

E 20895

# INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE

## IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

Offizielles Organ  
der Deutschen Gesellschaft für  
Medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.

Persönliches Exemplar für Mitglieder  
der Deutschen Gesellschaft für  
Medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.,  
darf nicht in öffentlichen Bibliotheken  
eingestellt werden.

Gustav Fischer Verlag Stuttgart  
Verlag Eugen Ulmer Stuttgart

**Band 26**  
**Heft 4/1995**  
ISSN 0943-5581

# INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE

IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

Gustav Fischer Verlag Stuttgart  
Verlag Eugen Ulmer Stuttgart

Schriftleitung:  
Prof. Dr. Hans Geidel, Stuttgart  
Prof. Dr. W. van Eimeren, Neuherberg  
Prof. Dr. Walter Lehmacher, Köln  
Dipl.-Math. Joachim Vollmar, Mannheim

## Herausgeber

P. Bauer (Wien) · W. van Eimeren (Neuherberg) · H. Geidel (Stuttgart) · R. Haux (Heidelberg)  
W. Lehmacher (Köln) · J. Michaelis (Mainz) · W. Stucky (Karlsruhe) · H. Thöni (Hohenheim)  
J. Vollmar (Mannheim) · H.-E. Wichmann (Wuppertal)

## Wissenschaftlicher Beirat

H. Becher (Heidelberg) · J. Berger (Hamburg) · U. Ferner (Basel) · I. Guggenmoos-Holzmann (Berlin)  
H. Haußmann (Hohenheim) · H.-W. Hense (Münster) · P. Jensch (Oldenburg) · K.-H. Jöckel (Essen)  
C. O. Köhler (Heidelberg) · W. Köhler (Gießen) · W. Maurer (Basel) · R. Mösges (Aachen)  
O. Richter (Braunschweig) · H. Rundfeldt (Hannover) · M. Schumacher (Freiburg) · S. Stiehl (Hamburg)  
Th. Tolxdorff (Berlin) · H.-D. Unkelbach (Geisenheim) · H. F. Utz (Hohenheim) · J. Wahrendorf (Heidelberg)

## Inhaltsverzeichnis 4/1995

Population-Based Attributable Risks of Respiratory Diseases Resulting from Air Population	M. Dong, U. Krämer, R. Dolgner, U. Ranft	289
Die Verbreitung von Asthma und Atemwegssymptomen bei Erwachsenen in Erfurt und Hamburg. Erste Ergebnisse der deutschen Zentren des EC Respiratory Health Survey	J. Heinrich	297
Kein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome nach Entfernung kolorektaler Adenome – Ergebnisse eines flächendeckenden registergestützten Follow-up	E. Swart, I. Richter, B.-P. Robra, A. Grad	308
Medizinische Begriffe im DIABCARD-Repository	K. Teille, E. Jung, R. Engelbrecht	321
Methods for estimating missing genotype-location combinations in multilocation trials – an empirical comparison	H.-P. Piepho	335
Empfehlungen zur Durchführung von Studien zur therapeutischen Äquivalenz	J. Windeler, H. J. Trampisch	350

## Redaktion:

**Schriftleiter** (verantwortlich im Sinne des Presserechts): Prof. Dr. H. Geidel, c/o Verlag Eugen Ulmer, Postfach 70 05 61, 70574 Stuttgart, Tel. 47 28 80.

Verantwortlich für die Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.: Dipl. rer. pol. F. Stobrawa, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln, Tel. 4 00 42 56

**Verlag:** Vertrieb und Werbung: Gustav Fischer Verlag GmbH & Co. KG, 70599 Stuttgart, Wollgrasweg 49, Tel. (07 11) 45 80 30, Postgirokonto Stuttgart 13 556, Stuttgarter Bank 45 290. Herstellung und Anzeigen: Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co., Wollgrasweg 41, 70599 Stuttgart, Tel. (07 11) 45 07-0, Postscheckkonto Stuttgart 74 63-700, Zürich 80-47072, Wien 1083.662 Deutsche Bank AG, Stuttgart, Kto. 14/76 878, Südwestbank AG, Stuttgart, Kto. 21 000. Herstellung: Siegfried Märkisch. Verantwortlich für die Anzeigen: Dieter Boger, Alexandra Signore, Tel. (07 11) 45 07-144, z. Z. ist die Anzeigenpreisliste Nr. 10 gültig. Anzeigenschluß: am 20. der Monate Januar, April, Juli, Oktober.

**Druck:** Druckhaus »Thomas Müntzer« GmbH, Neustädter Straße 1–4, 99947 Bad Langensalza, Telefon (0 36 03) 81 33 81/82, 84 23 21/22/23

Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden. Auch die Rechte der Wiedergabe durch

Vortrag, Funk- und Fernsehsendung, im Magnettonverfahren oder ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Fotokopien für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als Einzelkopien hergestellt werden.

Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie ist eine deutsch/englischsprachige Zeitschrift, die theoretische und anwendungsbezogene Arbeiten aus dem Gesamtgebiet der Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie enthält. Die Zeitschrift veröffentlicht sowohl Beiträge über neu entwickelte Ansätze als auch über neue Anwendungsmöglichkeiten bekannter Methoden. Zusätzlich soll dem tutoriellen Aspekt durch Übersichtsartikel Rechnung getragen werden. Der Bezug zur Medizin oder Biologie darf dabei jedoch nicht vernachlässigt werden. Jedes Heft enthält u. a. Editorial, Übersichten zu bestimmten Themenkomplexen, Originalarbeiten, Kurzbeiträge, Stellungnahmen, Fallbeispiele, Informationen über Programme und Programmsysteme, Informationen zu Veranstaltungen und Neuerscheinungen auf dem Buchmarkt.

Die Zeitschrift wird zur Zeit referiert in den »Biological Abstracts« und »Current Index to Statistics«.

Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie erscheint vierteljährlich.

Der Bezugspreis beträgt jährlich DM 298, – (Einzelheft DM 84, –) zuzüglich Versandkosten. Vorzugspreis für Mitglieder der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft DM 208, – zuzüglich Versandkosten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie die Verlage entgegen.

## Population-Based Attributable Risks of Respiratory Diseases Resulting from Air Pollution:

**A re-analysis of data from the study on 55 year old women  
in the Ruhr district, 1990**

M. Dong, U. Krämer, R. Dolgner, U. Ranft

### Abstract

*Using data from an epidemiological investigation conducted in the Ruhr district of Germany in 1990, on 1483 55 year old women, the population attributable risks for respiratory diseases in relation to air pollution were analyzed. Stepwise logistic regression methods were used to compute adjusted odds ratios for each variable by taking confounding variables into account. Attributable risk percentage from prevalence data suggested that approximately 20% of hay fever in 55 year old women in the Ruhr district may be due to traffic exposure of more than 1 hour/day. It became obvious that reducing traffic-related exposure should have a higher beneficial effect on respiratory disease frequency, especially allergic diseases, than reducing one pollutant alone.*

### Introduction

Historically, the Ruhr district has experienced high levels of air pollution, consisting of a complex mixture with sulfur and nitrogen oxides, carbon monoxide and particulate matter as the main components. Elevated levels of these pollutants have been related directly or indirectly to adverse health effects (1, 2). However, reports published so far on the effects of air pollution on human health in this district have commonly used either prevalence or relative risk as a measure of association between exposure and outcome. But from the public health point of view it is of even greater interest to know the percentages of, e.g., respiratory diseases that can be attributed to the exposure to, e.g., SO<sub>2</sub>, dust fall, and traffic-related pollutants and, consequently, the percentages by which certain disease frequencies would be reduced by different control strategies. The work presented here discusses this point using as an example results from an epidemiologic investigation carried out in the Ruhr district of Germany in 1990 (3).

## Materials and Methods

**Areas:** In North-Rhine-Westphalia, Federal Republic of Germany, according to the Federal Immission Control Act five impacted areas are indicated for which air pollution control plans are being created. The areas analyzed here were chosen to cover a range of locations with different degrees of air pollution over the western part of Germany. On the basis of prior air quality data and in order to represent a gradient of exposure to sulfur dioxide and dust fall, six communities from the towns Duisburg (north and south), Essen (center), Gelsenkirchen, Dortmund (northwest and northeast) served as study areas. They were located in the highly industrialized Ruhr district situated north of Köln in the lower Rhine plain with more than 2 million inhabitants. North of Duisburg is one of the contaminated areas with the highest concentration of SO<sub>2</sub> and dust fall in the whole Ruhr district, whereas south of Duisburg was with the highest concentration of heavy metal immission. Gelsenkirchen and Dortmund (northwest and northeast) had also high values of SO<sub>2</sub> and dust fall compared with those of other parts of the Ruhr district. Essen (center) was densely populated city and characterised by intensive traffic situation – including two super-highways through the city and many other highways within the city (3).

**Data collection:** The investigation was conducted from 12 February to 6 March, 1990. Immission values of SO<sub>2</sub> and dust fall were available in a square kilometer grid and were related to the areas of residence of the persons studied. A full description of the location of monitoring stations and analysis methodology has been presented elsewhere (3). Women born in 1935, of German nationality, were invited to participate and the informations needed were collected by questionnaires completed by the subjects and checked by trained physicians at the local health department. Questions like “Are you exposed to vehicle exhaust gases out of doors for more than one hour per day?”, or “How many times did you have a common cold in the last 12 months?” were asked and the answers recorded. In addition to questions about respiratory disease symptoms, information about individual characteristics (education level, duration of residence, smoking habit and exposure to occupational air pollutants) was obtained. The response rates to the questionnaire were similar for the six study communities, ranging from 64% to 73%. A total of 1936 questionnaires were returned. Women who had lived less than 5 years in the study communities as well as currently smoking women were excluded from the analysis. They were excluded because the individuals’ air pollution histories were not ascertainable. The selection of a five years period for the definition of long-term residence was entirely arbitrary. Consequently, 1483 subjects were included in the evaluation. All of the air pollution monitors in each study community were averaged to give a complete record of 24-hr measurements.

**Analysis:** All analyses were performed using statistical analysis system software (SAS) packages on a VAX computer system (4). Stepwise logistic regression methods were used to compute adjusted odds ratios for each variable by taking confounding variables into account. The considered confounding variables were: social status (years of schooling), body mass (body high and weight), occupational exposures, sport training during free time, smoking habits (smoking and passive smoking), indoor air pollution (type of heating/heating materials, using gas without chimney), distance between dwelling and the street with heavy traffic and the duration of exposure to motor vehicle exhaust fumes every day. All these factors were included in the model at first and subsequently those, which showed no positive contribution were excluded. Four factors, occupational exposures, passive smoking, and domestic heating with fossil fuels were used as confounding variables in the final model, because of their positive and significant contributions. During the analysis, in a first step the confounding variables were included and in a second step the variables characterizing exposure to air pollution (the duration

of exposure to traffic more than one hour per day, or to higher concentration of  $\text{SO}_2$  and dust fall) were included each separately. We have approached this problem by examining each pollutant separately to see if association existed. No statistically significant interaction could be seen among the confounding factors.

The percentage of attributable risk (AR) for the population was computed as follows:

$$\text{Percentage of AR} = \frac{P(\text{OR}-1)}{1 + P(\text{OR}-1)} \times 100,$$

where P is the exposure probability in the study population and OR is the odds ratio in favour of disease among the exposed (5), and here P was estimated using the percent frequencies of exposure in the study sample.

## Results

Frequencies of four respiratory diseases are shown in figure 1. Chronic bronchitis, sinusitis and hay fever are given according to physician's diagnosis. It was 22% for common cold among the non-smoking women. As can be seen from table 1, about half of the population was exposed to environmental tobacco smoke and to motor vehicle exhaust for more than 1 hour/day. The dust fall value of  $270 \text{ mg/m}^2 \cdot \text{d}$  and the  $\text{SO}_2$  value of  $66 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  represent the 90% values of the cumulative frequency distributions of the exposure levels for study population.

Besides the risk factor air pollution, occupational exposure, passive smoking, heating with fossil fuels and other confounders were included in the logistic regression model. Table 2 contains the odds ratios (OR) in favour of having one of these respiratory disorders when these risk factors are present. It is obvious that the people with traffic exposure had higher risk to get hay fever compared to the people without it (OR = 1.48, 95% confidence interval (CI) = 0.98–2.23,  $p = 0.019$ ), whereas it was 1.09 and 1.04 for the people exposing to dust fall more than  $270 \text{ mg/m}^2 \cdot \text{d}$  and  $\text{SO}_2$  more than  $66 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ . Occupational exposure to heat/cold/moisture had a generally increased risk

Figure 1. Frequencies of respiratory diseases in 55 year old non-smoking women, 1990

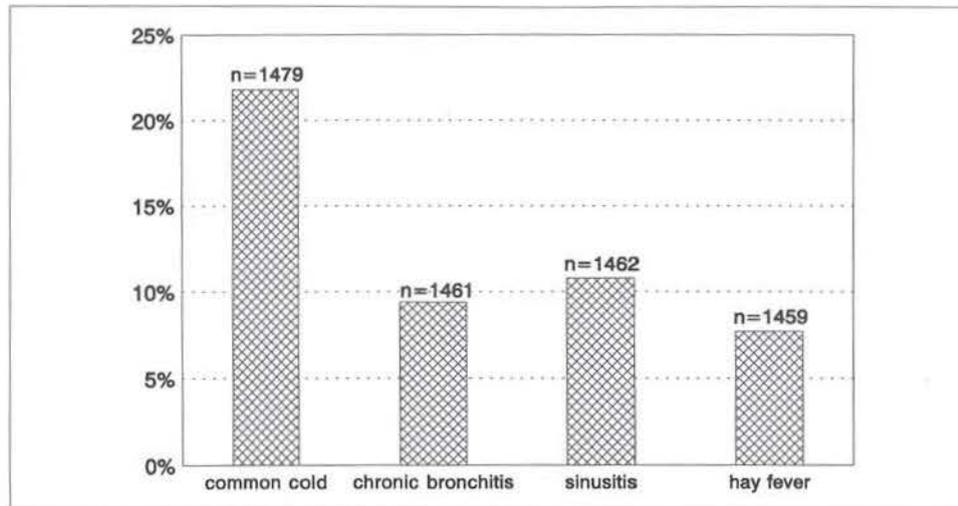


Table 1: Frequencies of risk factors and respiratory diseases in 55 year old non-smoking women in the Ruhr district [%]

	N	%
Occupational exposure to dust/gases/vapours	1461	7.0
heat/cold/moisture	1466	6.3
Passive smoking	1478	47.1
Heating with fossil fuels	1456	21.4
Traffic exposure > 1 hr/day	1449	51.5
Dust fall 11 > 270 mg/m <sup>2</sup> · d	1477	10.0
SO <sub>2</sub> 11 > 66 µg/m <sup>3</sup>	1477	10.0
Common cold > 2 times/years	1479	21.8
Chronic bronchitis*	1461	9.4
Sinusitis*	1462	10.8
Hay fever*	1459	7.7

\*: according to a physician's diagnosis

for these four respiratory diseases, and for chronic bronchitis and sinusitis the odds ratios were 2.6 and 2.7 respectively.

The percentages of attributable risk are given in table 3. Whereas 9.2% of chronic bronchitis and 9.5% of sinusitis are attributed to occupational exposure, 9.0% of common cold and 10.9% of chronic bronchitis to the use of fossil fuels as heating materials. It is only traffic exposure > 1 hr/day – not dust fall intensity or SO<sub>2</sub> concentration – that is found linked with relatively higher AR percentages for hay fever (AR% = 19.82, 95% CI = 1.04 – 38.78). Remarkably, in spite of the odds ratio for common and dust fall being of the same order of magnitude as the odds ratio for hay fever and traffic exposure, the respective attributable risks are very different. Figure 2 depicts this fact graphically.

Besides general outdoor air pollution, factors like occupational exposure, and indoor air pollution (passive smoking and using fossil fuels for heating) are shown to play an important role for the high risk of occurrence of respiratory diseases. The ORs of women with occupational exposure to/heat/cold/moisture was about 3.

