerhöhungen lassen sich nur über längere Zeiträume (Sequenzialanalyse) oder bei bekannter Exposition mit Hilfe von großen Studien (Megatrials oder Metaanalysen) statistisch signifikant nachweisen.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit zu räumlich-geographischen Analysen mit topographischer Darstellung. Die einfachste Form ist die Markierung der Fälle auf einer Landkarte. Hier ist die Nenner-Problematik zu berücksichtigen, dass heißt die jeweilige Bevölkerungsdichte, welche naturgemäß schwankt und dadurch Fall-Cluster hervorruft: eine dicht besiedelte Stadt wird auf begrenztem Raum mehr Fälle verzeichnen als eine dünn besiedelte ländliche Region. Darüber hinaus können komplexe räumliche Bezüge hergestellt und analysiert werden, dazu wird auf die weiterführende Literatur im Anhang verwiesen.

Evaluation der Evidenz des Fallbeispiels I

Im vorliegenden Fall steht die Vermutung einer *räumlichen Häufung* (drei benachbarte Regionen mit anhaltend erhöhten Raten) und der Verdacht auf eine *zeitliche Häufung* in der fraglichen Region im Vordergrund. Grund der Besorgnis ist ein *systematisch* erhöhtes gesundheitliches Risiko hinsichtlich kindlicher Leukämiefälle. Aufgabe des Gesundheitsschutzes ist zum einen die Abklärung, ob ein solches *systematisch und anhaltend erhöhtes Risiko* tatsächlich vorliegt, zum anderen die Klärung der Ursachen. Während der erste Teil dieser Aufgabe in den Bereich der deskriptiven Epidemiologie fällt, gehört der zweite Teil in den Bereich der analytischen Epidemiologie.

Zur Abklärung dieses Verdachts eines systematisch erhöhten Risikos wird eine Stellungnahme des Deutschen Kinderkrebsregisters beizugezogen. Im Deutschen Kinderkrebsregister werden seit 1980 systematisch alle bösartigen Erkrankungen sowie auch gutartige Hirntumore bei Kindern erfasst, sofern die Erkrankung vor dem 15. Lebensjahr aufgetreten ist. Die Vollständigkeit der Erfassung wird auf 95 % geschätzt. Für kleinräumige Analysen wird vom Kinderkrebsregister grundsätzlich ein 10-Jahres-Zeitraum gewählt, um der Instabilität von epidemiologischen Schätzungen auf Grund der relativen Seltenheit dieser Erkrankungen zu begegnen. Damit kann für jeden der 440 bundesdeutschen Landkreise bzw. 328 westdeutschen Landkreise (Bayern: 71 Landkreise sowie 25 kreisfreie Städte) mindestens ein Erkrankungsfall im Jahr erwartet werden, was Grundlage für kleinräumige Analysen ist.

Nach den allgemeinen Auswertungen des Kinderkrebsregisters wurden deutschlandweit nicht mehr auffällige Landkreise beobachtet als aufgrund der Zufallsschwankungen zu erwarten gewesen wäre (siehe auch <http://www.kinderkrebsregister.de>). Das schließt nicht aus, dass einzelne Regionen oder Gemeinden – es gibt ca. 13.400 Gemeinden in Deutschland und 2056 Gemeinden in Bayern – vergleichsweise hohe Raten aufweisen können. Zum statistischen Vergleich mit dem deutschen Durchschnittswert wird die beobachtete Fallzahl in der ausgewählten Region zur Bevölkerungszahl der unter 15jährigen Einwohner in Beziehung gesetzt. Diese regionale Neuerkrankungsrate wird mit der erwarteten Rate verglichen (standardisiertes Inzidenzverhältnis zum deutschen Durchschnittswert, SIR).

Bei einer statistischen Betrachtungsweise kommt man nicht umhin, die Rechenergebnisse mit Bescheidenheit zu betrachten. Es ist nicht möglich, aus kleinen Bevölkerungen letztgültige Aussagen mit großer Genauigkeit zu treffen. Zufällige Anhäufungen von Krankheitsfällen sind immer möglich, genauso wie es umgekehrt möglich ist, dass Menschen von Krankheiten zufällig verschont bleiben. Landläufig spricht man von „Glück“ und „Unglück“, ohne eine Regel daraus ableiten zu wollen. Lassen sich nun „Glück“ oder „Unglück“ von tatsächlich vermindertem oder erhöhtem Risiko unterscheiden? Statistische Analysen befassen sich mit genau diesen Fragestellungen und geben wichtige Hinweise darauf, ob eine Häufung von Krankheiten tatsächlich ein erhöhtes Risiko darstellt. Die methodischen Werkzeuge für diese Bewertung sind statistische Tests und die Berechnung von sogenannten Vertrauensbereichen. Die Beschreibung von statistischen Testtheorien sprengt den Rahmen der vorliegenden Einführung. Hilfreich ist aber ein Verständnis von Vertrauensbereichen. Diese sollen am folgenden Beispiel noch näher erklärt werden.

Von 1985 bis 1994 waren in der bezeichneten Region zehn Kinder an Leukämie erkrankt. Die SIR ist das Verhältnis zwischen den beobachteten und den erwarteten Fällen. Die SIR berechnet sich im vorliegenden Fall als $10,0/6,3 = 1,59$. Was wäre aber gewesen, wenn nicht zehn Kinder an Leukämie erkrankt wären, sondern nur sieben oder nur sechs Kinder? Wäre eine solche Schwankung nicht denkbar? Wir beobachten im täglichen Leben ständig Schwankungen und viele Beobachtungen unterscheiden sich von Jahr zu Jahr. Beispiele sind die Anzahl an Sonnentagen im Jahr, Flugzeugabstürze und eben auch Krankheitsfälle. Wenn diese Schwankungen aus dem zufälligen Zusammentreffen voneinander unabhängiger unglücklicher oder glücklicher Umstände entstehen, spricht man von Zufallsschwankungen. Das *Ausmaß* solcher Zufallsschwankungen lässt sich mit statistischen Modellen sehr zuverlässig vorhersagen. *Wann* solche Schwankungen auftreten, lässt sich jedoch nicht vorhersagen: „der Zufall hat kein Gedächtnis“.