## Discussion

Even the more polluted communities of the Ruhr district had pollution levels that were low compared to the German ambient air quality standards (6). Different cutpoints for dust fall and SO<sub>2</sub> were considered. Exposure levels as high as the limiting values given in the TA-Luft (350 mg/m<sup>2</sup> · d for dust fall, 140 µg/m<sup>3</sup> for SO<sub>2</sub>) were not (SO<sub>2</sub>) or only in a very small proportion (1%; dust fall) reached in the study population (7). Lower cutpoints as the used ones even result in odds ratios less than 1 as effect measures. Field studies are needed to determine the potential population at risk and to measure in the potential representative population at risk the magnitude of several possible exposure response relationships (8). The work here is such an example. However, one point has to be taken into attention. Usually the probability of exposure is obtained from the whole population, but in present work it was estimated using values from the sample population. As a cross sectional study, there is a limitation in explaining the results here. This estimation may represent the whole population theoretically, but it is not ideal.

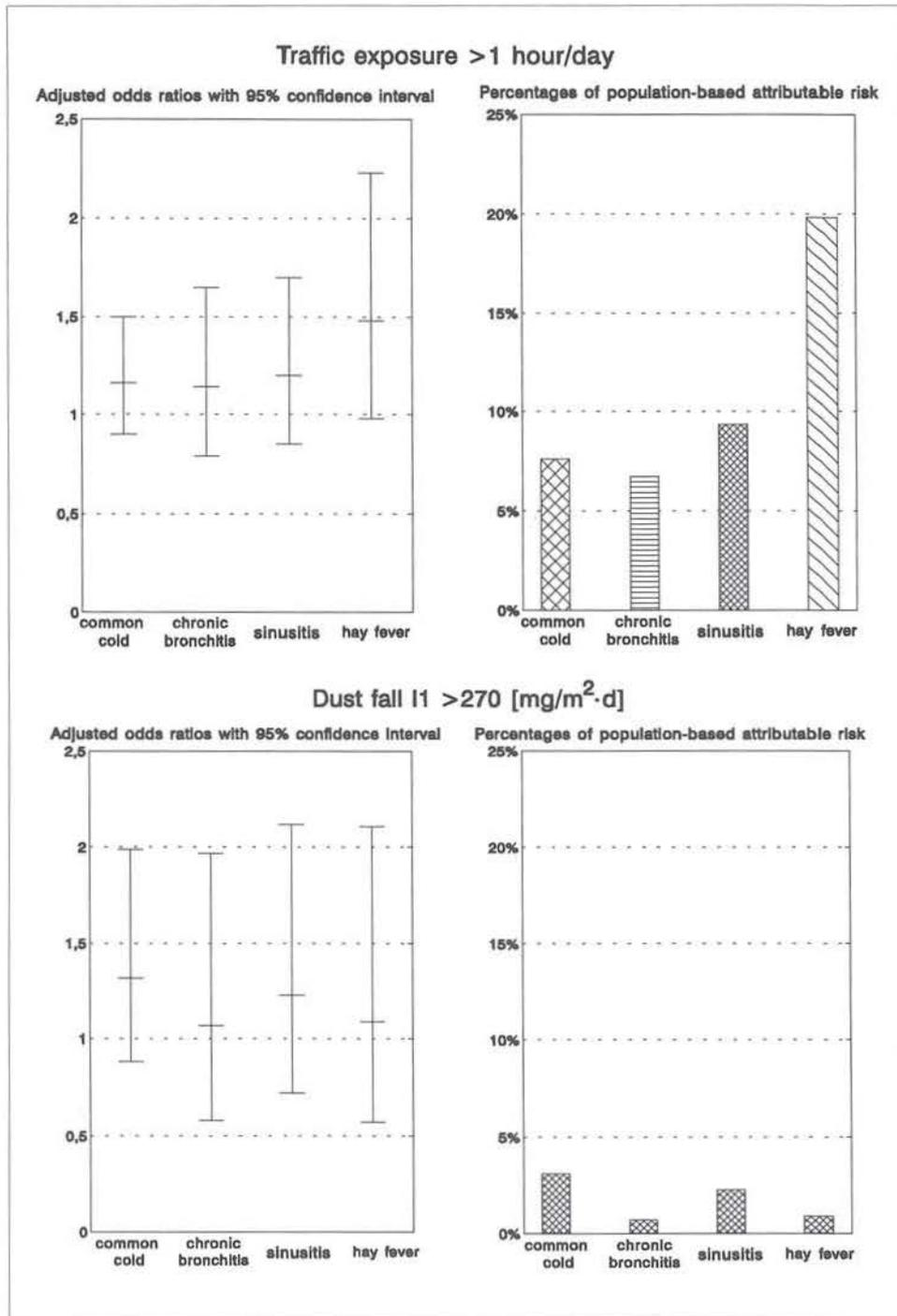


Figure 2. Comparison of odds ratios (95% CI) and attributable risks

Table 2: Adjusted odds ratios \* and 95% confidence interval – results of logistic regression analysis

	Common cold	
N	1388	
	OR	95% CI
Occupational exposure to dust/gases/vapours	1.69	0.99–2.86
heat/cold/moisture	1.27	0.71–2.87
Passive smoking	1.00	0.77–1.31
Heating with fossil fuels	1.46	1.08–1.96
Traffic exposure > 1 hr/day	1.16	0.90–1.51
Dust fall I1 > 270 mg/m <sup>2</sup> · d	1.32	0.88–1.99
SO <sub>2</sub> I1 > 66 µg/m <sup>3</sup>	0.93	0.61–1.43

\*: adjusted by occupational exposure, passive smoking and heating with fossil fuels.

Because of their lower concentration, OR for these diseases in favor of SO<sub>2</sub> and dust fall were not statistically significant. By computing attributable risks it became obvious that reducing traffic-related exposure should have a higher beneficial effect on respiratory disease frequencies, especially frequency of hay fever, than reducing dust fall to levels lower than 270 mg/m<sup>2</sup> · d. It can be seen that no single pollutant can be charged with the irritant potential of the atmosphere in the Ruhr district.

Some hypotheses are discussed to explain the relation of allergical respiratory symptoms and diseases to traffic exposure. The immunsystem could be directly affected by the pollutants, the air-way could be damaged by pollutants and then react easier to allergens or the allergens themselves may be altered by pollutants (9). It is usually difficult to determine the cause of sensitivity, though various biological mechanisms have been studied. Change in sensitivity may occur from cross-reactivity to pollutants (7). It was also reported that sinusitis and hay fever more occurred in the people with high social status, the reason about it was not clear (10).

Table 3: Percentages of population-based attributable risk in 55 year old non-smoking women in

	Common cold	
	AR	95% CI
Occupational exposure to dust/gases/vapours	4.61	0.00–11.50
heat/cold/moisture	1.67	0.02–10.54
Passive smoking	0.19	–12.15–12.74
Heating with fossil fuels	8.96	1.68–17.04
Traffic exposure > 1 hr/day	7.61	– 5.43–20.80
Dust fall I1 > 270 mg/m <sup>2</sup> · d	3.10	– 1.21– 9.01
SO <sub>2</sub> I1 > 66 µg/m <sup>3</sup>	–0.70	– 4.06– 4.12

in 55 year old non-smoking women in the Ruhr district

Chronic bronchitis		Sinusitis		Hay fever	
OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
1.65	0.84–3.28	0.96	0.47–1.94	1.59	0.73–3.47
2.60	1.30–5.18	2.67	1.37–5.20	1.47	0.63–3.40
1.01	0.69–1.47	1.29	0.91–1.84	1.05	0.69–1.59
1.56	1.03–2.36	1.16	0.77–1.75	0.76	0.44–1.27
1.14	0.79–1.65	1.21	0.85–1.71	1.48	0.98–2.23
1.07	0.58–1.97	1.23	0.72–2.12	1.09	0.57–2.11
1.23	0.70–2.17	1.35	0.81–2.25	1.04	0.54–2.01

## References

- [1] REICHEL, G. and ULMER, W. T.: Der Untersuchungsort, seine atmosphärische Belastung, die Kollektivauswahl und -belastung, Methodik der Untersuchung I. Mitteilung Int. Arch. Arbeitsmed. 1970; 27, 1–26.
- [2] WICHMANN, H. E., BROCKHAUS, A. und SCHLIPKÖTER, H.-W.: Smogepisoden in Nordrhein-Westfalen und ihre gesundheitlichen Auswirkungen Öff. Gesundh. -Wes. 1988; 50, 314–318.
- [3] Medizinisches Institut für Umwelthygiene/Institut für Hygiene und Arbeitsmedizin (Hrsg.): Erhebungen über die Wirkung von Luftverunreinigungen auf den Menschen in den Belastungsgebieten Ruhrgebiet West/Mitte/Ost 1990–1991.
- [4] SAS Institute Inc. (Ed.): SAS/STAT User's Guide Volume 1: Syntax, Version 6, First Edition, Cary, NC, USA, 1990.
- [5] SCHLESSELMAN, J. J.: Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis. New York: Oxford University Press, 1982.

the Ruhr district

Chronic bronchitis		Sinusitis		Hay fever	
AR	95% CI	AR	95% CI	AR	95% CI
4.35	– 0.01–13.80	– 0.28	– 3.70– 7.01	3.97	– 1.93–14.74
9.16	1.85–20.84	9.52	2.28–20.92	2.88	– 2.39–13.13
0.23	–17.10–18.12	12.02	–4.43–28.35	2.30	–17.10–21.75
10.87	0.64–22.54	3.31	–5.18– 9.67	– 5.41	–13.62– 5.46
6.73	–12.13–25.08	9.34	–8.37–26.77	19.82	– 1.04–12.21
0.70	– 4.38– 8.84	2.25	–2.88–10.07	0.89	– 4.49– 9.99
2.25	– 3.09–10.47	3.38	–1.94–11.11	0.40	– 4.82– 9.17

- [6] Landesanstalt für Immissionsschutz Nordrhein-Westfalen: Berichte über die Qualität in Nordrhein-Westfalen, TEMES Jahresbericht 1989, Ergebnisse aus dem Telemetrischen Immissionsmeßnetz TEMES in Nordrhein-Westfalen.
- [7] TA-Luft-Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft-neu gefaßte Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundesimmissionsschutzgesetz vom 27. 2. 1986 GMBI S. 95
- [8] LEBOWITZ, M. D.: Population at risk: Addressing health effects due to complex mixtures with a focus on respiratory effects. *Environ. Health Persp.* 1991; **95**, 35–38.
- [9] BEHRENDT, H., KAHLE, S.: Umweltsschadstoffe und Allergie. In: Medizinisches Institut für Umwelthygiene. Jahresbericht 1990/91, Bd. 23
- [10] DONG, M.-X.: Veränderungen der Häufigkeit von Atemwegserkrankungen und -symptomen bei 55- und 60-jährigen Frauen aus dem Ruhrgebiet im Zeitraum von 1985 bis 1990. Dissertation zu Doktor der Medizin, Heinrich-Heine-Universität, 1993

Address for correspondence: Maxia Dong, 337 Jeniver Ave., Covina, CA 91724, USA

## Die Verbreitung von Asthma und Atemwegs- symptomen bei Erwachsenen in Erfurt und Hamburg. Erste Ergebnisse der deutschen Zentren des EC Respiratory Health Survey<sup>1)</sup>

### Prevalence of Asthma and Respiratory Symptoms in Erfurt and Hamburg. First Results of German Centers of the EC Respiratory Health Survey

J. Heinrich

**Kurztitel:**

*Prävalenz von Asthma und Atemwegssymptomen*

**Short title:**

*Prevalence of Asthma and Respiratory Symptoms*

**Zusammenfassung**

*Im Rahmen des EC Respiratory Health Survey zur Erfassung der Prävalenz des Asthma bronchiale und allergischer Erkrankungen wurden im Zeitraum von September 1991 bis November 1992 in zwei deutschen Zentren in Hamburg und Erfurt 4500 bzw. 4992 zufällig ausgewählte Erwachsene im Alter von 20–44 Jahren mit einem Screening-Fragebogen befragt. Die Antwortrate lag in Hamburg bei 80% und in Erfurt bei 74%. In Hamburg berichteten rund doppelt so viele Probanden Asthmabeschwerden im Vergleich zu Erfurt. Ähnliche Verhältnisse lagen vor für pfeifende oder brummende Atemgeräusche 21% : 13%; Asthmaanfälle im letzten Jahr 2,9% : 1,3%; aktuelle Asthma-Medikation 3,4% : 1,6%. Auch wurde eine allergische Rhinitis in Hamburg mit 22,8% fast zweimal so häufig angegeben wie in Erfurt mit 13,3%. Diese Differenzen sind sowohl bei Männern als*

<sup>1)</sup> Nach einem Vortrag zur Epidemiologie Tagung am 16. 3. 1993 in Berlin

*auch bei Frauen statistisch signifikant. Die vorliegenden Ergebnisse gehen mit Resultaten ähnlicher ost-westdeutscher Vergleichsuntersuchungen bei Kindern konform.*

### Summary

*The EC Respiratory Health Survey investigated the prevalence of asthma and allergic diseases in two German centers, Hamburg and Erfurt, from September 1991 through November 1992. A screening questionnaire on respiratory symptoms was mailed to 4500 randomly selected subjects aged 20–44 years in Hamburg and 4992 subjects in Erfurt. The response rate for Hamburg was 80% and for Erfurt 74%. The asthma attack rate for the subjects in Hamburg was twice as high compared to Erfurt. Similar proportions were found for respiratory symptoms such as wheezing with 21% and 13% and allergic rhinitis with 22.8% and 13.3%, respectively, for Hamburg and Erfurt. The frequency of current anti-asthma medication was for Hamburg 3.4% and Erfurt 1.6%. The differences found between Hamburg and Erfurt were statistically significant for both men and women. The present results are consistent with the findings of similar East-West German cross sectional studies conducted in children.*

### Einleitung

Die Häufigkeit des Asthma bronchiale bei Erwachsenen wird für Europa mit 2 bis 7% (10, 16) angegeben. Weltweit sind diese Unterschiede noch größer (1, 8, 15). Diese große Variabilität der Asthmaprävalenz spiegelt unter anderem methodische Differenzen wider, die ihren Anfang mit unterschiedlichen Definitionen des Asthma nehmen. Welche Rolle dabei klimatische oder meteorologische Einflüsse (12), Belastungen am Arbeitsplatz (3), Luftschadstoffe (18, 21), Rauchen (19), Ernährung (2, 9), oder ganz allgemein die Häufigkeit des Kontaktes mit natürlichen (6, 10) oder chemischen (5) Allergenen bei der Entstehung des Asthma spielen, ist bis heute nicht vollständig geklärt.

In zeitlicher Hinsicht lassen sich in den letzten 10 Jahren folgender Tendenzen feststellen: die Sterblichkeit an Asthma, die aus methodischen Gründen nur für Kinder und junge Erwachsene aussagekräftig ist, hat in den letzten 10 Jahren in mehreren europäischen Ländern und in den USA zugenommen (9, 16, 20). Bei genauer Betrachtung sind diese Trends jedoch nicht einheitlich. So ging dem Mortalitätsanstieg in den USA in den 80er Jahren ein gleich großer Abfall in den 70er Jahren voraus. Im Gegensatz dazu stieg die Mortalität in Westdeutschland in den 70er Jahren etwas an, um seit Mitte der 80er Jahre leicht abzufallen (22). In Ostdeutschland ist ebenfalls kein Anstieg der Asthmamortalität erkennbar (22).

Klarer sind die Verhältnisse bei der Asthma-Prävalenz. Vor allem bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen nimmt die Prävalenz in praktisch allen Ländern, in denen dies untersucht wurde seit 20–30 Jahren zu (16). Dies gilt auch für Deutschland, wo die nur in begrenztem Umfang vorliegenden Daten einen Anstieg der Prävalenz bei Erwachsenen um 30–50% (1985–90, Westdeutschland) bzw. um 50% (1980–89, Ostdeutschland) zeigen (22). Ein gewandeltes Krankheitsverständnis der Ärzte, verbesserte Diagnostik sowie konsequentere Therapie der Asthma-Patienten in den letzten Jahren können diesen Anstieg allein kaum erklären (17). So müssen die Frage nach den Ursachen dieser zeitlichen Entwicklung wie auch die Frage nach den Ursachen für die unterschiedliche räumliche Verbreitung des Asthma bronchiale als bislang nicht eindeutig beantwortet gewertet werden. Die bisherigen Prävalenzangaben zum Asthma und zu

allergischen Erkrankungen sind aufgrund wesentlicher Unterschiede in der Erhebungsmethodik und Unterschieden in der Definition von Krankheitsmerkmalen nur schwer vergleichbar. Um diesen Mangel zu überwinden, wurde ein einheitliches Untersuchungsdesign entwickelt: die europäische Studie zur Prävalenz von Atemwegserkrankungen (der EC Respiratory Health Survey) (7).

Ziele dieser europaweit durchgeführten Untersuchung sind:

1. die Einschätzung unterschiedlicher regionaler Verbreitungsmuster der Prävalenz von Atemwegserkrankungen, insbesondere Asthma, von asthmatischen Symptomen und der bronchialen Hyperreaktivität.
2. die Abschätzung der unterschiedlichen Exposition durch bekannte und vermutete Risikofaktoren des Asthma.
3. die Ermittlung der unterschiedlichen Behandlungsformen des Asthma in der europäischen Gemeinschaft.

Unter Koordination des Department of Community Medicine des St. Thomas Medical College London wird erstmals auf breiter europäischer Basis unter Beteiligung nord-amerikanischer und australischer Zentren eine methodisch vergleichbare Untersuchung von Erwachsenen durchgeführt. Etwa 50 Zentren aus 30 Ländern sind daran beteiligt, darunter zwei deutsche Zentren: Erfurt und Hamburg.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die durch Fragebogen ermittelten Häufigkeiten von Asthma, von Atemwegssymptomen und Allergien zwischen Erfurt und Hamburg zu vergleichen.

## Methodik

Die Zielpopulation bestand aus Erwachsenen im Alter von 20 bis 44 Jahren. Die Studie wurde in zwei Stufen durchgeführt. Stufe 1 bestand aus einer postalischen Befragung von etwa 4500 Personen. Bei einer Teilstichprobe dieser befragten Personen erfolgte in Stufe 2 eine umfangreiche Untersuchung. Das Methodeninventar der EC-Studie umfaßt für die Stufe 1 einen postalisch versandten Screening-Fragebogen, bestehend aus 10 Fragen zu Atemwegssymptomen und -erkrankungen (Abb. 1). Ein Gremium von Experten der beteiligten vier deutschsprachigen Zentren (je 1 Zentrum aus Österreich und der Schweiz, 2 Zentren aus der BRD) hat den Fragebogen aus dem Englischen ins Deutsche übertragen. Nach Rückübersetzung ins Englische durch Fachübersetzer erfolgten nochmals geringfügige Korrekturen der deutschen Übersetzung. Aus den deutschen Begriffen ‚brummend‘, ‚pfeifend‘, ‚keuchend‘, ‚giemend‘, ‚rasselnd‘, ‚fiepend‘ wurden durch ein Expertengremium die deutschen Beschreibungen von Atemgeräuschen ausgewählt, die der inhaltlichen Bedeutung des ‚wheeze‘ am nächsten kommen. In der 2. Stufe finden neben einem umfangreichen Interview-Fragebogen ein Haut-Prick-Test gegen Standardallergene, eine Lungenfunktionsprüfung mit Fluß-Volumen-Kurve, eine unspezifische Bronchialprovokation mit Methacholin und ggf. Bronchospasmyolyse sowie die Bestimmung von Gesamt-IgE und spezifischem IgE Anwendung. Die vorliegende Darstellung erster Ergebnisse beschränkt sich auf den Vergleich der Angaben des Screening-Fragebogens in Hamburg und Erfurt.

Über die Einwohnermeldeämter wurde eine Zufallsstichprobe von 4992 Probanden aus Erfurt und 4500 Probanden aus Hamburg im Alter zwischen 20 und 44 Jahren gezogen (Tab. 1). Diese Zufallsstichprobe wurde durch Abzug der zwischenzeitlich Verstorbenen, der unbekannt oder nach außerhalb Verzogenen, derjenigen, die außerhalb des untersuchten Altersbereiches lagen und der über einen Zeitraum von mehr als 2 Monaten nicht am Ort Anwesenden bereinigt. Nach maximal viermaligem Kontakt zu den ausgewählten Probanden konnte in Erfurt eine Antwortrate von 74%, in Hamburg eine solche von

<b>Fragebogen zu Atemwegserkrankungen</b>		
	Probandennummer	Etikett
<b>Zur Beantwortung der Fragen kreuzen Sie bitte das zutreffende Kästchen an. Wenn Sie unsicher mit einer Antwort sind, wählen Sie bitte „NEIN“.</b>		
1.	Hatten Sie jemals in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in Ihrem Brustkorb? Wenn „NEIN“, gehen Sie zu Frage 2, wenn „JA“:	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.1.	Hatten Sie jemals Atemnot, als dieses pfeifende Geräusch auftrat?	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.2.	Hatten Sie dieses Pfeifen oder Brummen, wenn Sie nicht erkältet waren?	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten mit einem Engegefühl im Brustkorb aufgewacht?	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten durch einen Anfall von Atemnot aufgewacht?	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten wegen eines Hustenanfalls aufgewacht?	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	Haben Sie in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall gehabt?	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	Nehmen Sie derzeit irgendeine Medizin (zum Beispiel Inhalationen, Dosieraerosole (Sprays) oder Tabletten) gegen Asthma?	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel „Heuschnupfen“?	NEIN JA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Abbildung 1: Deutsche Fassung des Screeningfragebogens des EC Respiratory Health Survey

80% erreicht werden. Die etwas niedrigere Antwortrate in Erfurt ist wahrscheinlich durch Instabilitäten infolge der schwierigen wirtschaftlichen Situation zu erklären, da sie in deutlichem Gegensatz zu sehr viel höheren Beteiligungsdaten an vergleichbaren Untersuchungen früherer Jahre steht.

Tabelle 1: Beschreibung der Stichproben zum Stichtag 30. 06. 1991

Geburtsjahr 1947–71	Erfurt	Hamburg
Zufallsstichprobe roh	n = 4992	n = 4500
Zufallsstichprobe bereinigt	n = 4429	n = 3934
davon geantwortet	n = 3272 (74%)	n = 3156 (80%)
verweigert	n = 116 ( 3%)	n = 267 ( 7%)
ohne Antwort	n = 1041 (23%)	n = 511 (13%)

Tabelle 2: Beschreibung des Antwortverhaltens

	Erfurt	Hamburg
1. Anschreiben	49%	43%
2. Anschreiben	21%	22%
3. Anschreiben	16%	7%
Hausbesuche	14%	1%
Telefonkontakt	0	26%

Bei Querschnittsuntersuchungen ist einheitliches und standardisiertes Vorgehen in allen methodischen Details und in allen beteiligten Untersuchungszentren das entscheidende Kriterium, um vergleichbare Resultate zu erhalten. So wurden in Hamburg und Erfurt die gleichen Anschreiben benutzt. Es wurde eine sprachlich identische Übersetzung des englischen Fragebogens in beiden deutschen Zentren eingesetzt. Die Befragungen erfolgten zeitgleich in der Zeit von September 1991 bis November 1992. Aufgrund einer unterschiedlich ausgeprägten Infrastruktur der Kommunikationstechnik mußten jedoch bei der Kontaktaufnahme zu den Probanden in Erfurt und Hamburg z. T. unterschiedliche Wege beschritten werden (Tab. 2). In Erfurt folgten dem ersten Anschreiben bei negativem Ergebnis zunächst zwei Erinnerungsschreiben. In Hamburg konnte ein Großteil der Probanden hingegen zusätzlich in einer frühen Phase bereits telefonisch kontaktiert werden. Da in Erfurt zu wenig private Telefonanschlüsse vorhanden waren und somit die Gefahr einer Verzerrung gegeben war, mußte dort in besonderem Maße auf Hausbesuche zurückgegriffen werden, welche in Hamburg erst zum Schluß stattfanden. Es wurden insgesamt 1364 Hausbesuche durchgeführt. Somit bestand der einzige Unterschied in der Vorgehensweise zwischen beiden Erhebungsgebieten in der vermehrten Durchführung von Hausbesuchen in Erfurt einerseits und in der vermehrten telefonischen Kontaktierung in Hamburg andererseits. Nach doppelter Dateneingabe wurde das Statistikprogrammpaket SAS 6.09 und ein CONVEX-Rechner zur Auswertung genutzt.

## Ergebnisse

Die Ein-Jahres-Prävalenz des Asthmaanfalls lag in Erfurt mit 1,3% statistisch signifikant unter derjenigen in Hamburg mit 2,9%. Diese Unterschiede fanden sich in allen Altersgruppen bei Männern und Frauen wieder (Tabelle 3). Ein ähnlicher Unterschied spiegelte sich auch in den Angaben zur aktuellen Asthmamedikation wider. In Erfurt betrug die Häufigkeit der aktuellen Medikamenteneinnahme wegen Asthma im Durchschnitt 1,6%, in Hamburg 3,4%. Diese Unterschiede fanden sich analog bei Männern und Frauen in allen untersuchten Altersgruppen (Tabelle 3).

Auf die Frage „Hatten Sie jemals pfeifende oder brummende Atemgeräusche?“ (in der Tabelle 4a ‚wheezing‘), antworteten 13% der Erfurter und 21% der Hamburger mit ja. Dieser Unterschied ist wiederum statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Er fand sich in allen Altersgruppen sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Tabelle 4a). In Hamburg gaben doppelt so viele Personen an, dieses Atemgeräusch wahrzunehmen, auch ohne erkältet zu sein. Diese Differenzen fanden sich in allen Altersgruppen bei Männern und bei Frauen in signifikanter Deutlichkeit (Tabelle 4a). Die Frage „Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten mit einem Engegefühl im Brustkorb aufgewacht?“, wurde in Erfurt und in Hamburg in gleicher Weise bejaht. Im Gegensatz zu den vorher gezeigten Symptomen fand sich bei diesem Merkmal in Erfurt und Hamburg ein weitgehend

Tabelle 3: Vergleich der Häufigkeiten der 1-Jahres-Asthmaanfallsrate und der medikamentösen Behandlung in Erfurt und Hamburg inclusive 95%-Konfidenzintervall (CI)

Alter (Jahre)			1-Jahres-Asthmaanfallsrate (Frage 5)			derzeitige Asthmamedikation (Frage 6)		
			n	%	CI	n	%	CI
Männer	20–29	Erfurt	8	1,5	[0,5; 2,5]	10	1,8	[0,7; 3,0]
		Hamburg	23	3,6	[2,1; 5,0]	24	3,7	[2,3; 5,2]
	30–39	Erfurt	7	1,0	[0,3; 1,8]	10	1,5	[0,6; 2,4]
		Hamburg	16	2,8	[1,5; 4,2]	22	3,9	[2,3; 5,5]
	40–44	Erfurt	1	0,3	[0,0; 1,0]	3	1,0	[0,0; 2,2]
		Hamburg	5	1,7	[0,2; 3,1]	89	2,7	[0,9; 4,5]
gesamt	Erfurt	16	1,1	[0,5; 1,6]	23	1,5	[0,9; 2,1]	
Hamburg	44	2,9	[2,1; 3,8]	54	3,6	[2,6; 4,5]		
Frauen	20–29	Erfurt	7	1,1	[0,3; 1,9]	8	1,3	[0,4; 2,1]
		Hamburg	23	3,6	[2,2; 5,1]	26	4,1	[2,6; 5,6]
	30–39	Erfurt	14	1,8	[0,9; 2,8]	15	2,0	[1,0; 3,0]
		Hamburg	19	3,0	[1,7; 4,3]	18	2,8	[1,5; 4,1]
	40–44	Erfurt	5	1,4	[0,2; 2,6]	6	1,7	[0,3; 3,0]
		Hamburg	7	1,9	[0,5; 3,3]	11	3,0	[1,3; 4,7]
gesamt	Erfurt	26	1,5	[0,9; 2,1]	29	1,7	[1,1; 2,3]	
Hamburg	49	3,0	[2,2; 3,8]	55	3,3	[2,5; 4,2]		

ähnliches Verteilungsmuster sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Tabelle 4b). So nahm die Häufigkeit dieser Symptomatik bei den Erfurter und den Hamburger Frauen in gleicher Weise mit dem Alter zu, während sie bei den Erfurter und Hamburger Männern geringfügig mit dem Alter abnahm. Die Frage nach Atemnotanfällen wird von den Männern in Hamburg häufiger bejaht. Bei den Frauen gibt es keine Unterschiede in den Raten von Atemnotanfällen in Erfurt und Hamburg. Die Frage „Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten wegen eines Hustenanfalls aufgewacht?“, wurde in Hamburg in allen Altersgruppen sowohl bei Männern als auch bei Frauen geringfügig häufiger bejaht (Tabelle 4b).

Die Häufigkeit des Heuschnupfens war in Hamburg fast doppelt so hoch wie in Erfurt. 22,7% der Hamburger und 13,4% der Erfurter Männer gaben an, eine allergische Rhinitis wie z. B. Heuschnupfen zu haben. bei den Frauen beträgt die Häufigkeit der allergischen Rhinitis in Erfurt 13,3% und in Hamburg 23,5%. Die Unterschiede waren in allen Altersgruppen bei Männern und bei Frauen signifikant (Tabelle 5).

## Diskussion

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- In Erfurt war im Befragungszeitraum die Ein-Jahres-Prävalenz bei Asthma bronchiale nur etwa halb so groß wie in Hamburg.
- In Erfurt war die aktuelle Einnahme von Asthmamedikamenten etwa halb so groß wie in Hamburg.

- Symptome des ‚Wheezing‘ wurden in Erfurt wesentlich seltener angegeben als in Hamburg.
- Die Symptome ‚Engegefühl im Brustkorb‘ werden in Erfurt und Hamburg sowohl von Männern als auch von Frauen ebenso häufig angegeben. Auch die Häufigkeit von Atemnotanfällen unterscheidet sich nicht zwischen Erfurter und Hamburger Frauen. Männer aus Erfurt geben statistisch signifikant seltener dieses Symptom an. Die Häufigkeit des nächtlichen Hustenanfalls ist in Erfurt ebenso signifikant niedriger.
- Heuschnupfen wurde in der Erfurter Bevölkerung bei Erwachsenen wesentlich seltener angegeben als in Hamburg.

Die Angaben zur Asthmaprävalenz und zur aktuellen Behandlung eignen sich nur bedingt für den Vergleich, da sie durch Unterschiede in diagnostischen Gewohnheiten der Ärzte in Ost- und Westdeutschland und durch unterschiedliche Gesundheitssysteme beeinflusst werden können. Besser geeignet sind hier standardisiert ermittelte Symptome. Die ausgeprägtesten Unterschiede zwischen Erfurt und Hamburg zeigen sich bei den ‚Wheezing‘-Symptomen, die für Asthma spezifischer sind als die darüber hinaus erfragten respiratorischen Symptome. Das Verhältnis der Symptommhäufigkeiten in Erfurt und Hamburg ist für diese Atemgeräusche fast 2. Dagegen werden Symptome mit einer niedrigeren Spezifität für Asthma wie z. B. ‚Engegefühl im Brustkorb‘ oder ‚Anfall von Atemnot‘ in Erfurt und Hamburg etwa gleich häufig angegeben. Dieses Ergebnis spricht gegen eine zu unterstellende generelle höhere Klagsamkeit in der Hamburger Bevölkerung.