Für die Beurteilung von Clustern genügt es aber zu wissen, ob eine Häufung unverhältnismäßig groß ist oder aber ob diese Häufung mit Zufallseinflüssen noch gut vereinbar ist. Es ist klar, dass Häufigkeiten in großen Bevölkerungsgruppen recht stabil sind: zufällige Schwankungen gleichen sich gegenseitig aus. Deshalb ist in der Regel keine große Schwankung zu sehen. In kleinen Bevölkerungsgruppen, wie einzelnen Landkreisen, Gemeinden oder Straßenzügen sind viel größere Schwankungen möglich: zufällige Häufungen werden nicht ausgeglichen und machen sich viel deutlicher bemerkbar. Aus statistischer Sicht ist es daher sinnvoll, vorzugsweise nicht genaue Prozentwerte für das Krankheitsrisiko anzugeben, sondern besser einen gewissen Bereich, innerhalb dem die Prozentwerte schwanken können. Man spricht dann von den „Vertrauensbereichen“. Der Vertrauensbereich für das Krebsrisiko in einer einzelnen Gemeinde oder in einem Landkreis ist daher größer als der Vertrauensbereich für das Krebsrisiko in einem Land insgesamt. Im Allgemeinen gibt man die Vertrauensbereiche so an, dass 95 % der zufälligen Schwankungen berücksichtigt sind. Extreme Ausreißer, die außerhalb der 95 %-Vertrauensgrenzen zu liegen kommen, werden im Allgemeinen als statistisch signifikant erhöht oder erniedrigt bezeichnet, je nachdem, in welcher Richtung die Abweichung liegt. Natürlich kann es auch einmal zufällige extreme Ausreißer geben, die jenseits der Vertrauensgrenzen zu liegen kommen. Bei einem 95 %-Vertrauensbereich kommt das aber nur einmal bei 20 Untersuchungen vor.

In unserem konkreten Fall ist die SIR von 1,59 zwar erhöht, aber nicht statistisch signifikant von einer zufälligen Häufung unterschiedlich. Die Untersuchung durch das Kinderkrebsregister wurde dann für einen anderen 10-Jahres-Zeitraum noch einmal wiederholt. In den Jahren 1992 bis 2001 berechnet sich eine SIR von $13,1/6,6 = 1,97$. Diese SIR von 1,98 hat einen 95 %-Vertrauensbereich von 1,05 bis 3,37. Eine SIR ist unauffällig, wenn der zugehörige Vertrauensbereich den Indifferenzwert ($SIR = 1$) mit überdeckt. Im beschriebenen Fall war der untere Grenzwert der möglichen Zufallsschwankungen von SIR jedoch immer noch größer als 1,0 (hier 1,06) und damit war die SIR „statistisch signifikant“ erhöht.

Im weiteren Verlauf wurden auch die benachbarten Regionen näher untersucht. In der südlich angrenzenden Region stehen zwölf aufgetretene Fälle einem erwarteten Wert von 8,6 Fällen (entspricht etwa 9 Erkrankungsfällen) gegenüber. Die SIR berechnet sich wiederum als $12/8,6 = 1,4$. Diese vordergründig erhöhte $SIR = 1,4$ hat bei einer statistischen Bewertung einen 95 %-Vertrauensbereich von 0,7 bis 2,4. Dies bedeutet, dass unter Berücksichtigung von möglichen zufälligen Schwankungen die beobachteten zwölf Fälle

auch eine zufällige Häufung sein kann. Es wäre sogar denkbar, dass die Fallzahlen in einem anderen Zeitraum unter den erwarteten 8,6 Fällen liegen, also weniger Fälle als erwartet auftreten könnten. In der wiederum noch weiter südlich liegenden Region erkrankten zehn Kinder bei einem Erwartungswert von 9,2 (SIR = 1,09 mit einem 95 %-Vertrauensbereich von 0,5 bis 2,0).

Eine Anwendung der dargelegten Prinzipien auf die in der möglicherweise gefährdeten Region beobachteten Fälle ist in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt. Abbildung 3 zeigt die erhöhten Werte aus den berichteten überlappenden 10-Jahres-Zeiträumen 1985 bis 1994 und 1992 bis 2001. Beide Male ist der Beobachtungswert erhöht. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Erhöhung in beiden Zeiträumen zumindest teilweise durch die identischen Fälle verursacht wird. Dies ist epidemiologisch nicht vertretbar, es sei denn, es kommen fortgeschrittene statistische Verfahren mit entsprechender p-Wert-Adjustierung zur Anwendung. Aus diesem Grund ist der Vergleich von klar abgegrenzten Zeiträumen zu empfehlen (disjunkte Zeiträume). Da eine Verwendung derselben Beobachtungen für die Hypothesengenerierung und die Hypothesenprüfung zurückgewiesen werden muss, wird in Abbildung 4 eine hypothetische Verteilung mit disjunkten, nicht überlappenden Zeiträumen dargestellt. Diese Darstellung ist an Hand der tatsächlichen Daten gegebenenfalls zu korrigieren. Es zeigt sich, dass auch bei dieser Darstellung kein out-of-control Signal vorliegt.

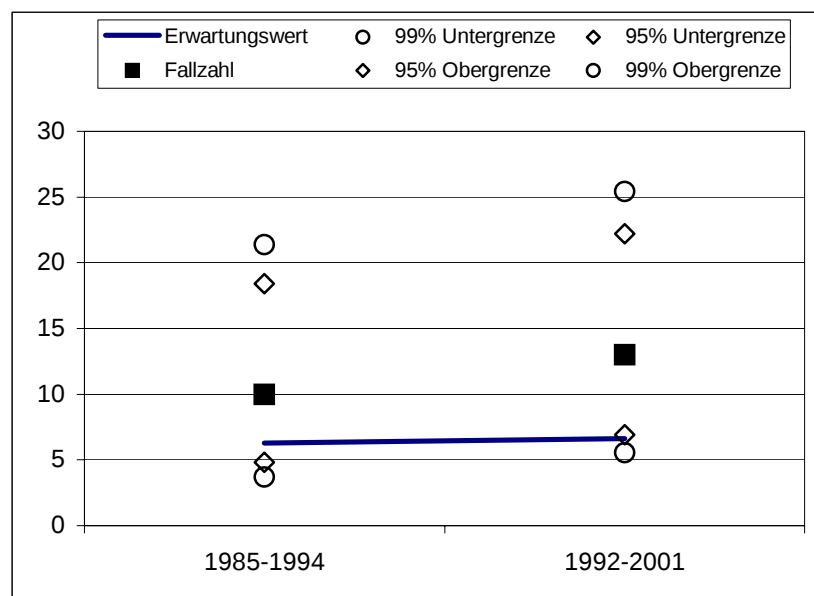


Abbildung 3: Angaben zum vermuteten Cluster. Die überlappenden Zeitintervalle sind für eine statistische Analyse mit Kontrollkarten unzulässig bzw. verlangen fortgeschrittene statistische Methoden für die Bewertung.