Tabelle 4a: Vergleich der Häufigkeiten von respiratorischen Symptomen in den letzten 12 Monaten zwischen Erfurt und Hamburg (95%-Konfidenzintervall (CI) in Klammern)

Alter (Jahre)	Wheezing (Frage 1)			Wheezing mit Atemnot (Frage 1.1)			Wheezing ohne Erkältung (Frage 1.2)				
	n	%	CI	n	%	CI	n	%	CI		
Männer	20–29	Erfurt	67	12,2	[9,5; 15,0]	22	4,0	[2,4; 5,7]	36	6,6	[4,5; 8,7]
		Hamburg	156	24,1	[20,8; 27,4]	45	7,0	[5,0; 8,9]	96	14,8	[12,1; 17,6]
	30–39	Erfurt	97	14,2	[11,6; 16,8]	37	5,5	[3,8; 7,2]	59	8,7	[6,5; 10,8]
		Hamburg	127	22,4	[18,9; 25,8]	44	7,7	[5,5; 9,9]	86	15,1	[12,2; 18,1]
	40–44	Erfurt	31	10,8	[7,2; 14,3]	8	2,8	[0,9; 4,7]	18	6,3	[3,5; 9,0]
		Hamburg	52	17,5	[13,2; 21,8]	19	6,4	[3,6; 9,2]	37	12,5	[8,7; 16,2]
	gesamt	Erfurt	195	12,8	[11,2; 14,5]	67	4,4	[3,4; 5,5]	113	7,5	[6,1; 8,8]
		Hamburg	335	22,2	[20,1; 24,2]	108	7,1	[5,8; 8,4]	219	14,5	[12,7; 16,3]
Frauen	20–29	Erfurt	86	13,7	[11,0; 16,4]	24	3,9	[2,3; 5,4]	34	5,4	[3,7; 7,2]
		Hamburg	134	21,1	[18,0; 24,3]	54	8,5	[6,3; 10,7]	77	12,1	[9,6; 14,7]
	30–39	Erfurt	111	14,6	[12,1; 17,1]	56	7,4	[5,5; 9,3]	61	8,0	[6,1; 10,0]
		Hamburg	133	20,7	[17,6; 23,9]	58	9,0	[6,8; 11,3]	81	12,6	[10,1; 15,2]
	40–44	Erfurt	43	12,0	[8,7; 15,4]	18	5,1	[2,8; 7,4]	24	6,8	[4,1; 9,4]
		Hamburg	63	17,2	[13,3; 21,0]	29	7,9	[5,1; 10,7]	39	10,6	[7,5; 13,8]
	gesamt	Erfurt	240	13,8	[12,2; 15,4]	98	5,7	[4,6; 6,7]	119	6,8	[5,7; 8,0]
		Hamburg	330	20,1	[18,2; 22,0]	141	8,6	[7,2; 9,9]	197	12,0	[10,4; 13,6]

Tabelle 4b: Vergleich der Häufigkeiten von respiratorischen Symptomen in den letzten 12 Monaten zwischen Erfurt und Hamburg (95%-Konfidenzintervall (CI) in Klammern)

Alter (Jahre)	Engegefühl im Brustkorb im letzten Jahr (Frage 2)			Anfall von Atemnot im letzten Jahr (Frage 3)			Hustenanfall im letzten Jahr (Frage 4)					
	n	%	CI	n	%	CI	n	%	CI			
Männer	20–29	Erfurt	47	8,6	[6,3; 11,0]	19	3,5	[1,9; 5,0]	79	14,4	[11,5; 17,4]	
		Hamburg	63	9,7	[7,5; 12,0]	31	4,8	[3,1; 6,4]	138	21,4	[18,2; 24,5]	
	30–39	Erfurt	53	7,7	[5,7; 9,8]	24	3,5	[2,1; 4,9]	102	15,0	[12,3; 17,7]	
		Hamburg	51	9,0	[6,6; 11,3]	35	6,2	[4,2; 8,1]	112	19,7	[16,4; 23,0]	
	40–44	Erfurt	21	7,2	[4,3; 10,2]	17	5,9	[3,2; 8,6]	45	15,5	[11,4; 19,7]	
		Hamburg	20	6,7	[3,9; 9,6]	11	3,7	[1,6; 5,9]	71	23,9	[19,1; 28,8]	
	gesamt	Erfurt	121	8,0	[6,6; 9,3]	60	3,9	[3,0; 4,9]	226	14,9	[13,1; 16,7]	
		Hamburg	134	8,9	[7,4; 10,3]	77	5,1	[4,0; 6,2]	321	21,2	[19,2; 23,3]	
	Frauen	20–29	Erfurt	48	7,6	[5,5; 9,7]	24	3,8	[2,3; 5,3]	138	21,9	[18,7; 25,2]
			Hamburg	53	8,4	[6,2; 10,5]	22	3,5	[2,0; 4,9]	177	27,9	[24,4; 31,4]
		30–39	Erfurt	83	10,9	[8,7; 13,2]	37	4,9	[3,3; 6,4]	200	26,4	[23,2; 29,5]
			Hamburg	70	10,9	[8,5; 13,3]	34	5,3	[3,6; 7,0]	196	30,6	[27,0; 34,1]
40–44		Erfurt	47	13,2	[9,7; 16,8]	24	6,7	[4,1; 9,3]	79	22,1	[17,8; 26,4]	
		Hamburg	44	12,0	[8,7; 15,3]	20	5,4	[3,1; 7,8]	108	29,5	[24,8; 34,2]	
gesamt		Erfurt	178	10,2	[8,8; 11,6]	85	4,9	[3,9; 5,9]	417	23,9	[21,9; 25,9]	
		Hamburg	167	10,2	[8,7; 11,6]	76	4,6	[3,6; 5,6]	481	29,3	[27,1; 31,5]	

Die größere Häufigkeit der allergischen Rhinitis in Hamburg wird auch gestützt durch neuere Ergebnisse des Gesundheitssurveys, der in den Jahren 1991 und 1992 in beiden Teilen Deutschlands repräsentative Erwachsenenpopulationen befragte und untersuchte (4). Insbesondere für die 24–49jährigen Erwachsenen ergeben sich sowohl für Männer als auch für Frauen höhere Prävalenzraten in Westdeutschland. Da Antikörper gegen die wesentlichen Inhalationsallergene (RAST) in der westdeutschen Bevölkerung gleichfalls häufiger verbreitet waren, ist ein ‚reporting bias‘ auszuschließen.

Interessant ist die in beiden Studien nachweisbare Tendenz der Angleichung der Ost-West-Prävalenzraten der allergischen Rhinitis mit zunehmendem Alter. Die in 40 Jahren auseinandergedrifteten Lebensumstände in Ost- und Westdeutschland bzgl. der Innenraumexpositionen, der Krankengeschichte in der frühen Kindheit, des medizinischen Versorgungssystems u. a. könnten tatsächlich mit der unterschiedlichen Entwicklung der Häufigkeiten allergischer Erkrankungen in Ost- und Westdeutschland im Zusammenhang stehen. Diese interessanten Spekulationen sind wissenschaftlich zu analysieren.

Unterschiede dieser Größenordnung in der Verbreitung des Asthma, des ‚Wheezing‘ und der allergischen Rhinitis zwischen Hamburg und Erfurt waren nicht zu erwarten. Erklärungen für die Ursachen dieser deutlichen Unterschiede in der Verbreitung des Asthmas bzw. der Atemwegssymptome insbesondere zwischen Erfurt und Hamburg können zum gegenwärtigen Stand der Auswertung dieser komplexen Untersuchung noch nicht gegeben werden. Dies kann erst nach vollständiger Auswertung des Datenmaterials der Untersuchungsphase (Stufe II) erfolgen.

Für Kinder liegen vergleichende Untersuchungen aus München und Leipzig (13) sowie aus mehreren Orten Sachsen-Anhalts und Nordrhein-Westfalens vor (11). Die Lebenszeitprävalenz des Asthma war in Ostdeutschland in beiden Vergleichsstudien tendenziell, aber statistisch nicht signifikant niedriger als in den west- bzw. süddeutschen Untersuchungsorten (11, 13, 23). Jüngst publizierte Ergebnisse belegen eine statistisch signifikant niedrigere Asthmarate in Leipzig/Halle im Vergleich zu München (14). Wie bei dem vorliegenden Vergleich von Erwachsenen, so zeigte sich auch bei Kindern aus Nordrhein-Westfalen und München sowohl eine höhere Lebenszeitprävalenz der ärztlichen Diagnose Heuschnupfen (11, 13) als auch typischer Symptome der Rhinitis (13). Dagegen wurde Bronchitis in den west- und süddeutschen Zentren seltener von den Ärzten diagnostiziert (11, 13). Während die höhere Bronchitishäufigkeit in Ostdeutschland auf dem Hintergrund höherer Außenluftschadstoffbelastungen interpretiert wird, werden für die Unterschiede in allergischen Erkrankungen bei Kindern aus Ost- und Westdeutschland unspezifisch ‚westlicher Lebensstil‘ und ‚Lebensbedingungen‘ als Ursachen angeführt (13).

#### Danksagung:

Frau Andrea Schneider wird für die sorgfältige Prüfung der Daten und die deskriptive Statistik der Erfurter Daten gedankt.

Tabelle 5: Vergleich der Häufigkeit von allergischer Rhinitis zwischen Erfurt und Hamburg inklusive 95%-Konfidenzintervall (CI)

Alter (Jahre)			Allergische Rhinitis) (Frage 7)		
			n	%	CI
Männer	20–29	Erfurt	89	16,4	[13,3; 19,5]
		Hamburg	177	27,4	[23,9; 30,8]
	30–39	Erfurt	87	12,8	[10,3; 15,3]
		Hamburg	121	21,4	[18,0; 24,8]
	40–44	Erfurt	27	9,3	[6,0; 12,7]
		Hamburg	45	15,2	[11,1; 19,2]
	gesamt	Erfurt	203	13,4	[11,7; 15,1]
		Hamburg	343	22,7	[20,6; 24,8]
Frauen	20–29	Erfurt	85	13,5	[10,9; 16,2]
		Hamburg	170	26,8	[23,3; 30,2]
	30–39	Erfurt	100	13,2	[10,8; 15,6]
		Hamburg	144	22,5	[19,2; 25,7]
	40–44	Erfurt	46	13,0	[9,5; 16,5]
		Hamburg	72	19,6	[15,6; 23,7]
	gesamt	Erfurt	231	13,3	[11,7; 14,9]
		Hamburg	386	23,5	[21,4; 25,5]

**Literatur**

- [1] AUERBACH, I., SPRINGER, C., GODFREY, S. (1993): Total population survey of the frequency and severity of asthma in 17 year old boys in an urban area in Israel. *Thorax* **48**, 139–141.
- [2] ARSHAD, S. H., STEVENS, M., HIDE, D. W. (1993): The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin. Exp. Allergy* **23**, 504–511.
- [3] BAUR, X. (1993): Berufsbedingte Asthmaursachen. *Atemw.-Lungenkrkh.* **19**, 345–350.
- [4] BELLACH, B. (1994): Inhalationsallergien in: Die Gesundheit der Deutschen. Ein Ost-West-Vergleich. *SozEp Hefte des BGA* **4**, 91–102.
- [5] BERNSTEIN, D. I., KORBEE, L., STAUDER, T., BERNSTEIN, J. A., SCINTO, J., HERD, Z. L., BERNSTEIN, I. L. (1993): The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* **92**, 387–396.
- [6] BRUNEKREEF, B., GROOT, B., HOECK, G. (1992): Pets, allergy and respiratory symptoms in children. *Int. J. Epidemiol.* **21**, 338–342.
- [7] BURNEY, P., LUCZYNSKA, C., CHINN, S., JARVIS, D. (1994): The European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Resp. J.* **7**, 954–960.
- [8] CAMPBELL, K., DAVIS, J., KINGSTON, H., MILNE, G. A. (1993): An all age group study of the prevalence of asthma in Golden Bay. *N-Z-Med. J.* **106**, 282–283.
- [9] CHANG, C. C., PHINNEY, S. D., HALPERN, G. M., GERSHWIN, M. E. (1993): Asthma mortality: another opinion—is it a matter of life and . . . bread? *J. Asthma* **30**, 93–103.
- [10] CHARPIN, D., HUGHES, B., MALLEA, M., SUTRA, J. P., BALANSARD, G., VERLOET, D. (1993): Seasonal allergic symptoms and their relation to pollen exposure in South East France. *Clin. Exp. Allergy* **23**, 435–439.
- [11] KRÄMER, U., ALTUS, C., BEHRENDT, H., DOLGNER, R., GUTSMUTHS, F. J., HILLE, J., HINRICH, J., MANGOLD, M., PAETZ, B., RANFT, U., RÖPKE, H., TEICHMANN, S., WILLER, H.-J., SCHLIPKÖTER, H.-W. (1992): Epidemiologische Untersuchungen zur Auswirkung der Luftverschmutzung auf die Gesundheit von Schulanfängern. *Forum Städte-Hygiene* **43**, 82–87.
- [12] LINTNER, T. J., BRAME, K. A. (1993): The effects of season, climate, and air-conditioning on the prevalence of Dermatophagoides mite allergens in household dust. *J. Allergy Clin. Immunol.* **91**, 862–867.
- [13] MUTIUS VON, E., FRITZSCH, C., WEILAND, S. K., RÖLL, G., MAGNUSSEN, H. (1992): Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* **305**, 1395–1399.
- [14] MUTIUS VON E., MARTINEZ, F. D., FRITZSCH, C., NICOLAI, T., ROELL, G., THIEMANN, H. H. (1994): Prevalence of Asthma and Atopy in Two Areas of West and East Germany. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **149**, 358–364.
- [15] MYERS, P., ORMEROD, L. P. (1992): Increased asthma admission rates in Asian patients: Blackburn 1987. *Respir. Med.* **86**, 297–300.
- [16] NOWAK, D. und MAGNUSSEN, H. (1993): Epidemiologie des Asthma bronchiale. *Atemw.-Lungenkrankh.* **19**, 288–295.
- [17] PEAT, J. K., HABY, M., SPLIKER, J., BERRY, G., WOOLCOCK, A. J. (1992): Prevalence of asthma in adults in Busseton, Western Australia. *BMJ* **305**, 1326–1329.
- [18] SCHMITZBERGER, R., RHOMBERG, K., BUCHELE, H., PUCHEGGER, R., SCHMITZBERGER-NATZMER, D., KEMMLER, G., PANOSCH, B. (1993): Effects of air pollution on the respiratory tract of children. *Pediatr. Pulmonol.* **15**, 68–74.
- [19] SENTHISELVAN, A., CHEN, Y., DOSMAN, J. A. (1993): Predictors of asthma and wheezing in adults. Grain farming, sex and smoking. *Am. Rev. Respir. Dis.* **148**, 667–670.
- [20] WEISS, K. B., GERGEN, P. I., WAGENER, D. K. (1993): Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity. *Annu. Rev. Publ. Healths* **14**, 491–513.
- [21] WICHMANN, H. E., HEINRICH, J., ADAM, H., BACH, H., BECK, E., DOCKERY, D., FRANKE, K., GOLDSTEIN, I., GUTSCHMIDT, K., HEYDER, J., LUTTMANN, H., MANUWALD, O., SCHWARTZ, J., SPENGLER, J., SPIX, C., VÖLKSCH, G., WÖLKE, G.: Umweltepidemiologische Studien in den neuen Bundesländern. *GSF-Bericht* **31/1993**, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit Neuherberg.

- [22] WICHMANN, H. E.: persönliche Mitteilung.  
[23] WICHMANN, H. E., HEINRICH, J.: Health effects of high level exposure to traditional pollutants in East-Germany-Review and ongoing research, Environ. Health Persp. in press.