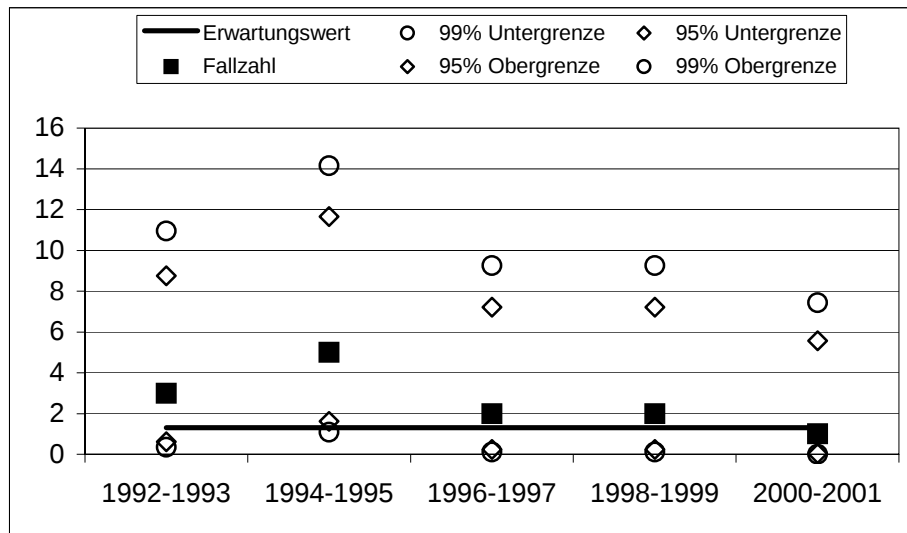


Abbildung 4: Hypothetische Verteilung der beobachteten 13 Leukämiefälle 1992 bis 2001 unter der Annahme von fünf Erkrankungsfällen im Zeitraum 1994 bis 1995. Ein out-of-control Signal ist auch bei dieser extremeren Annahme nicht zu beobachten.

Die Datenlage ist also im vorliegenden Fall zwanglos mit zufälligen Schwankungen vereinbar. Es muss darauf hingewiesen werden, dass real existierende leichtere Risikoerhöhungen bei kleinen Fallzahlen prinzipiell schwer oder gar nicht erkennbar sind. Wenn Hinweise auf eine spezifische Risikoquelle existieren, sollte diesen Hinweisen ungeachtet der epidemiologischen Untersuchungen nachgegangen werden. Speziell in Hinblick auf kindliche Leukämiefälle haben Untersuchungen von Clustern allerdings bislang keine wesentlichen Erkenntnisse gebracht (Alexander 1999).

Fallbeispiel II: Die Sendeanlage auf der Burg

Der kleine Marktflecken, welcher sich selbst als einen „Schlupfwinkel deutschen Gemütes“ bezeichnet, wird nicht nur von einer historischen Burg überragt, sondern darüber hinaus durch einen am Burgturm angebrachten Sendemast. In der Bevölkerung besteht Unbehagen bezüglich möglicher gesundheitlicher Auswirkungen durch die von dort abgestrahlten elektromagnetischen Wellen. Der Gemeinderat beschließt daher, ein wissenschaftliches Gutachten zu den Abstrahlungen in Auftrag zu geben und sucht nach weiterer politischer Unterstützung. Im Immissionsgutachten wird ausgeführt, dass im vorliegenden Fall einer Sendeanlage für das D- und E-Netz bzw. Fernsehfüllsendern von Fernfeldbedingungen auszugehen ist. Eine nennenswerte Erhöhung der Feldstärke findet sich lediglich in einem Radius von 1000 m um die fragliche Sendeanlage.

Tatsächlich wird eine entsprechende schriftliche Anfrage im Landtag gestellt. Aus diesem Anlass und mit Bezug zu dem vorliegenden Immissionsgutachten soll untersucht werden, ob im Gebiet um die angesprochenen Sendeanlagen gehäuft Krebsfälle aufgetreten sind. Die Stellungnahme soll der Anfrage entsprechend die Daten genau dokumentieren.

Evaluation der Evidenz zum Fallbeispiels II

Die epidemiologische Stellungnahme zum vorliegenden Fall berücksichtigt die *Exposition*, die *Bezugsbevölkerung*, den *Beobachtungszeitraum*, die *Falldefinition und -erfassung* sowie die *Bewertung einer möglicherweise vorgefundenen statistischen Assoziation* zwischen Exposition und Fällen in der Bezugsbevölkerung.

Zur Exposition: Zum allgemeinen Diskussionsstand zu möglichen gesundheitlichen Auswirkungen elektromagnetischer Felder kann unter anderem auf die umfassenden Ausführungen in der Publikation „Mobilfunk: ein Gesundheitsrisiko?“ (2001) in der Reihe Materialien zur Umweltmedizin aus dem Bayerischen Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz verwiesen werden. In einem Immissionsgutachten neueren Datums wird ausgeführt, dass im vorliegenden Fall von Immissionen einer Sendeanlage für das D- und E-Netz bzw. Fernsehfüllsendern von Fernfeldbedingungen auszugehen ist. Der aktuelle wissenschaftliche Diskussionsstand geht allenfalls von einer möglichen gesundheitlichen Beeinträchtigung durch die Magnetfeldanteile aus. Aufgrund der Äquivalenz von Leistungsflussdichte, elektrischer und magnetischer Feldstärke können die Messungen auf nur eine dieser Messgrößen beschränkt werden. Der genannten gutachtlichen Stellungnahme kann entnommen werden, dass eine nennenswerte Erhöhung

der Feldstärke allenfalls in einem Radius von 1000 m um die fragliche Sendeanlage ausgegangen werden kann.

Zur Bezugsbevölkerung: Diese räumliche Begrenzung definiert gleichzeitig auch die Bezugspopulation für die epidemiologische Bewertung. Eine Ausweitung auf eine größere Bevölkerung ist hinsichtlich der Fragestellung nicht zielführend, da eventuelle Effekte dadurch zunehmend abgeschwächt werden könnten und eine tatsächliche kleinräumige Morbiditätserhöhung durch andere Effekte überlagert werden könnte. Vom Gesundheitsamt am zuständigen Landratsamt wird die exponierte Bevölkerung auf 1500 Personen geschätzt. Dies entspricht einem Anteil von 35 % an der Gesamtbevölkerung der Gemeinde mit mehreren Ortsteilen. Legt man die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gemeinde für die definierte Teilpopulation zu Grunde, ist der Anteil der Kinder unter 15 Jahren mit 18,4 % anzunehmen, der Frauenanteil mit 51,0 %.

Zum Beobachtungszeitraum: Für die epidemiologische Bewertung ist darüber hinaus ein Beobachtungszeitraum zu definieren, welcher durch die Fragestellung mit bestimmt wird. Da die Sendeanlage vor 15 Jahren erstellt wurde und im Zusammenhang mit Krebserkrankungen in der Regel von einer mehrjährigen Induktionsperiode bis zum ersten Auftreten von derartigen Erkrankungen auszugehen ist, steht als möglicher Beobachtungszeitraum der zurückliegende 10-Jahres-Zeitraum zur Diskussion.

Zur Falldefinition: Eine unscharfe Bestimmung möglicher gesundheitlicher Folgen als „Krebserkrankungen“ ist wenig ergiebig. Dies begründet sich zum einen in der Unterschiedlichkeit der so zusammengefassten Krankheitsbilder, für welche elektromagnetische Felder als Ursache nur zum Teil ein biologisch plausibles Wirkmodell ergeben. Zum anderen begründet sich dies auch in den für ein unspezifisches Vorgehen geltenden Verdünnungs- oder Überlagerungseffekten, welche tatsächlichen Risikoerhöhungen überdecken können. Sinnvoller wäre eine Untersuchung hinsichtlich Krebserkrankungen, welche mit der angeschuldigten Ursache „elektromagnetische Felder“ vereinbar sind. Eine besondere Berücksichtigung von Leukämien und Tumoren des zentralen Nervensystems, insbesondere im Kindesalter, ist daher zielführender.