Heinrich, Joachim	GSF Forschungszentrum, Institut für Epidemiologie, Ingolstädter-Landstr. 1, 85758 Oberschleißheim
Wichmann, Heinz-Erich	
Beck, Ekkehard	F.I.L.T. Forschungsgesellschaft für Lungen- u. Thoraxerkrankungen mbH, Karower Str. 11, Haus 205, 13122 Berlin-Buch
Nowak, Dennis 1, 2	1) Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Wöhrendamm 80, 22927 Großhansdorf 2) Zentralinstitut für Arbeitsmedizin Adolf-Schönfelder-Str. 5, 22051 Hamburg
Jörres, Rudolf	Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Wöhrendamm 80, 22927 Großhansdorf
Magnussen, Helgo	
Claussen, Matthias	Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin, Martinistr. 52, 20251 Hamburg
Berger, J.	
Korrespondenzadresse:	Dr. Joachim Heinrich, GSF Forschungszentrum, Institut für Epidemiologie, Ingolstädter-Landstr. 1, 85758 Oberschleißheim, Tel. 089/31 87-41 50, Fax. 089/31 87-33 80

Eingang des Manuskripts 30. 8. 94  
Eingang der revidierten Fassung 1. 2. 95

## **Kein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome nach Entfernung kolorektaler Adenome – Ergebnisse eines flächendeckenden registergestützten Follow-up**

### **No increased risk of developing colorectal cancer after polypectomy – results of a population based follow-up**

Swart, E.<sup>1)</sup>; Richter, I.<sup>1)</sup>; Robra, B.-P.<sup>1)</sup>; Grad, A.<sup>2)</sup>

#### **Kurztitel**

*Kolonkarzinomrisiko nach Entfernung von kolorektalen Adenomen*

#### **Short title**

*Risk of colorectal cancer after polypectomy*

#### **Zusammenfassung**

*Ziel dieser Studie war die Bestimmung von Determinanten des Kolonkarzinomrisikos nach Entfernung kolorektaler Adenome und der Inzidenzvergleich von Adenompatienten mit der Normalbevölkerung. Alle 338 Patienten, die zwischen 1965 und 1980 im Krankenhaus von Falun (Schweden) behandelt und deren Adenome mit wenigen Ausnahmen entfernt wurden, bildeten unsere Studienpopulation. Über die schwedischen Krebs- und Todesursachenregister wurden sie durchschnittlich zehn Jahre prospektiv auf das Auftreten von kolorektalen Karzinomen verfolgt. Im Beobachtungszeitraum wurden achtzehn Karzinome gezählt. In einer multivariaten Überlebenszeitanalyse erwiesen sich die Größe und der histologische Typ der Adenome als Determinanten des Risikos für ein kolorektales Karzinom. Der Vergleich der Inzidenz kolorektaler Karzinome unserer Population mit der der Normalbevölkerung erbrachte keine signifikanten Unterschiede (SMR: 1,09; 95%-KI: [0,74; 1,53]). Nach Entfernung kolorektaler Adenome erscheint eine engmaschige Überwachung aller Patienten nicht notwendig.*

<sup>1)</sup> Institut für Sozialmedizin, Med. Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

<sup>2)</sup> Dept. of Clinical Pathology and Cytology, Falun Hospital, Falun, Schweden

**Abstract**

*This study was implemented to determine risk factors of developing colorectal carcinoma after resection of colorectal adenoma. Also, the cancer incidence in a group of patients with adenoma was compared with that of the general population. All patients from Falun hospital (Sweden) from 1965 and 1980, whose adenoma were removed in most cases were monitored prospective about ten years on average. Eighteen cancers were found in the follow-up period. By a multivariate analysis of survival time the size and histological type of the adenoma were shown to be factors of developing colorectal cancer. There was now significant difference in the incidence of colorectal cancer in our study population and the reference population (SMR: 1,09; 95%-KI: [0,74; 1,53]). So, after removal of colorectal adenoma a monitoring of this patients in short intervals is not indicated.*

**Schlüsselworte:**

*Kolorektales Adenom — kolorektales Karzinom — Follow-up — Krebsinzidenz — Polypektomie*

**Keywords**

*Colorectal adenoma — colorectal cancer — follow up — cancer incidence — polypectomy*

**Einleitung**

Adenome sind umschriebene Auswüchse der Darmschleimhaut. Die Prävalenz der Kolonadenome wird mit 5–20% angegeben, wobei die meisten keine Beschwerden verursachen. Die Bedeutung der Adenome resultiert aus der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz (HERMANEK 1982, MORSON 1974): Ein beträchtlicher Teil der kolorektalen Karzinome entsteht schrittweise aus vorhandenen Adenomen des Kolons. Der Hauptteil der bei einem Patienten entdeckbaren Adenome entartet allerdings im Laufe seines Lebens nie (MORSON 1974). Es ist daher nicht berechtigt, sie insgesamt als Vorstufen des kolorektalen Karzinoms anzusehen. Sie verdienen vielmehr eine eigenständige Einordnung ihres frühdiagnostischen und frühtherapeutischen Potentials.

Das maligne Potential der Adenome ist dabei von verschiedenen Einflußgrößen abhängig, die in Charakteristika der Patienten und der Adenome begründet liegen (GATTESCHI et al. 1991, MORSON, 1974, JANTSCHER 1991, RICHTER 1994, WEGENER et al. 1986). Symptome, die auf Adenome hindeuten können, sind vor allem okkultes oder sichtbares Blut im Stuhl sowie Schleimabsonderungen. Daher werden durch den Okkultbluttest zur Früherkennung des Darmkrebses — seit 1971 zusammen mit der rektalen digitalen Untersuchung Bestandteil des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms — in Verbindung mit der Endoskopie als Verfahren zur Abklärung von Verdachtsfällen auch eine große Zahl von Adenomen entdeckt.

Das Screening beschwerdefreier Patienten auf Kolonkarzinome hat das Nebenziel, durch Polypenentdeckung und -entfernung einen wirksamen Schutz vor Kolonkarzinomen zu bieten. Wegen der Adenom-Karzinom-Sequenz liegt es nahe, die Suche nach und die Entfernung von kolorektalen Adenomen mit anschließender regelmäßiger Nachbeobachtung als sekundäre Prävention bei einer kolorektalen Risikogruppe einerseits und als primäre Prävention von (invasiven) kolorektalen Karzinomen andererseits anzusehen.

Es ist jedoch noch unklar, wie engmaschig die Überwachung (im Durchschnitt oder differenziert nach Risiko) sein sollte und welcher Preis in Form von Nebenwirkungen der Diagnostik, Einschränkungen der Lebensqualität und finanzieller Kosten für dieses Ziel zu zahlen ist. Mit Routineintervallen zwischen zwei und fünf Jahren werden verschiedene Follow-up-Schemata für Adenompatienten vorgeschlagen. Die erste Kontrolle wird nach einem bis drei Jahren gefordert (MATEK et al. 1985, JANTSCHER 1991).

Trotz zahlreicher Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf der Adenom-Karzinom-Sequenz und das Entartungsrisiko von Adenomen steht der Nachweis eines erhöhten Karzinomrisikos von Adenompatienten gegenüber der Normalbevölkerung bislang aus. Die vorliegende Untersuchung will die Frage klären, ob überhaupt von einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome bei Adenompatienten ausgegangen werden kann und die genannten Empfehlungen für eine Überwachung der Adenompatienten daher eine empirische Bestätigung erfahren. Außerdem werden verschiedene potentielle Determinanten des Karzinomrisikos auf ihre Bedeutung als prognostische Faktoren und für die Bestimmung einer möglichen Nachbeobachtungsstrategie untersucht.

### Material und Methode

Für diese Arbeit wurde Einsicht in die histologischen Protokolle aller 541 Adenompatienten genommen, die von 1965 bis 1980 im Bezirkskrankenhaus Falun (Mittelschweden) behandelt wurden. Bis Mitte der 70er Jahre wurde bei etwa 10–40 Patienten pro Jahr die Diagnose ‚kolorektales Adenom‘ gestellt, später wegen des verstärkten Einsatzes der flexiblen Endoskopie ca. 60–100 × pro Jahr. Nach Ausschluß von 203 Fällen mit einer von Anfang an bestehenden Darmkrebserkrankung, einer bekannten Colitis ulcerosa, einer familiären Polyposis coli und mit nicht-neoplastischen Polypen bilden 338 Patienten mit je mindestens einem Adenom unsere (bevölkerungsbezogene) Studienkohorte.

Das pathologische Institut des Krankenhauses Falun (Leiter: Prof. Adel Gad) ist das einzige der Region. Den umliegenden Ärzten wird daher empfohlen, das gesamte pathologisch zu untersuchende Material dorthin zu schicken. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, daß im histopathologischen Institut von Falun mindestens 90% aller im Regierungsbezirk Kopparberg (ca. 280000 Einwohner) entnommenen Gewebeproben beurteilt werden.

Anhand der Krankenakten wurden Gründe für die Untersuchung, Charakteristika der entdeckten Adenome und die Art der klinischen Intervention erhoben. Um eine einheitliche pathologische Befundung zu gewährleisten, wurden für unsere Untersuchung alle Präparate durch den Leiter des pathologischen Instituts in Falun erneut begutachtet.

Das Follow-up der Studienpopulation erfolgte über das schwedische Krebsregister und das schwedische Todesursachenregister. Anhand der Personenkennzahl konnte bis zum Stichtag 31. 12. 1988 im Krebsregister nach Neuerkrankungen an Kolonkarzinom gesucht werden.<sup>1)</sup> Den Veröffentlichungen des Krebsregisters konnten alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzzahlen der schwedischen Gesamtbevölkerung für die Jahre 1965 bis 1988 entnommen werden, für ausgewählte Jahre auch altersstandardisierte Inzidenzzahlen für die einzelnen Regierungsbezirke.

Für einen Teil der nicht im Krebsregister nachzuweisenden Personen konnten in Obduktionsprotokollen Todeszeitpunkt und -ursache ermittelt werden. Eine Liste aller übrigen Personen wurde an das schwedische Todesursachenregister geschickt, das die Totenscheine aller Verstorbenen auf Mikrofilm speichert. Auf diese Weise konnten alle Todesfälle im Kollektiv bis zum Stichtag 30. 6. 1992 ermittelt werden.<sup>2)</sup> Insgesamt war über die Personenkennzahl ein lückenloser Abgleich unserer Studienkohorte mit den beiden Registern möglich.

<sup>1)</sup> Die Daten des Krebsregisters werden nur alle vier Jahre statistisch aufbereitet, so daß neuere Zahlen nicht zur Verfügung standen.

<sup>2)</sup> Eine derartige Datenerfassung und den Abgleich mit personenbezogenen Daten aus Registern erlaubt das schwedische Datenschutzgesetz für wissenschaftliche Zwecke. Der Datenschutzbeauftragte beim Krebsregister trifft die Entscheidung über die Herausgabe der gewünschten Daten. Die personenbezogenen Daten dienen lediglich der Zusammenführung der verschiedenen Datenquellen. Die Analyse der Daten in Deutschland erfolgte anschließend mit anonymisierten Daten.

Tabelle 1: Altersverteilung der Studienpopulation

Altergruppe	Männer		Frauen		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
unter 50 Jahre	15	8,0	11	7,3	26	7,7
50 bis 59 Jahre	33	17,6	20	13,2	53	15,7
60 bis 69 Jahre	62	33,2	53	35,1	115	34,0
70 bis 79 Jahre	57	30,5	46	30,5	103	30,5
80 Jahre und älter	20	10,7	21	13,9	41	12,1
Summe	187	100,0	151	100,0	338	100,0
Durchschnittsalter		66,4 J.		67,4 J.		66,8 J.

Zur Bestimmung von Survivalfunktionen hinsichtlich des Auftretens von Kolonkarzinomen nach der ersten Entdeckung eines Adenoms wurde der Produkt-Limit-Ansatz herangezogen (KAPLAN und MEIER 1958). Unterschiede zwischen verschiedenen Survivalfunktionen wurden mittels des Logrank-Tests (PETO et al. 1977) auf statistische Signifikanz getestet. Eine multivariate Analyse zur Bestimmung von Determinanten der Überlebenszeit erfolgte anhand des Proportional Hazards Model (Cox 1972).

Es wurde für jedes Jahr der Studie (1965–1988) die Zahl der Personenmonate unter Beobachtung in unserer Kohorte nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersklasse berechnet. Nach Multiplizierung mit den jährlichen alters- und geschlechtsspezifischen landesweiten Inzidenzziffern und nach Aufsummierung über Geschlecht und alle Altersklassen erhält man für jedes Jahr die Zahl der zu erwartenden Neuerkrankungsfälle. Weiter aufsummiert über alle 24 Beobachtungsjahre ergibt der Quotient aus beobachteten und erwarteten Fällen das standardisierte Morbiditätsverhältnis SMR (indirekte Standardisierung; BRESLOW und DAY 1987) für den Regierungsbezirk Kopparberg.<sup>3)</sup>

Zum Vergleich der Kolonkarzinominzidenz in unserem Adenomkollektiv und in der Normalbevölkerung standen die alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten aus dem schwedischen Krebsregister für die Jahre 1965 bis 1988 zur Verfügung. Daher wurden die beiden Karzinomfälle, die 1990 post mortem diagnostiziert wurden, aus der Analyse herausgenommen. Hierbei muß jedoch vorher eine Adjustierung für die geringfügige Untererfassung im Krankenhaus Falun und für die vom Landesdurchschnitt nach unten abweichende Kolonkarzinominzidenz des Bezirks vorgenommen werden.

## Ergebnisse

Die Studienpopulation bestand aus 187 (=55%) Männern und 151 (=45%) Frauen. Das Durchschnittsalter bei Entfernung der Adenome betrug 66,4 Jahre bei den Männern und 67,4 Jahre bei den Frauen, die Spannweite der beiden Geschlechtern reichte von 20 bis 96 Jahren. Rund jeder achte Patient war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung über 80 Jahre alt (Tab. 1). Bei den Wiederholungsuntersuchungen lag der Anteil der über 60jährigen Patienten bei über 80% (erste Nachuntersuchung) bzw. über 90% (zweite Nachuntersuchung).

Bei den 338 Patienten wurden insgesamt 521 Erst- und Folgeuntersuchungen dokumentiert, bei denen zusammen 459 Adenome und Rezidive gefunden wurden. In der

<sup>3)</sup> Die Struktur der Zensusbevölkerung von 1960, die in Schweden als Standard verwendet wird, war uns nicht bekannt. Für die Jahre 1965–1970 lagen uns zudem keine altersstandardisierten Ziffern vor. Die hier indirekte Standardisierung erlaubt somit unter den gegebenen Rahmenbedingungen eine bessere Ausschöpfung der vorliegenden Informationen.

Mehrheit der Erstuntersuchungen ( $n = 325$ ; 70%) begaben sich die Patienten wegen neu aufgetretener Beschwerden oder Symptome (z. B. Darmblutung, Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Schleimabgang) erstmalig in Behandlung. Mitunter fanden sich bei einer Untersuchung mehrere Adenome. Deren Anteil lag bei allen Untersuchungen unter zehn Prozent.

Der größte Teil aller weiteren Untersuchungen erfolgte als vom Arzt empfohlene Kontrolluntersuchung, jedoch nicht im Rahmen eines systematischen Überwachungsprogramms. Bei 73 Patienten (=21,5%) wurden später erneut Adenome entdeckt. Die Folgeuntersuchungen fanden in gut einem Drittel der Fälle ( $n = 27$ ; 37%) innerhalb eines Jahres statt, in mehr als der Hälfte der Fälle erst nach mehr als vier Jahren ( $n = 39$ ; 53%).

Die Adenome waren bei der Erstuntersuchung überwiegend tubulovillös, 7% waren villös. Nur in 11,5% der Fälle lagen schwere Dysplasien vor, wobei entsprechend der jetzt vorherrschenden Konvention das Carcinoma in situ zu den schwer dysplastischen Adenomen gezählt wurde. Jeweils ein Viertel aller Adenome war bis zu 10 mm groß bzw. größer als 20 mm; in 42% der Fälle fehlten in den Krankenakten Informationen zur Größe der Adenome. Der Anteil fehlender Größenangaben ist nicht nennenswert mit dem Alter der Patienten korreliert; er liegt bei den oben genannten Altersgruppen zwischen 38% (Altersgruppe 60 bis 69 Jahre) und 47% (Altersgruppe 50 bis 59 Jahre). Die Adenome waren zu 90% im distalen Darmabschnitt lokalisiert (Anus/Rektum bzw. Sigmoid), was sich durch die überwiegende Anwendung von Rektoskopie und Sigmoidoskopie erklären läßt.

In fast allen Fällen waren die Adenome vollständig entfernt worden, meist durch eine Biopsie oder eine lokale Exzision. Polypektomie oder die Kolektomie kamen seltener zum Einsatz. Gut ein Drittel der Adenome wurden durch radikale Eingriffe (Kolektomie, lokale Exzision, Resektion) entfernt. Nur selten wurden Adenome belassen und nachbeobachtend verfolgt ( $n = 19$ ; 5,6%), wenn dringende Gründe gegen eine Entfernung sprachen (hohes Alter, erhöhte Blutungsgefahr).

Im Zusammenhang mit der Bestimmung prognostischer Faktoren für die Inzidenz kolorektaler Karzinome nach Adenomentfernung muß vorab bemerkt werden, daß offensichtlich die an das schwedische Krebsregister gemeldeten Fälle nach unterschiedlichen, im Ergebnis nicht übereinstimmenden, Kriterien diagnostiziert wurden. Nach kritischer Prüfung zeigen sich Klassifikationsprobleme, nach denen eher von einer Überdiagnose auszugehen ist. Von den im Register innerhalb des Beobachtungszeitraums insgesamt gemeldeten 30 Kolonkarzinomfällen aus unserer Studienpopulation wurden bei 27 Nachmusterungen nur 12 bestätigt. Hinzu kamen drei Fälle, bei denen eine Nachmusterung nicht möglich war und wo die Richtigkeit der Diagnose unterstellt wurde. Zusätzlich wurde dreimal die Diagnose Kolonkarzinom post mortem gestellt. Für die Bestimmung prognostischer Faktoren innerhalb unserer Studienpopulation wurden zugunsten einer höheren inneren Konsistenz der Daten die aufgrund der Nachbegutachtung zweifelhaften Fälle nicht berücksichtigt.