Zur Fallerfassung: Für die Erhebung von Krebserkrankungen innerhalb der Bezugsbevölkerung wurden drei verschiedene, sich ergänzende Zugänge gewählt. Zum einen wurden die in der ambulanten Versorgung tätigen Ärzte befragt. Bei Rücksprache mit drei von vier in der Region an der allgemeinärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzten durch das Gesundheitsamt wurden keine auffällig erhöhten Krebserkrankungsraten berichtet.

Zum zweiten wurde das Bayerische Krebsregister bezüglich der gemeldeten Krebserkrankungen kontaktiert. Da die Region erstmals für das Jahr 2002 Daten an das Bayerische Krebsregister übermitteln wird, ist derzeit keine Aussage auf Grund dieser Datenquelle möglich. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Meldungen nur eines Jahres mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht ausreichen, um die Fragestellung mit ausreichender statistischer Sicherheit zu beantworten. Als dritte Datenquelle wurde das Deutsche Kinderkrebsregister in Mainz angesprochen. Bei der dort vorgenommenen spezifischen Auswertung für die Gemeinde wurden keine Meldungen von kindlichen Krebserkrankungen für den jüngsten im Register verfügbaren 10-Jahres-Zeitraum (1992 bis 2001) gefunden. Für das Jahr 2002 lagen noch keine vollständigen Meldungen vor.

Zur Assoziation: Bei fehlenden auffällig erhöhten Krebserkrankungsraten erübrigt sich die Berechnung statistischer Assoziationsmasse. Hinsichtlich kindlicher Krebserkrankungen wäre für die Gemeinde über den Beobachtungszeitraum 1992 bis 2001 ein Erkrankungsfall zu erwarten gewesen, wenn man die für Deutschland beobachtete Neuerkrankungsrate zu Grunde legt. Bei einer Berücksichtigung zufälliger Schwankungen wäre dieser Erwartungswert von 1,1 mit einem 95 %-Poisson-Vertrauensbereich von 0,027 bis 6,12 zu umgeben. Das bedeutet, dass selbst sechs beobachtete Erkrankungsfälle noch zwanglos mit Zufallsschwankungen, wie sie allorts zu beobachten sind, in Einklang zu bringen wären. So ist auch der vordergründig naheliegende umgekehrte Schluss, dass nämlich in der Bezugsbevölkerung auffallend wenige kindliche Krebsfälle aufgetreten seien, nicht zulässig. Andererseits wären kleine Risikoerhöhungen, wie sie für elektromagnetische Felder typischerweise diskutiert werden, in der kleinen Bezugsbevölkerung der Gemeinde aus methodischen Überlegungen nicht nachweisbar. Hier muss auf die bereits durchgeführten bzw. laufenden großen multizentrischen epidemiologischen Studien zur Risikoabschätzung verwiesen werden.

Bezogen auf die exponierte Bezugsbevölkerung von 1500 Personen – Kinder und Erwachsene - sind durchschnittlich etwa 7,5 Krebsneuerkrankungen im Jahr zu erwarten. Dieser Wert schwankt erwartungsgemäß zufällig von Jahr zu Jahr, der 95 %-Poisson-Vertrauensbereich reicht von drei Fällen bis zu 15 Fällen. Innerhalb dieser Spannweite liegende Beobachtungszahlen sind wiederum zwanglos mit Zufallsschwankungen, wie sie allorts zu beobachten sind, in Einklang zu bringen. Kleine Risikoerhöhungen, wie sie für elektromagnetische Felder typischerweise diskutiert werden, wären auch hier in der kleinen Bezugsbevölkerung der Gemeinde aus methodischen Überlegungen nicht nachweisbar. Derartige Untersuchungen bleiben ohnehin speziellen epidemiologischen Studien mit

ausreichender Fallzahl vorbehalten. Möglich wäre auch eine einfache geographische Darstellung der Erkrankungsfälle mit Bezug zur vermuteten Exposition.

Fallbeispiel III: Häufung von HUS-Fällen in Bayern

Häufungen von hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) insbesondere bei Kleinkindern haben in Bayern in der Vergangenheit Besorgnis erregt¹. Bei dieser Art von schweren Durchfallerkrankungen mit Blutbildveränderungen und Nierenversagen, welche auf eine Infektion mit enterohämorrhagischen Escherichia-coli Bakterien (EHEC bzw. STEC) zurückgeführt werden, werden sogar Todesfälle beobachtet. Eine Besonderheit des Bayerischen Ausbruchs aus dem Jahr 1996 war der Nachweis einer Sorbitol-fermentierenden (Sf) Variante des EHEC-Serovars O157:H-. Aus diesem Grund wurde zunächst in Bayern und dann auch deutschlandweit über das Infektionsschutzgesetz (IfSG) die Meldepflicht für EHEC-Infektionen bzw. HUS-Erkrankungen eingeführt. Diese Meldepflicht ermöglicht eine kontinuierliche zeitliche und räumliche Surveillance. Dabei werden sowohl symptomatische als auch nicht-symptomatische EHEC-Infektionen beobachtet als auch die im Besonderen interessierenden HUS-Erkrankungsfälle. Es zeigte sich in der Vergangenheit, dass EHEC-Infektionen einen Häufigkeitsgipfel im Sommer haben, während Sf O157:H- insbesondere in der kalten Jahreszeit zu Ausbrüchen führte.

Die in den Jahren 2001 und 2002 folgenden bei der IfSG Meldezentrale am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit verzeichneten Meldungen sind in Abbildungen 5 und 6 wiedergegeben.

¹ Ammon A, Petersen LR, Karch H. A large outbreak of haemolytic-uraemic syndrome (HUS) caused by an unusual sorbitol-fermenting strain of Escherichia coli O157:H-. J Infect Dis 1999;1274-1277.

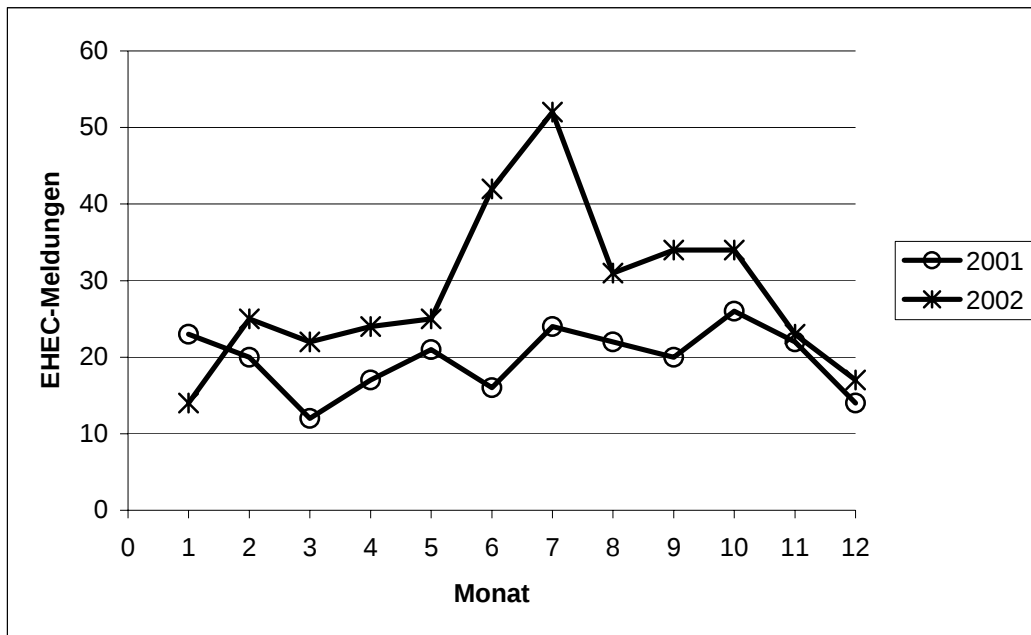


Abbildung 5: zeitlicher Verlauf der EHEC-Meldungen für die Jahre 2001 und 2002 in Bayern

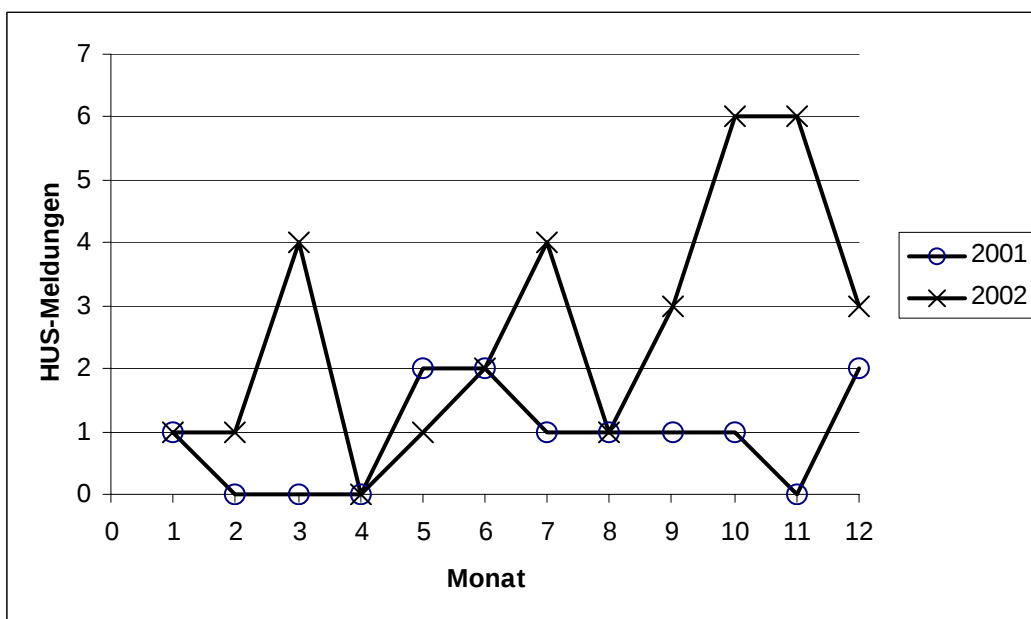


Abbildung 6: zeitlicher Verlauf der HUS-Meldungen für die Jahre 2001 und 2002 in Bayern

Den beaufsichtigenden Behörden stellte sich die Frage, ob die bis Ende 2002 eingegangenen Meldungen Anlass zu einer weiterführenden Maßnahme geben.

Evaluation der Evidenz zum Fallbeispiels III

Die epidemiologische Stellungnahme zum vorliegenden Fall berücksichtigt die *zeitliche Dynamik*, die *Bezugsbevölkerung*, die *Falldefinition* und -*erfassung* sowie die *Bewertung einer möglicherweise vorgefundenen statistischen Häufung von Fällen* in der Bezugsbevölkerung.

Die zeitliche Dynamik ist unterschiedlich für die Meldungen von EHEC-Infektionen und HUS-Fällen. Für die EHEC-Nachweise war eine Häufung in den Sommermonaten zu beobachten, welche für 2002 stärker ausgeprägt war als für das Jahr 2001. Diese Häufung an EHEC-Nachweisen war begleitet von einem kleinen peak der HUS-Fälle im Monat Juli des Jahres 2002. Bei den HUS-Fällen war demgegenüber eine Häufung in den Monaten September bis Dezember des Jahres 2002 zu beobachten, welche gegenläufig zu den EHEC-Meldungen verlief.

Die Bezugsbevölkerung in Bayern wurde für den Beobachtungszeitraum als stationär betrachtet, ebenso die Falldefinitionen, welche durch die Ausführungsbestimmungen des Robert-Koch-Instituts zum IfSG klar festgelegt sind. Die beobachtete Dynamik spricht für eine Clusterung von HUS-Fällen durch den bekannten Sf O157:H- Serovar. Eine mikrobiologische Analyse ist also ein wichtiger Schritt zur weiteren Klärung, ebenso wie eine statistische Bewertung der Häufungen, da auch zufällige Häufungen möglich sind.

Die durchschnittliche HUS-Fallzahl der Monate September bis Dezember des Jahres 2001 lag bei einem gemeldeten Fall pro Monat in Bayern. Demgegenüber wurden im Jahr 2002 in diesen vier Monaten insgesamt 18 Fälle gemeldet. Die SIR liegt somit bei $18/4 = 4,5$. Da es sich um seltene Ereignisse in einer stationären Bevölkerung handelt, kann der zugehörige 95 %-Vertrauensbereich mit Hilfe der Poisson-Verteilung errechnet werden. Aus Tabelle 1 kann die untere Vertrauensgrenze für 18 Fälle berechnet werden als $4,5 \cdot 0,593 = 2,7$ und die obere Vertrauensgrenze als $4,5 \cdot 1,58 = 7,1$. Der 99 %-Vertrauensbereich wäre 2,2 und 8,0. Damit ist deutlich, dass es sich um ein statistisch signifikantes Ausbruchsgeschehen handelt (zeitliches Cluster).