Insgesamt konnten damit achtzehn inzidente Kolonkarzinomfälle beobachtet werden (10 Männer, 8 Frauen), und zwar 5 innerhalb eines Jahres nach der Erstuntersuchung, fünf weitere im zweiten und dritten Jahr, sechs zwischen vier und acht Jahren nach dem ersten Adenom, je eines nach 15 Jahren und nach 20,5 Jahren. Dreizehn der Karzinompatienten verstarben, zehn an Krebs, drei an Herz-Kreislaufkrankungen. Von den 320 Adenompatienten, die kein Kolonkarzinom entwickelten, starben 165 (Stichtag: 30. 6. 1992). Die übrigen 155 Patienten lebten zu Ende der Beobachtungszeit. Ein manifestiertes Kolonkarzinom kann bei ihnen bis zum Stichtag 31. 12. 1988 ausgeschlossen werden. Über eine Neuerkrankung im Zeitraum bis zum Ende der Studie am 30. 6. 1992 kann keine Aussage getroffen werden (Tab. 2). Die Follow-up-Zeit ergab sich demnach aus dem Intervall zwischen Erstuntersuchung und Neuerkrankung

Tabelle 2: Beschreibung der Studienkohorte

Anzahl der Patienten:	338 (187 Männer, 151 Frauen)
Zeitraum der Erstuntersuchung:	1965 bis 1980
Follow-up-Zeitraum:	
Stichtag für Abgleich mit Krebsregister:	31. 12. 1988
Stichtag für Abgleich mit Todesursachenregister:	30. 6. 1992
Zahl der Neuerkrankungen an kolorektalem Karzinom:	18
Zahl der Todesfälle ohne kolorektales Karzinom:	165
Zahl der Lebenden ohne Neuerkrankung:	155
Zahl der Drop-outs:	0
Gesamtsumme der Personenmonate:	39177
durchschnittliche Follow-up-Zeit:	9,6 Jahre

(inzidente Fälle), Sterbedatum (Todesfälle ohne kolorektales Karzinom) bzw. Stichtag des Abgleich mit dem Krebsregister (31. 12. 1988 für die Personen, die am 30. 6. 1992 noch lebten).

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Durchschnitt 9,6 Jahre, der Median lag bei 9,5 Jahren (Minimum: 0 Monate, Maximum: 312 Monate).<sup>4</sup> Das absolute Krebsrisiko in unserer Population (unter ausschließlicher Berücksichtigung der bestätigten Fälle) beträgt 5,5 pro 1000 Nachbeobachtungsjahre. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab eine Wahrscheinlichkeit von 0,02 für das Auftreten eines Karzinoms innerhalb von zwei Jahren nach der Erstuntersuchung. Für 5 bzw. 10 Jahre lagen die Werte bei 0,04 bzw. 0,06.

Univariate Analysen möglicher prognostischer Faktoren anhand des Produkt-Limit-Schätzers und univariater Logranktests ergaben, daß bei großen Adenomen (Durchmesser mehr als 10 mm) ein signifikant höheres Risiko als bei kleinen vorliegt (Faktor 4 bei niedrigem absolutem Niveau).<sup>5</sup> Patienten mit villösen bzw. multiplen Adenomen haben gegenüber solchen mit nicht-villösen bzw. singulären Adenomen ein signifikant grenzwertig (jeweils dreifach) erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom (Tab. 3, Abb. 1 und 2).

Aufgrund von Korrelationen zwischen den potentiellen prognostischen Faktoren (z. B. Größe und Typ bzw. Singularität und Typ) wurde im Anschluß ein multivariates Proportional Hazards Model mit Backward-Selektion gerechnet (HOSMER und LEMESHOW 1989). Signifikante Einflüsse auf die Hazardfunktion haben dabei die Größe ( $p = 0,0477$ ) und der histologische Typ ( $p = 0,0463$ ) der Adenome. Aufgrund der zahlreichen fehlenden Größenangaben ist die eindeutige Interpretation eines relativen Risikos der großen im Vergleich zu kleinen Adenomen erschwert. Hingegen liegt das relative Risiko nicht-villöser Adenome für ein Kolonkarzinom um 74% unter dem für villöse Adenome bei einem insgesamt niedrigem Risiko (95%-Konfidenzintervall [0,05; 0,98]).

Die auf der Basis der schwedischen Volkszählung von 1960 altersstandardisierten Kolon- und Rektumkarzinominzidenzen sind von 1971 bis 1988 nur von einem leichten säkulären Trend gekennzeichnet. Sie schwanken zwischen 55,8 (1971) und 60,8 (1985; für Männer und Frauen) beim Kolon und zwischen 31,3 (1973) und 36,2 (1985) beim Rektum, jeweils bezogen auf 100.000 Personen.

Für den Vergleich der Neuerkrankungsraten in unserer Studienkohorte und der zugrundeliegenden Allgemeinbevölkerung gehen wir zunächst von 28 im schwedischen

<sup>4</sup> Ein Patient starb kurz nach Entdeckung des Adenoms, jedoch nicht an einem kolorektalen Karzinom. Dieser Fall hat somit keinen Einfluß auf die Ergebnisse.

<sup>5</sup> Die Fälle ohne Größenangabe wurden als eigenständige Kategorie mitgeführt. Eine Berücksichtigung allein der Fälle mit Größenangabe erbringt keine Unterschiede in der Kolonkarzinominzidenz bei kleineren (Durchmesser bis 10 mm) und größeren (mehr als 10 mm Durchmesser) Adenomen. Das gleiche Vorgehen wurde beim Proportional Hazards Model gewählt.

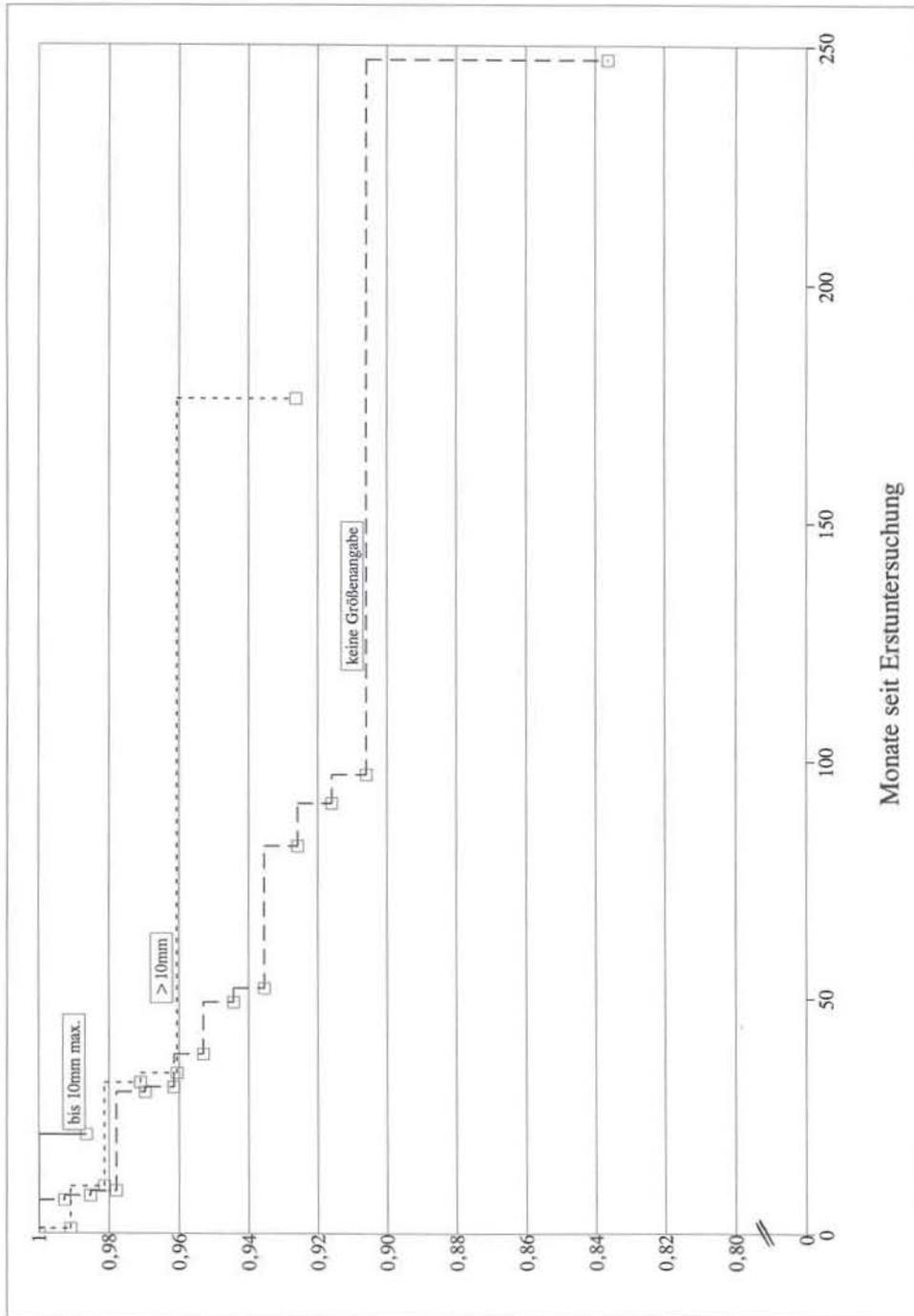


Abbildung 1: Kumulierte Wahrscheinlichkeit für das Freisein von Colon-Ca in Abhängigkeit von der Größe

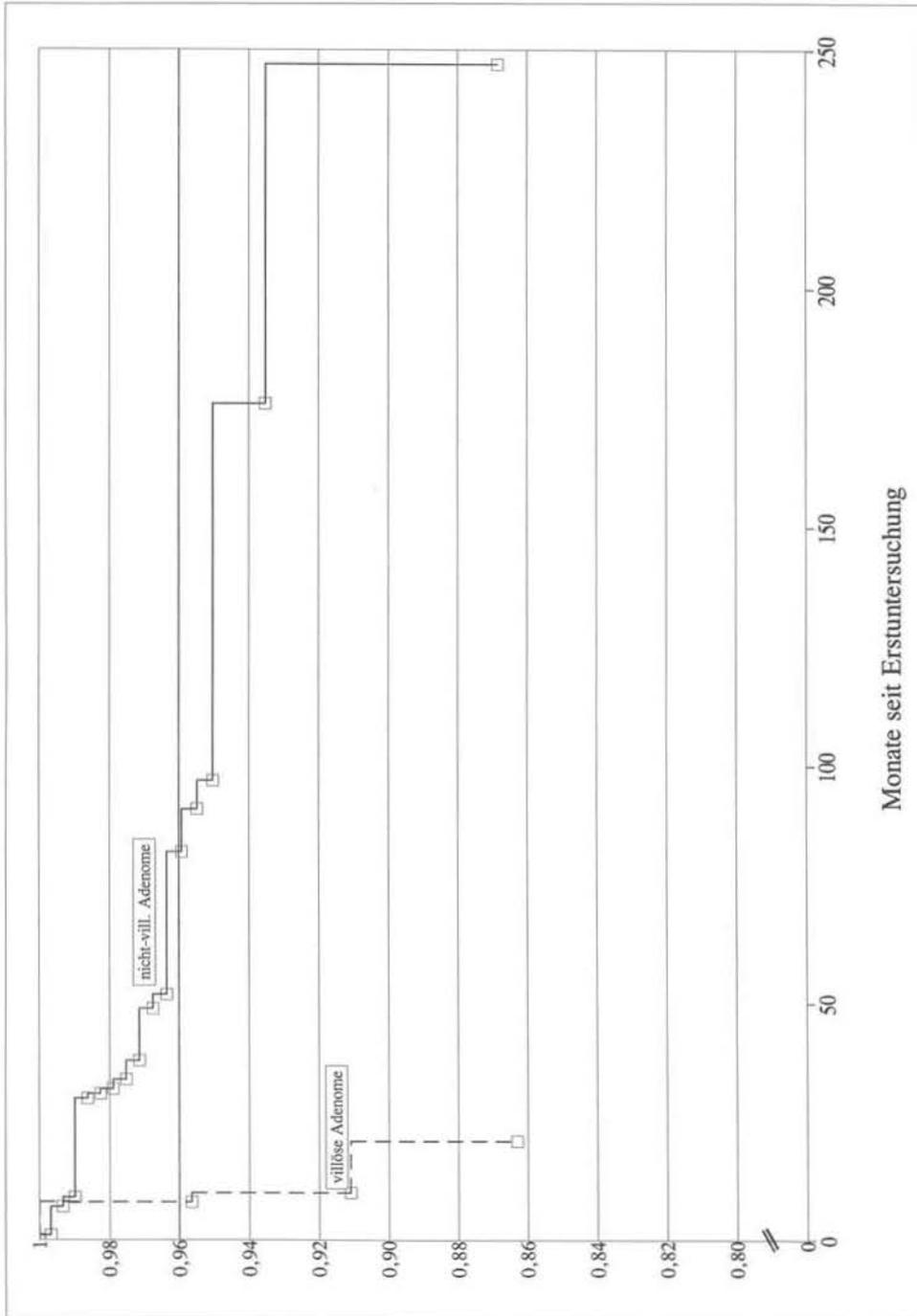


Abbildung 2: Kumulierte Wahrscheinlichkeit für das Freisein von Colon-Ca in Abhängigkeit vom histologischen Typ

Tabelle 3: Ergebnisse universaler Überlebenszeitanalysen (Produkt-Limit-Schätzer und univariate Logranktests; in Klammern Zahl der Patienten; nur bei der Nachmusterung positive Fälle berücksichtigt)

Merkmal bei Erstuntersuchung	W'keit für Freisein von kolorekt. Karzinom nach					absolute Inzidenz*	p-Wert (logrank-Test)
	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.	15 J.		
gesamt (338)	0,9844	0,9811	0,9566	0,9442	0,9299	5,5	
unter 50 Jahre (26)	1	1	0,96	0,96	0,97	3,2	
50–59 Jahre (26)	1	1	0,9787	0,9787	0,9787	1,5	
60–69 Jahre (115)	0,9733	0,9368	0,9445	0,9334	0,8945	7,7	
über 70 Jahre (144)	0,9851	0,9851	0,9577	0,933	0,933	6,2	0,4133
keine Beschwerden (103)	0,9797	0,9797	0,9572	0,9446	0,9446	5,8	
1 Beschwerde (158)	0,9866	0,9795	0,9569	0,9478	0,9162	5,3	
mind. 2 Beschwerden (77)	0,987	0,987	0,9557	0,9358	0,9358	5,6	0,9790
Adenome entfernt (322)	0,9837	0,9837	0,9615	0,9485	0,9332	5,1	
Adenome belassen (16)	1	0,9333	0,8615	0,8615	0,8615	13,6	0,1972
schwere Dysplasie (39)	0,9473	0,9473	0,9473	0,9473	0,9473	6,0	
leichte/mäßige Dyspl. (299)	0,9893	0,9856	0,9578	0,944	0,9286	5,5	0,9731
Männer (187)	0,9887	0,9825	0,9632	0,9556	0,9556	6,5	
Frauen (151)	0,9794	0,9794	0,9489	0,9489	0,0022	4,6	0,4416
Durchmesser bis 10 mm (83)	1	0,9865	0,9865	0,9865	0,9865	1,1	
Durchm. > 10 mm (112)	0,9815	0,9608	0,9608	0,9608	0,9043	4,9	
keine Größenangabe (143)	0,9779	0,9779	0,9355	0,9058	0,9058	9,2	0,0458
singuläres Adenom (306)	0,9862	0,9825	0,9632	0,9494	0,9336	4,7	
multiple Adenome (32)	0,9677	0,9677	0,8959	0,8959	0,8959	13,3	0,0732
anorectal/sigmoid (305)	0,0862	0,9862	0,9595	0,9460	0,9309	5,3	
andere Lokalisation (33)	0,9677	0,9677	0,9305	0,9305	0,9305	8,1	0,6222
villöse Adenome (25)	0,911	0,863	0,863	0,863	0,863	15,7	
nicht-villöse Ad. (313)	0,99	0,99	0,9656	0,9503	0,9353	4,9	0,0751
Erstunters. bis 1970 (61)	0,9831	0,9831	0,9466	0,9466	0,9466	4,7	
Erstunters. 1971–75 (87)	1	1	0,9868	0,9868	0,9569	2,1	
Erstunters. ab 1976 (190)	0,9777	0,9716	0,9459	0,9235	0,9235	8,3	0,2298

\* pro 1000 Nachbeobachtungsjahre

Krebsregister erfaßten Karzinomfällen aus (=O). Diesen stehen im Beobachtungszeitraum 34,6 erwartete Fälle (=E) auf der Basis der schwedischen alters-, geschlechts- und periodenspezifischen Inzidenzraten gegenüber. Das ergibt ein SMR von 0,81 (95%-KI [0,55; 1,17]).