Vom Robert Koch-Institut wurde folgerichtig in Kooperation mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit eine anlassbezogene Fall-Kontroll-Studie initiiert mit Schwerpunkt in den Ländern Bayern und Baden-Württemberg. Bundesweit waren in dem genannten Zeitraum 27 HUS-Fälle mit Sf O157:H- Nachweis beobachtet worden. Von diesen 27 Fällen wiesen 22 Fälle ein identisches Bandenmuster in der Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) auf. Von diesen identischen Erregern wurde einer in Sachsen-Anhalt und der

Rheinland-Pfalz beobachtet, zwei in Niedersachsen, acht in Baden-Württemberg und zehn in Bayern. Von den „nicht-süddeutschen“ Fällen hatten zwei unmittelbar vor der Erkrankung Besuch von Familienangehörigen aus Bayern bzw. Baden-Württemberg gehabt. Zwei bestätigte Fälle verstarben. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Epidemiologischen Bulletin veröffentlicht². Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass „das Aufspüren von Erregerreservoirs für diese selten festgestellten EHEC-Stämme und die Aufklärung der assoziierten [...] von großer Relevanz für die öffentliche Gesundheit“ bleiben.

Schlussfolgerungen

Cluster-Response ist Krisenmanagement, nicht Forschung im eigentlichen Sinn, weshalb innerhalb kurzer Zeit eine Beurteilung durch ein multidisziplinäres Team abgegeben werden sollte (Quataert 1999). Eine verantwortliche Reaktion beinhaltet Information und Kommunikation, Surveillance und Vor-Ort-Assessments und in Einzelfällen auch weiterführende spezifische Studien. Empfohlen wird eine Doppelstrategie, welche einerseits die Erkrankungen betrifft, andererseits die Umwelt, in welcher häufig die Expositionsquelle vermutet wird (Drijver und Woudenberg 1999). Innerhalb dieser Doppelstrategie werden die drei Stufen *Verifizierung*, *Orientierung* und *Quantifizierung* unterschieden. Cluster-Studien können das Hypothesen-gesteuerte proaktive Screenen von Datenbanken im Sinne eines Frühwarnsystems sein (*Surveillance*), ein gezieltes Monitoring bei Häufung von Erkrankungsfällen (*(Re-)Aktion*) oder eine wissenschaftliche Studie zur Ursache (*Ätiologie*) von Clustern (*Forschung*) (Quataert et al. 1999). Werden weiterführende Studien als nötig erachtet, sollte das jeweilige *Studiendesign der vermuteten Exposition angepasst* sein. Es kann die Form einer systematischen Surveillance mit standardisierter Fallbeschreibung haben (Verifikation der Risikoerhöhung), einer expositionsbezogenen Fall-Kontroll-Studie (häufig nach Alter und Geschlecht n:1 gematchte Kontrollen bei nur wenig Fällen) oder einer Multi-Gemeinde-Studie bei Verdacht auf Meso- oder Makro-Level-Exposition. Die Erfolgsaussichten derartiger Studien erhöhen sich bei einer Ausgangsfallzahl > 5, einer spezifischen Exposition, einer gut erinnerbaren oder in der Umwelt bzw. im Körper präzise messbaren Exposition, einer ausreichenden Heterogenität der Exposition in der Bevölkerung und bei endemischen räumlichen Häufungen, die nicht über willkürliche Zeitfenster definiert sind (Neutra 1990).

Cluster stellen eine Herausforderung, aber auch eine Chance für den Öffentlichen Gesundheitsdienst dar. Eine aktive Risikokommunikation gegenüber der Öffentlichkeit ist essentiell, kann aber nicht in jedem Fall Konflikte zwischen Experten und betroffenen Gruppen vermeiden, welche vor allem eine Risikokontrolle wünschen. Gefordert sind

² RKI. Ein HUS-Ausbruch durch Sorbitol-fermentierende EHEC des Serovars O157:H-. Untersuchungsergebnisse und Lehren für die Surveillance. Epid Bull 2003;22:171-175.

Expertise, Glaubwürdigkeit und Empathie. Notwendige Sanierungen der Umwelt sollten unabhängig von epidemiologischen Erkenntnissen unverzüglich eingeleitet werden. Auch wenn in Zusammenhang mit Clustern selten neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden, bietet die gegebene öffentliche Aufmerksamkeit eine Gelegenheit, die Bevölkerung gleichzeitig zu gesundheitsförderlichem Verhalten und zur Teilnahme an Präventionsmaßnahmen (Impfprogramme, Screening) zu motivieren (Aldrich und Sinks 2002). In unklaren Fällen empfiehlt sich eine fortlaufende Surveillance, bis eine mit geeigneten Methoden statistisch abgesicherte Aussage getroffen werden kann. Eine Übersicht über fortgeschrittene statistische Verfahren räumlicher Analysen wurde von Moore und Carpenter (1999) gegeben. Bei statistischer Auffälligkeit oder begründeter anderer Erkenntnis sollte unter Beiziehung multidisziplinärer Expertise ein systematisches Risikoassessment prospektiv geplant und durchgeführt werden.

Literatur

- Aldrich T, Sinks T (2002). Things to know and do about cancer clusters. *Cancer Investigation*. 20(5-6):810-6.
- Alexander FE (1999). Clusters and clustering of childhood cancer: a review. *European Journal of Epidemiology*. 15(9):847-52.
- Baris YI, Sahin A, Ozesmi M et al. (1978). An outbreak of pleural mesotheliomas and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain. *Thorax* 33:181-92.
- Bender AP, Williams AN, Johnson RA, Jagger HG. Appropriate public health responses to clusters: the art of being responsibly responsive. *Am J Epidemiol* 1990;132(1):S. 48-S. 52.
- Breslow NE, Day NE (1987). Statistical methods in cancer research. Volume II – The design and analysis of cohort studies. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 61-76.
- Bross I. Sequential medical plans (1952). *Biometrics* 8:186.
- Burr TL (2001). Maximally selected measures of evidence of disease clusters. *Statistics in Medicine*. 20(9-10):1443-60.
- Caldwell GG (1990). Twenty-two years of cancer cluster investigations at the Centers for Disease Control. *Am J Epidemiol* 132[1]:S. 43-S. 47.
- Creech JL, Johnson MN (1974). Angiosarkoma of the liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 16:150-1.
- Drijver M. Woudenberg F (1999). Cluster management and the role of concerned communities and the media. *European Journal of Epidemiology*. 15(9):863-9.
- Elliott P, Martuzzi M, Shaddick G (1995). Spatial statistical methods in environmental epidemiology: a critique. *Statistical Methods in Medical Research*. 4(2):137-59.
- Grufferman S. Hodgkin's disease. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (Hrsg.) (1982). *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia, WB Saunders Company, 744.
- Haisch J, Weitkunat R, Wildner M (1999). *Wörterbuch Public Health*. Basel, Verlag Hans Huber.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971). Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumour appearance in young women. *N Engl J Med* 284:878-81.
- Jacquez GM, Grimson R, Waller LA, Wartenberg D (1996b). The analysis of disease clusters, Part II: Introduction to techniques. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 17(6):385-97.