Da Kopparberg aber eine Region mit gegenüber der schwedischen Gesamtbevölkerung deutlich geringerer Inzidenz von kolorektalen Karzinomen ist (GERHARDSSON et al. 1990), muß die erwartete Anzahl Neuerkrankungen noch adjustiert werden. In den acht Jahren, für die uns regionalspezifische Inzidenzraten vorliegen, liegt die Inzidenz in Kopparberg bei den Männern um 16,8% und bei den Frauen um 17,9% unter dem Landesdurch-

schnitt. Mit diesen Werten haben wir die Zahl der erwarteten Fälle getrennt nach Geschlecht pragmatisch nach unten adjustiert. Mit korrigierten Werten von  $E^* = 17,11$  Fällen bei den Männern und  $E^* = 11,53$  Fällen bei den Frauen erhalten wir ein SMR von 0,98 (95%-KI [0,65; 1,42]).<sup>6)</sup>

In einer zweiten Näherung mußte berücksichtigt werden, daß im Krankenhaus von Falun nicht alle Adenome des Bezirks Kopparberg registriert sind. Eine exakte Quantifizierung der Untererfassung ist nicht möglich. Auf der Basis einer Untergrenze von 90% für den Erfassungsgrad, die auf Erfahrungswerten des Pathologen in Falun (A. G.) beruht, wurde die Zahl der beobachteten Fälle mit dem Faktor 1,11 multipliziert. Mit diesen näherungsweise gewonnenen Zahlen  $E^* = 28,64$  und  $O^* = 31,08$  erhalten wir ein standardisiertes Morbiditätsverhältnis SMR für die Adenomstudienpopulation gegenüber der Vergleichsbevölkerung in Kopparberg von 1,09 mit einem Konfidenzintervall von [0,74; 1,53]. Dies entspricht einer geringen, statistisch nicht signifikanten, Risikoerhöhung in unserem Kollektiv gegenüber der Normalbevölkerung.

Schließt man die aufgrund der Nachmusterung zweifelhaften Fälle aus der Berechnung des SMR aus, so erhält man ausgehend von bestätigten 16 Fällen mit den gleichen Adjustierungen  $O^* = 17,76$  beobachtete Fälle, die eine SMR von 0,62 ergeben. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 38%. Auf die Angabe eines Konfidenzintervalls wird hier verzichtet, da das Ausmaß und die Ursache der Klassifikationsprobleme, die zu diesen stark voneinander abweichenden Inzidenzzahlen führen, zum derzeitigen Zeitpunkt völlig unklar sind. Das angegebene SMR mag daher lediglich als grobe Untergrenze des Risikos für ein Kolonkarzinom nach Adenomentfernung dienen.

## Diskussion

Diese prospektive Follow-up-Studie mit zurückverlegtem Anfangszeitpunkt zeichnet sich durch ein nahezu flächendeckendes Follow-up aller Adenomfälle des Bezirks Kopparberg aus. Durch den Abgleich der Daten mit dem schwedischen Krebs- und Todesursachenregister wird der Bevölkerungsbezug hergestellt. Auf diese Weise war es möglich, die Inzidenz von kolorektalen Karzinomen bei Patienten nach Entfernung eines Dickdarmadenoms mit der einer zugrundeliegenden Allgemeinbevölkerung zu vergleichen.

Die Verpflichtung zu einer weiteren Versorgung und Überwachung der Adenompatienten wird aus ihrem erhöhten Risiko für weitere Adenome und für Karzinome abgeleitet (BRAHME et al. 1974; MUTO et al. 1975, MORSON 1983). Das kumulative Karzinomrisiko für Adenompatienten beträgt laut SPIRO (1988) 2,5% nach 5 Jahren und 8% nach 10 Jahren. Diese Zahlen konnten in unserer Untersuchung bestätigt werden.

Unsere Ergebnisse zeigen damit jedoch **kein** erhöhtes Krebsrisiko in unserer Adenomstudienpopulation gegenüber der Normalbevölkerung. Wegen der unvollständigen Datenlage haben wir ein schrittweises Vorgehen im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wählen müssen. Dabei ist die erste der genannten Adjustierungen empirisch gestützt, die zweite aufgrund mehrjähriger, beruflicher Erfahrung eher konservativ gewählt. Durch die Annäherung von unten an ein SMR in der Größenordnung von 1 haben wir das Krebsrisiko in unserer Population möglicherweise sogar überschätzt: Auf der Grundlage ausschließlich der Diagnosebestätigung nach den Nachmusterungen der histologischen Schnitte gibt es ein um 38% reduziertes Risiko nach Entfernung der Adenome.

Dieser Befund steht im Gegensatz zu einer bevölkerungsbezogenen Studie von LEVI et al. (1993). Bei knapp 2500 Personen, die über durchschnittlich vier Jahre nachverfolgt wurden, ergab sich ein signifikant erhöhtes SMR für kolorektale Karzinome von 2,1.

<sup>6)</sup> Bei der Berechnung dieses und aller weiteren Konfidenzintervalle wird vereinfachend und aufgrund der vorliegenden Datenlage notwendig davon ausgegangen, das der zugrundeliegende Punktschätzer direkt und ohne eine Adjustierung gewonnen wurde.

Das SMR nahm im zeitlichen Verlauf und mit zunehmendem Alter ab. Aufgrund fehlender Informationen bleibt unklar, inwieweit Ein- und Ausschlußkriterien mit denen unserer Studie übereinstimmen und inwieweit die Adenome vollständig entfernt worden sind.

Dagegen kamen WINAWER et al. (1993b) beim Follow-Up von mehr als 1400 Patienten der National Polyp Study über durchschnittlich knapp sechs Jahre zum gleichen Ergebnis wie in der vorliegenden Untersuchung, allerdings quantitativ stärker ausgeprägt. Ähnlich wie in unserer Studie wurden die Patienten mehrheitlich wegen Symptomen oder eines positiven Barium-Kontrast-Einlaufes zur Koloskopie überweisen, nur knapp 11% wegen eines positiven Occult-Bluttests. Die Reduktion der Karzinominzidenz betrug nach vollständiger Entfernung der Adenome zwischen 76% und 90% gegenüber drei verschiedenen Kontrollgruppen. Die stärkere Reduktion der Inzidenz in dieser amerikanischen Studie mag im niedrigeren Durchschnittsalter der Studienpopulation, in der Wahl der Kontrollen, in der konsequenten Polypentfernung im Rahmen einer gezielten Studie (im Vergleich mit der flächendeckenden Routineversorgung), im systematischen Follow-up und in der Länge der Nachbeobachtungszeit begründet liegen.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse und der Einordnung in andere Untersuchungen müssen die Struktur unserer Population und Charakteristika der entdeckten Adenome berücksichtigt werden. Die Patientenpopulation zeichnet sich durch ein hohes Durchschnittsalter aus. Es gibt Anzeichen dafür, daß die Wachstumsgeschwindigkeit im Alter abnimmt und die maligne Transformation mit zunehmendem Alter langsamer verläuft (WINAWER et al. 1992). Außerdem gewinnen konkurrierende Krankheits- und Todesursachen an Gewicht. Aus Gründen einer vollständigen Erfassung aller Adenompatienten und aufgrund der geringen Zahl an Patienten und vor allem der inzidenten Kolonkarzinome haben wir auf einen Ausschluß der Patienten über 80 Jahre verzichtet. Eine Übertragung unserer Ergebnisse auf jüngere Patientengruppen erscheint nur eingeschränkt möglich. Dennoch sind sie relevant für die medizinische Versorgung, da sich ein Großteil der Patienten in der ambulanten und stationären Versorgung im Rentenalter befindet.

Entscheidend bei einem Vergleich von verschiedenen Untersuchungen zu diesem Thema ist der Bevölkerungsbezug einer Studie. Bei krankenhausbezogenen Kontrollen muß man von risikorelevanter Überweisungsselektion ausgehen. Unter sozialmedizinischem, präventiven Aspekt ergibt sich die Notwendigkeit einer Bevölkerungskontrolle wie in unserer Studie.

Die beim Inzidenzvergleich und bei der Berechnung des SMR vorgenommenen näherungsweise Adjustierungen hinsichtlich der Zahl der erwarteten und der beobachteten Neuerkrankungen erschweren eine exakte Quantifizierung des relativen Risikos unserer Studienpopulation gegenüber der Vergleichsbevölkerung. Sie waren aufgrund der vorliegenden Datenlage unvermeidbar und sind eher konservativ im Ergebnis.

In dem Maße, wie im Bezirkskrankenhaus Falun mehr bzw. weniger als die unterstellten 90% aller Adenome des Bezirks Koppaberg registriert worden sind, verringert worden sind, verringert bzw. erhöht sich das SMR. Die Validierung unserer Annahme könnte über eine systematische Erfassung aller Adenome des Beobachtungszeitraums bei allen Ärzten und Krankenhäusern der Region erfolgen. Dies hätte den Rahmen dieser Arbeit gesprengt.

Die Adjustierung hinsichtlich eines geringeren Risikos für kolorektale Karzinome in der Region Koppaberg ist hingegen weniger problematisch. Zur Überprüfung müßte eine erneute Kontaktaufnahme zum schwedischen Krebsregister erfolgen mit der Bitte um Übersendung regionalspezifischer Inzidenzen für alle Jahre des Beobachtungszeitraumes (1965–1988). Auch dieses muß nachfolgenden Untersuchungen vorbehalten bleiben.<sup>7)</sup>

Unsere Ergebnisse lassen eine engmaschige Überwachung aller Patienten nach **Adenom-entfernung** zur Früherkennung kolorektaler Karzinome, wie sie in der Fachliteratur

noch überwiegend postuliert wird (z. B. HINTZE et al. 1994)<sup>8)</sup>, nicht dringlich erscheinen. Nachuntersuchungen bei Vorliegen von Symptomen oder bei Beschwerden, wie es in unserer Studienpopulation praktiziert wurde, erscheinen ausreichend. In größerem zeitlichem Abstand (nicht unter drei Jahren; WINAWER et al. 1993a) kann diese Strategie durch eine Koloskopie ergänzt werden.

Vielfach wird ein differenziertes Vorgehen für Patienten mit hohem und niedrigem Risiko, für einzelne und multiple Indexpolypen angestrebt (MATEK 1989) — allerdings gleichfalls ohne einheitliche Entscheidungsregeln und Intervalle. Nach unserer Untersuchung erscheint eine engere Kontrolle allein für Patienten mit großen (Durchmesser über 20 mm) und villösen Adenomen gerechtfertigt, in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Autoren (WINAWER et al. 1991, SIMONS et al. 1992).

Bei der Fokussierung auf eine geeignete Nachbeobachtungsstrategie für Patienten, die nach Entfernung kolorektaler Adenome keine Anzeichen einer beginnenden Darmkrebs-erkrankung zeigen, ist es auch unerheblich, daß möglicherweise durch den initialen Ausschluß von 130 Patienten mit kolorektalen Karzinomen aus der Studienkohorte für die Gesamtheit aller Adenomträger über Selektionseffekte das SMR unterschätzt wurde. (Dabei muß auch erwähnt werden, daß 38 Patienten mit nicht-neoplastischen Polypen, die kein Entartungsrisiko besitzen (RICHTER 1994), ebenfalls nicht in die Kohorte aufgenommen worden sind.)

Unsere Ergebnisse zum Adenom-Follow-up stärken die Annahme, daß eine Polyp-ektomie klinisch-symptomatisch gewordener Adenome risikomindernd wirkt und fördern daher die Idee, einen solchen Nutzen auch bei Polypen, die im Screening asymptomatisch entdeckt wurden, zu vermuten mit der Folge, die Polypen systematischer zu suchen. Dieser Nutzen bleibt noch nachzuweisen.

Der Test auf okkultes Blut im Stuhl hat als Screeninginstrument bei selten blutenden kolorektalen Adenomen dabei eine nur geringe Sensitivität gegenüber Adenomen. Mehr Erfolg versprechen stärker belastende endoskopische Untersuchungen in größerem zeitlichem Abstand (NEWCOMB et al. 1992, SELBY et al. 1992). Dazu bedarf es allerdings noch weiterer gezielter klinischer Untersuchungen zu Akzeptanz und Effektivität als Präventionsmaßnahme. Diese sollten möglichst populationsbezogen angelegt sein.

## Literatur

- BRAHME, F., EKELUND, G. R., NORDEN, J. G. et al. (1974): Metachronous Colorectal Polyps: Comparison of Development of Colorectal Polyps and Carcinomas in Persons with and without Histories of Polyps. *Dis. Colon Rectum* **17**, 166–171
- BRESLOW, N. E., DAY, N. E. (1987): Statistical methods in cancer research. II. The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC
- COX, D. R. (1972): Regression Models and Life Tables (+ Discussion). *J. Royal. Stat. Soc. B* **34**, 187–220
- HERMANEK, P. (1982): Pathology of the adenoma-carcinoma sequence. *Coloproctology* **4**, 57–64
- GATTESCHI, B., CONSTANTIN, P., BRUZZI, F. et al. (1991): Univariate and multivariate analyses of the relationship between adenocarcinoma and solitary and multiple adenomas in colorectal adenoma patients. *Int. J. Cancer*. **49**, 509–512

<sup>7)</sup> Möglicherweise kann die gegenüber dem Landesdurchschnitt geringere Inzidenz auch auf eine in dieser ländlichen Region unterdurchschnittlich intensiv genutzte Darmdiagnostik zurückgeführt werden. Das würde auch ein geringeres manifestes Adenomrisiko bedeuten. Bis zum Vorliegen von entsprechenden Leistungsstatistiken der Region im Vergleich mit Gesamtschweden muß diese Überlegung jedoch spekulativ bleiben.

<sup>8)</sup> Nach vollständiger Entfernung der Adenome „werden die Patienten anschließend einem strengem Verlaufsregime zugeführt“ (HINTZE et al. 1994). Beispielhaft ist eine Follow-up-Strategie, die eine Nachuntersuchung nach einem Jahr wegen möglicher falsch negativer Befunde und dann erneut nach 2–3 Jahren je nach Zahl der Befunde vorsieht (Wegener et al. 1986, Wayne und Braunfeld 1982).