- Jacquez GM, Waller LA, Grimson R, Wartenberg D (1996a). The analysis of disease clusters, Part I: State of the art. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 17(5):319-27.
- Moore DA, Carpenter TE (1999). Spatial analytical methods and geographic information systems: use in health research and epidemiology. *Epidemiologic Reviews* 21(2):143-61
- Neutra R (1990). Counterpoint from a cluster buster. *Am J Hygiene* 132:1-8.
- Olsen SF, Martuzzi M, Elliott P (1996). Cluster analysis and disease mapping--why, when, and how? A step by step guide. *BMJ*. 313(7061):863-6.
- Quataert PK, Armstrong B, Berghold A, Bianchi F, Kelly A, Marchi M et al. (1999). Methodological problems and the role of statistics in cluster response studies: a framework. *European Journal of Epidemiology*. 15(9):821-31.
- Rothman K (1990). A sobering start for the cluster busters' conference. *Am J Epidemiology* 132 (Suppl. 1):S. 6-S. 13.
- Rothman K, Greenland S (1998). *Modern Epidemiology*. Philadelphia, Lippincott Raven, 29-37.
- Ryan TP (1989). *Statistical methods for quality improvement*. New York, John Wiley & Sons.
- Schulte PA, Ehrenberg RI, Singal M (1987). Investigation of occupational cancer clusters: theory and practice. *Am J Public Health* 77:52-6.
- Shands KN, Schmid GP, Dan BB et al. (1980). Toxic shock syndrome in menstruating women. *N Engl J Med* 303:1436-42.
- Shewart WA (1937). *Economic control of quality of manufactured product*. New York, D van Nostrand Company.

Anhang

A-1: Weiterführende Literatur zu statistischen Methoden

<http://www.cdc.gov/eпо/mmwr/preview/mmwrhtml/00001798.htm>, 8.2.2003.

Temporal clustering

- Ederer, Myers, and Mantel approach
- Scan Test
- Bailar, Eisenberg and Mantel Test of Temporal Clustering
- Larsen Test
- Tango Clustering Index

Spatial clustering

- Geary Contiguity Ratio
- Ohno, Aoki and Aoki Test
- Grimson Test
- Whittemore Test
- Cuzick and Edwards Test

Spatial and temporal clustering

- Pinkel and Nefzger Cell Occupancy Approach
- Knox 2 x 2 Contingency Table Test
- Barton and David Points-on-a-Line Approach
- Mantel Generalized Regression Approach
- Pike and Smith Extension to Knox Test
- Lloyd and Roberts Test

Weiterführende Literatur

- Bailar III JC, Eisenberg H, Mantel N. Time between pairs of leukemia cases. *Cancer* 1970;25:1301-3. 10. Larsen RJ, Holmes CL, Heath CW. A statistical test for measuring
- Barton DE, David FN, Herrington M. A criterion for testing contagion in time and space. *Ann Hum Genet* 1965;29:97-103.
- Barton DE, David FN. Randomization basis for multivariate tests. I. The bivariate case: randomness of n points in a plane. *Bull Int Stat Inst* 1962;i39 II:455-67.
- Barton DE, David FN. The analyses of chromosome patterns in the normal cell. *Ann Hum Genet* 1962;25:323-32.
- Barton DE, David FN. The random intersection of two graphs. In: David FN, ed. *Research papers in statistics*. New York: John Wiley & Sons Inc, 1966:45-59.

- Cuzick JC, Edwards R. Spatial clustering for inhomogeneous populations. Proceedings of the Joint Statistical Meetings, Washington, DC, August 7, 1989.
- David FN, Barton DE. Two space-time interaction tests for epidemicity. Br J Soc Med 1966;20:44-8.
- disease. Public Health Rep 1965;80:11-24.
- Ederer F, Myers MH, Mantel N. A statistical problem in space and time: do leukemia cases come in clusters? Biometrika 1964;20:626-38.
- Geary RC. The contiguity ratio and statistical mapping. Incomp Statist 1954;5:115-45.
- Glass AG, Mantel N, Guns FW, Spears GFS. Time-space clustering of childhood leukemia in New Zealand. J Natl Cancer Inst 1971;47:329-36.
- Grimson RC, Wang KC, Johnson PWC. Searching for hierarchical clusters of disease: spatial patterns of sudden infant death syndrome. Soc Sci Med 1981;15D:287-93.
- Hechter HH, Borhan NO. Mortality and geographic distribution of atherosclerotic heart
- Klauber MR. Space-time clustering tests for more than two samples. Biometrics 1975;31:719-26.
- Klauber MR. Two sample randomization test for space-time clustering. Biometrics 1971;27:129-42.
- Kleinman K, Lazarus R, Platt R. A generalized linear mixed models approach for detecting incident clusters of disease in small areas, with an application to biological terrorism. Am J Epidemiol 2004;159:217-24.
- Kleinman K, Lazarus R, Platt R. Kleinman et al. Respond to „surveilling surveillance“. Am J Epidemiol 2004;159:228.
- Knox EG, Lancashire R. Detection of minimal epidemics. Stat Med 1982;1:183-9.
- Knox G. Detection of space-time interactions. Applied Statistics 1964;13:25-30.
- Knox G. Epidemiology of childhood leukemia in Northumberland and Durham. Br J Prev Soc Med 1964;18:17-24.
- Lloyd S, Roberts CJ. A test for space clustering and its applications to congenital limb defects in Cardiff. Br J Prev Soc Med 1973;27:186-91.
- Mantel N, Kryscio RJ, Myers MH. Tables and formulas for extended use of the Ederer-Myers-Mantel disease clustering procedure. Am J Epidemiol 1976;104:576-84.
- Mantel N. The detection of disease clustering and a generalized regression approach. Cancer Research 1967;27:209-20.

- Naus JI. A power comparison of two tests of non-random clustering. *Technometrics* 1966;8:493-517.
- Naus JI. Some probabilities, expectations, and variance for the size of the smallest intervals and largest clusters. *Journal of the American Statistical Association* 1966;61:1191-9.
- Naus JI. The distribution of the size of the maximum cluster of points on a line. *Journal of the American Statistical Association* 1965;60:532-8.
- Ohno Y, Aoki K, Aoki N. A test of significance for geographic clusters of disease. *Int J Epidemiol* 1979;8:273-81.
- Ohno Y, Aoki K. Cancer deaths by city and county in Japan: a test of significance for geographic clustering of disease. *Soc Sci Med* 1981;15D:251-8.
- Pike MC, Smith PG. Disease clustering: a generalization of Knox's approach to the detection of space-time interactions. *Biometrics* 1968;24:541-6.
- Pinkel D, Nefzger D. Some epidemiological features of childhood leukemia in the Buffalo, NY area. *Cancer* 1959;12:351-7.
- Siemiatycki J. Mantel's space-time clustering statistic: computing higher moments and a comparison of various data transforms. *Journal of Statistical Computation and Simulation* 1978;7:13-31.
- Smith PG, Pike MC. A note on a "close pairs" test for space clustering. *Br J Prev Soc Med* 1974;28:63-4.
- Tango T. The detection of disease clustering in time. *Biometrics* 1984;40:15-26.
- unimodal clustering: a description of the test and of its application to cases of acute leukemia in metropolitan Atlanta, Georgia. *Biometrics* 1973;29:301-9.
- Wallenstein S. A test for detection of clustering over time. *Am J Epidemiol* 1980;111:367-72.
- Waller LA. Invited Commentary: Surveilling surveillance – some statistical comments. *Am J Epidemiol* 2004;159:225-7.
- Weinstock MA. A generalized scan statistic test for the detection of clusters. *Int J Epidemiol* 1981;10:289-93.
- Whittemore A, Keller JB. A letter to the editor. On Tango's index of disease clustering in time. *Biometrics* 1986;42:218.
- Whittemore AS, Friend N, Brown BW, Holly EA. A test to detect clusters of disease. *Biometrika* 1987;74:631-5.

A-2: Arbeitsblatt standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR)

HINTERGRUND: Das standardisierte Inzidenzverhältnis (standardized incidence ratio, SIR) gibt an, wie sich die beobachtete Fallzahl zur erwarteten Fallzahl verhält

SCHRITT 1: Definition der Bezugsbevölkerung nach Alter und Geschlecht und Beobachtungszeitraum

Hier: Einwohner im Landkreis, unter 15 Jahre, beiderlei Geschlecht, 1992 bis 2001

Schritt 2: Falldefinition und Erhebung der Fälle

Hier: im Beobachtungszeitraum neu aufgetretene Leukämiefälle (inzidente Fälle), Erhebung über die Meldungen am Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz

Schritt 3: Fallzahlen in der Bezugsbevölkerung im Beobachtungszeitraum

Hier: 13 Fälle

Schritt 4: Bevölkerungszahlen nach Altersklassen und Geschlecht

Quelle: www.statistik.bayern.de

Hier: Altersaufbau im Landkreis am 31.12.1997

Altersgruppe	männlich	weiblich
0 bis unter 5 Jahre	2.310	2.220
5 bis unter 10 Jahre	2.609	2.407
10 bis unter 15 Jahre	2.467	2.307

Schritt 5: Definition der Vergleichsbevölkerung nach Alter, Geschlecht und Zeitraum

Hier: Westdeutschland 1992 bis 2001, beiderlei Geschlecht

Schritt 6: Neuerkrankungsraten in der Vergleichsbevölkerung nach Alter und Geschlecht im Vergleichszeitraum (Inzidenzraten)

Quellen: www.kinderkrebsregister.de

Hier: jährliche altersspezifische Inzidenzraten je 100.000 Kinder

Altersgruppe	männlich	weiblich
Unter 1 Jahr	4,0	3,4
1 bis unter 5 Jahre	9,1	7,8
5 bis unter 10 Jahre	4,5	3,5
10 bis unter 15 Jahre	3,0	2,1

Schritt 7: Abgleich der Altersgruppen bei den Bevölkerungszahlen und den Inzidenzzahlen

Problem: die Inzidenzraten haben eine andere Altersgliederung als die Bevölkerungszahlen

Lösung: Zusammenfassen der altersspezifische Inzidenzraten je 100.000 Kinder der Altersgruppe unter 1 Jahr und der Altersgruppe 1 bis unter 5

Jahre.

Methode: gewichtetes Mittel (Gewicht **1** für den einen Jahrgang der Altersgruppe unter 1 Jahr, Gewicht **4** für die vier Jahrgänge in der Altersgruppe 1 bis unter 5 Jahre)

Altersgruppe	männlich	weiblich
Unter 1 Jahr	$4,0 \cdot 1 = 4,0$	$3,4 \cdot 1 = 3,4$
<u>1 bis unter 5 Jahre</u>	<u>$9,1 \cdot 4 = 36,4$</u>	<u>$7,8 \cdot 4 = 31,2$</u>
Zwischensumme	40,4	34,6
Neu: 0 bis unter 5 Jahre	$40,4/5 = 8,1$	$34,6/5 = 6,9$

Schritt 8: Berechnung der erwarteten Fallzahl in der Bezugsbevölkerung in Tirschenreuth unter Verwendung der Inzidenzraten der Vergleichsbevölkerung

Altersgruppe	männlich	weiblich	
0 bis unter 5 Jahre	2.310*0,000081=0,187	2.220*0,000069=0,153	
5 bis unter 10 Jahre	2.609*0,000045=0,117	2.407*0,000035=0,084	
<u>10 bis unter 15 Jahre</u>	<u>2.467*0,000030=0,074</u>	<u>2.307*0,000021=0,048</u>	
Zwischensumme	0,378	0,285	
10-Jahres-Erwartungswert	3,78	2,85	Σ = 6,63

Schritt 9: Berechnung des standardisierten Inzidenzverhältnisses (SIR)

Erwartungswert	6,63 Fälle
Beobachtungswert	13 Fälle
SIR	$13/6,63 = 1,96$

Schritt 10: Berechnung des Vertrauensbereiches des standardisierten Inzidenzverhältnisses (SIR)

Beobachtungswert	13 Fälle
Unsicherheit des Beobachtungswertes, abgeschätzt durch den 95 %-Poisson-Vertrauensbereich	
Untere Vertrauensgrenze (siehe Tabelle):	$13 \cdot 0,532 = 6,9 \rightarrow \text{SIR} = 1,04$
Obere Vertrauensgrenze (siehe Tabelle):	$13 \cdot 1,71 = 22,2 \rightarrow \text{SIR} = 3,35$
SIR mit 95%-Vertrauensbereich:	1,96 (1,04-3,35)

Bewertung: Die SIR ist statistisch signifikant höher als der Indifferenzwert von 1,0, dass heißt die beobachteten 13 Fälle sind statistisch signifikant gegenüber dem Erwartungswert von 6,63 Fälle erhöht

Notizen

Die **epidemiologische Bewertung von räumlichen und zeitlichen Häufungen** (so genannte **Cluster**) zählt zu den wichtigen Aufgaben eines modernen öffentlichen Gesundheitsdienstes. Beispiele sind unerwartete Erkrankungsfälle in Zusammenhang mit Umweltbelastungen oder Häufungen von seltenen oder neuen Infektionskrankheiten.

Unerwartete räumliche und zeitliche Häufungen verlangen adäquate und kompetente Reaktionen: Cluster-Management ist Krisenmanagement. Dabei ist eine Ablauforganisation nach Risikofassung, Risikobewertung, Risikokommunikation und Risikoabwehr geboten. Räumliche und zeitliche Häufungen von Erkrankungen werden auch zufällig beobachtet, weshalb einer kritischen epidemiologischen Bewertung große Bedeutung zukommt. Nur so können handlungsrelevante Cluster erkannt und weiter verfolgt werden.

Der vorliegende Bericht stellt einen Leitfaden für eine epidemiologisch begründete Bewertung dar. Die notwendigen Schritte werden an Hand von Fallbeispielen erläutert und können so nachvollzogen werden.