- GERHARDSSON, M., STEINECK, G., NORELL, S. E. (1990): Colorectal cancer in Sweden, a descriptive epidemiologic study. *Acta Oncologica* **29**, 855–861
- HINTZE, R. E., ADLER, A., VELTZKE, W. (1994): Neoplasien des unteren Gastrointestinaltraktes. *Zeitschr. f. Allgemeinmedizin* **70**, 49–52
- HOSMER, D. W., LEMESHOW, S. (1989): *Applied Regression Analysis*. New York: Wiley
- JANTSCHER, U. (1991): Empirische Grundlagen für ein Simulationsmodell zum Follow-up bei colorectalen Adenomen. Dissertation, Medizinische Hochschule Hannover
- KAPLAN, E. L., MEIER, P. (1959): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Stat. Assoc.* **53**, 457–481
- LEVI, F., RANDIMBISON, L., la VECCHIA, C. (1993): Incidence of colorectal cancer following adenomatous polyps of the large intestine. *Int. J. Cancer.* **55**, 415–418
- MATEK, W. (1985): Die Entwicklung kolorektaler Adenome. Untersuchungen zur Erfassung potentieller Einflußgrößen und zur Optimierung der Nachsorge. *Gastroenterologie und Stoffwechsel*, Bd. 22, Stuttgart: Thieme
- MATEK, W. (1989): Follow-up-Untersuchungen bei kolorektalen Adenomen. In: MATEK, W. (Hrsg.): *Früherkennung und Nachsorge des Dickdarmkrebses*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 97–103
- MORSON, B. C. (1974): The Polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc. Roy. Soc. Med.* **67**, 451–457
- MORSON, B., BUSSEY, H. J. R., DAY, D. W. et al. (1983): Adenomas of Large Bowel. *Cancer. Surv.* **2**, 451–477
- MUTO, T., BUSSEY, H. J. R., MORSON, B. C. (1975): The Evolution of Cancer of the Colon and Rectum. *Cancer* **36**, 2251–2270
- NEWCOMB, P. A., NORFLEET, R. G., STORER, B. E. (1992): Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* **84**, 1572–1575
- PETO, R., PIKO, M. C., ARMITAGE, P. et al. (1977): Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Brit. J. Cancer* **35**, 1–39
- RICHTER, I. (1994): Kolonkarzinominzidenz nach Entfernung kolorektaler Adenome – Ergebnisse eines flächendeckenden registergestützten Follow-up. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- SELBY, J. V., FRIEDMAN, G. D., QUESENBERRY, C. P. et al. (1992): A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *New Engl. J. Med.* **326**, 653–657
- SIMONS, B. D., MORRISON, A. S., LEV, R. et al. (1992): Relationship of polyps to cancer of the large intestine. *J. Natl. Cancer Inst.* **84**, 962–966
- SPIRO, H. M. (1988): Surveillance for colonic polyps. *M. Sinai J. Med.* **55**, 251–255
- WAYE, J. D., BRAUNFELD, S. (1982): Surveillance Intervals after Colonoscopic Polypectomy. *Endoscopy*, **14**, 79–81
- WEGENER, M., BÖRSCH, G., SCHMIDT, G. (1986): Colorectal Adenomas. Distribution, Incidence of Malignant Transformation and Rate of Recurrence. *Dis. Colon Rectum* **29**, 383–387
- WINAWER, S. J., SCHOTTENFELD, D., FLEHINGER, B. J. (1991): Colorectal cancer screening. *J. Nat. Cancer Inst.* **83**, 243–253
- WINAWER, S. J., ZAUBER, A. G., GERDES, H. et al. (1992): Genetic epidemiology of colorectal cancer: relationship of familiar colorectal cancer risk to adenoma proband age and adenoma characteristics. *Gastroenterology* **10**, 409 (abstract)
- WINAWER, S. J., ZAUBER, A. G., O'BRIEN, M. J. et al. (1993a): Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *New Engl. J. Med.* **328**, 901–906
- WINAWER, S. J., ZAUBER, A. G., HO, M. N. et al. (1993b): Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *New Engl. J. Med.* **329**, 1977–1981

Anschrift des ersten Autors: Dr. Enno Swart, Institut für Sozialmedizin, Med. Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Tel.: (0391) 3 10 75/6; Fax: (0391) 3 10 76

Eingang des Manuskripts 7. 11. 94  
Eingang der revidierten Fassung 7. 3. 95

## Medizinische Begriffe im DIABCARD-Repository

K. Teille, E. Jung, R. Engelbrecht

*Die Gewährleistung einer qualitätsgerechten Behandlung von Patienten, insbesondere mit chronischen Erkrankungen, setzt eine umfassende medizinische Dokumentation der erhobenen medizinischen Daten voraus.*

*Die hinter diesen Daten stehenden Konzepte werden einheitlich in einem Metamodell dargestellt um eine konsistente Terminologie zu erhalten.*

*Ausgehend von dem Metamodell sind Erhebungs- und Darstellungsinstrumente entwickelt worden, mit denen medizinisch relevante Begriffe eindeutig definiert werden können. Diese erfaßten und strukturierten Begriffe bilden das Fundament für die Entwicklung eines ‚Repository‘ für medizinische Informationssysteme.*

*Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Rahmen des DIABCARD-Projektes<sup>1)</sup> verwendet, um für die Versorgung von Diabetes-Patienten relevante medizinische Begriffe zu definieren.*

### 1. Einleitung

Um dem Anspruch gerecht werden zu können, eine gute Patientenversorgung über einen langen Zeitraum zu garantieren, ist es sinnvoll, sich medizininformatischer Methoden zu bedienen, die es ermöglichen, mit Hilfe eines Informationssystems eine lückenlose medizinische Dokumentation sicherzustellen. Unter einem medizinischen Informationssystem wird ein generelles System zur Speicherung, Wiedergewinnung, Verknüpfung und Auswertung von medizinischen Daten und Wissen verstanden.

Ziel der Arbeit war die Erstellung eines Systems, mit dem Mediziner ihre Fachbegriffe in einer ihnen vertrauten Weise darstellen und strukturieren können. Das die Begriffe enthaltende Repository soll als eine interaktive Unterstützung bei der Entwicklung und dem Betrieb zukünftiger medizinischer Informationssysteme dienen. Dies gilt:

- in der Definitionsphase zur Unterstützung der Kommunikation zwischen Anwender und Entwickler,
- in der Designphase als Hilfsmittel der Entwickler,
- sowie in der Anwendungsphase als Benutzerhilfe.

<sup>1)</sup> DIABCARD, AIM Projekt, Nr. A2004

Die Erfassung der medizinischen Begriffe erfolgte mit Hilfe eines Erhebungsbogens. Parallel wurde dazu ein rechnergestützter Prototyp entwickelt.

Unter einem ‚Begriff‘ werden abstrakte medizinische Konzepte (z. B. Komplikation), konkrete Terme sowie Beobachtungen (z. B. Gewicht des Patienten) verstanden. Zu jedem Begriff gehören neben seinen Eigenschaften auch die zur rechnergerechten Darstellung notwendigen Attribute. Grundlage des Erhebungsbogens ist ein zur Beschreibung von Begriffen entwickeltes Metamodell, in welchem die Struktur der Begriffe und der Begriffstyp mit seinen Attributtypen dargestellt ist.

Ausgangsbasis waren die Anforderungen, die medizinischen Begriffe mit ihrer ganzen Komplexität und ihrer inhärenten Hierarchie „natürlich“ modellieren zu können. Unter einer natürlichen Modellierung wurde dabei eine dem medizinischen Anwendungsgebiet entsprechende und damit den Medizinern entgegenkommende Darstellung verstanden.

Die verwendeten informatischen Methoden waren die der Objektorientierung. Diese relativ neuen Konzepte gestatten den Aufbau eines Modells, in dem Objekte, das heißt in unserem Fall die medizinischen Begriffe, direkt abgebildet werden. Die zu beschreibenden medizinischen Begriffe sollten als selbständige Objekte aufgefaßt und modelliert werden. In diesem Artikel wird die dabei gewählte Vorgehensweise bei der objektorientierten Erfassung medizinischer Begriffe erläutert und diskutiert.

Ergebnis der bisherigen Arbeit ist der Nachweis der Verwendbarkeit des erstellten Modells und des darauf aufbauenden Erhebungsbogens. Im Rahmen des DIABCARD-Projektes wurden mit Hilfe dieses Systems medizinische Begriffe erfaßt. Die beteiligten Mediziner konnten dabei ohne Wissen der dahinterliegenden informatischen Konzepte die Definitionen der medizinischen Begriffe vornehmen, die eine hinreichend genaue Beschreibung des Krankheitszustandes und Behandlungsstatus von Patienten mit Diabetes mellitus für die Entwicklung eines auf Chipkarten basierenden, medizinischen Informationssystems erlauben. Für die Kommunikation der Partner und die Arbeit im Projekt war das Modell eine nicht zu unterschätzende Hilfe.

## 2. Darstellung medizinischer Begriffe

### 2.1 Erfassung und Repräsentation

Bei der Erfassung der Begriffe wird das zu erfassende System als aus Objekten sowie aus Beziehungen zwischen diesen bestehend, aufgefaßt. Dabei sind die Objekte unabhängig in sich abgeschlossene Einheiten. Die Eigenschaften und das Verhalten der Objekte wird durch Klassen beschrieben. Objekte mit demselben Objekttyp werden der gleichen Klasse zugeordnet. Die Klassen sind hierarchisch geordnet und vererben an die jeweiligen Unterklassen ihre Attributtypen (Eigenschaften) sowie ihre Methoden (Verhalten). Methoden realisieren die auf den Objekten einer Klasse anwendbaren Operationen. Der in der objektorientierten Terminologie vielfach verwendete Begriff der „Instanz“ bezeichnet ein zu einer Klasse gehöriges Objekt. Die Attribute eines Objekts können selbst wieder Objekte sein. Es wird dann genauer als komplexes Objekt bezeichnet. Die für die Beschreibung der medizinischen Begriffe im folgenden betrachteten derartigen komplexen Objekte sind unter objektorientierten Gesichtspunkten genauer als „Beschreibungsobjekte“ bekannt [ShMe88], [Hick93].

Der objektorientierte Ansatz wurde gewählt, um mit Hilfe der strukturerhaltenden Abbildungsmöglichkeiten, der klaren Schnittstellen, der Objektkapselung und der direkten Repräsentation komplexer Objekte eine höhere Flexibilität und Übersichtlichkeit und damit eine höhere Wartbarkeit zu erzielen. Diese neue Methodik verspricht gegenüber der herkömmlichen Vorgehensweise damit letztlich eine natürliche Modellierung des medizinischen Anwendungsgebietes [CoYo91a], [Ley92], [MaOd92].

## 2.2 Bisherige Ansätze der Unterscheidung medizinischer Begriffe

Verschiedene Fachrichtungen, z. B. Medizin und Informatik, haben jeweils ihre eigene Begriffswelt. Bei fachgruppenübergreifenden Projekten kommt es dabei zu unterschiedlichem Gebrauch der Begriffe. Darüber hinaus wird innerhalb des medizinischen Diskurses auch gegen die Forderung, daß medizinische Begriffe die Stellung der durch sie bezeichneten Einheiten wenigstens bezüglich der wichtigsten Dimensionen wiedergeben, häufig verstoßen [Win79]. Darunter ist zu verstehen, daß die Benennung vieler Begriffe historisch gewachsen, und damit im allgemeinen unscharf oder mehrdeutig ist. Verschärft wird diese Problematik der unscharfen Begriffsbildung noch im Hinblick auf die internationale Zusammenarbeit. So werden Begriffe bei beteiligten europäischen Partnern oft nicht einheitlich verwendet. Weiterhin sind die Begriffe für eine rechnerunterstützte Bearbeitung nicht klar genug definiert.

Verschiedene Nomenklaturen und Klassifikationen versuchen, medizinische Begriffe festzulegen und zu ordnen, jedoch ohne die jeweiligen Bedeutungen festzulegen (z. B. ICD-9, SNOMED) [Thu94]. Deshalb ist es für medizinische Projekte, besonders im Bereich der Dokumentation und wissensbasierter Systeme notwendig, auch die Semantik zu erfassen. Dies geschieht zur Zeit im Rahmen des MEDWIS-Förderschwerpunktes in einem Arbeitskreis. Es ist vorgesehen, die hier beschriebenen Arbeiten in diese Aktivität einzubringen.

## 2.3 Modellierungskonzept zur Unterscheidung medizinischer Begriffe

Die Entwicklung von medizinischen Informationssystemen in verschiedenen Forschungsprojekten setzt ein gemeinsames Modell und eine klare Definition, besonders im internationalen Rahmen mit unterschiedlichen Gesundheitssystemen, voraus. Zur konkreten Deutung von Informationselementen ist das Konzept des Intension/Extension-Paares zu beachten: „Dieses Konzept formuliert explizit, daß zur konkreten Deutung von Daten stets deren Beschreibungen notwendig sind, daß also das Paar, bestehend aus Daten und beschreibenden Daten“, den Metadaten, „erst Information ist“ [HaLe93]. Im Hinblick auf die Erfassung und den Entwurf der Informationselemente (z. B. medizinische Begriffe) wurde ein System entwickelt, mit dessen Hilfe eine genaue Definition möglich ist. Unter einem Informationselement in der Gesundheitsversorgung wird hierbei eine Datenstruktur, ein manueller oder ein automatischer Prozeß verstanden [HaLe93].

Die medizinischen Begriffe sind die zu beschreibenden Informationselemente. Auf ihre Zerlegung in Morpheme und deren Beschreibung wurde, um den praktischen Bezug nicht aus den Augen zu verlieren, bewußt verzichtet (vgl. [Win79]). Die in der Literatur nicht einheitlich verwendete Bezeichnung „Metamodell“ wird von uns im Hinblick auf die Darstellungen der Begriffe unseres Diskursbereichs verstanden. Um den vielfältigen Anforderungen der Darstellung medizinisch relevanter Begriffe zu entsprechen, wurde die objektorientierte Methodik für die Begriffserfassung gewählt.

Am Anfang stand der Entwurf eines objektorientierten Metadatenmodells. Ziel des Metamodells war es, die Attributtypen vorzugeben, die es gestatten, die Informationselemente so eindeutig in dem darauf aufbauenden Erhebungsbogen zu beschreiben, daß sie ihre Beziehungen anschließend in einer folgenden Designphase in Klassen mit entsprechenden Methoden und Attributen sowie Instanzen davon modelliert werden können. Die erfaßten Beziehungen sind dabei medizinisch relevante Abhängigkeiten. Die vom Anwender beschriebenen Begriffe werden zentral in einem Repository abgelegt.

## 2.4 Das Metamodell

Das entwickelte Metamodell legt die Typinformation der Begriffe fest. Es darf nicht mit dem im folgenden Kapitel beschriebenen Erhebungsbogen, welcher die Attributbeschreibung der Begriffe selbst ermöglicht, verwechselt werden. Es entspricht der zweiten Schicht des vom ANSI-Komitee vorgeschlagenen Modells für IRDS (Information Resource Dictionary System) [HaLe93]. Die mit dem Metamodell beschriebenen Begriffe entsprechen der dritten Schicht und stellen damit die eigentliche Information dar [Pel92].

Zur formalen und graphischen Beschreibung des Metamodells wurden die von Coad/Yourdon [CoYo91a/b] vorgeschlagene Verfahrensweise der objektorientierten Analyse und des objektorientierten Designs eingesetzt. Diese Verfahren wurden gewählt, da sie eine leichtverständliche Modellierung ermöglichten und eine graphische Präsentation der erstellten Klassen zusammen mit ihren Attributen und Methoden verfügbar war (siehe Abb. 2.4a–d).

Das Metamodell gestattet die intensionale Beschreibung der Klasse ‚Begriff‘. Im Metamodell sind alle relevanten, Attributtypen medizinischer und informatischer Art festgelegt. Dabei wird der Typ ‚Begriff‘ durch die Klasse ‚basic information‘ beschrieben, die als Attribute neben einfach strukturierten Attributtypen (z. B. ‚field name‘) auch komplexe Attributtypen (werden bei Coad/Yourdon durch ‚Part of-Beziehungen dargestellt) enthält. Diese sind:

- Zur Beschreibung der verschiedenen Freitextinformationen die Klasse ‚detailed description‘.
- Zur Beschreibung einer Abbildung der Attributtypen des Metamodells auf Attributtypen eines anderen Modells die Klasse ‚map‘.
- Zur Beschreibung der Plausibilitätsregeln, Meßmethode und weiterer Verweise die Klasse ‚complex predicates‘.
- Zur Beschreibung der Hierarchie der Begriffe die Klasse ‚structure‘.
- Zur Beschreibung des zeitlichen Verlaufs und der Zugriffsrechte der Begriffe die Klasse ‚administrative information‘.

Die Klasse ‚basic information‘ wird zusammen mit den aufgeführten Attributklassen im folgenden näher beschrieben:

‚basic information‘ (siehe Abb. 2.4a)

Die alle Information des Metamodells enthaltende Klasse ist ‚basic information‘. Der Attributtyp ‚generic term‘ ist ein Verweis auf den jeweiligen Oberbegriff. So ist der oberste Begriff des DIABCARD-Systems ‚Diabetes‘. Der ‚field name‘ beschreibt den Namen des aktuellen Begriffs selbst. Unter ‚synonymes‘ finden sich alle weiteren Namen, die ebenfalls als Bezeichnung für den entsprechenden Begriff im jeweiligen Anwendungsgebiet verwendet werden. Weitere Attributtypen sind verschiedene Erfassungs- und Änderungszeitpunkte sowie deren Administratoren.

‚detailed description‘

Zu jedem definierten Begriff gehört genau eine ‚detailed description‘, die die Attributtypen für verschiedene Freitextinformationen zur Verfügung stellt. Zusätzlich kann ein Attributtyp eine Liste für die Angabe der Dokumente (z. B. Krankenakten), in denen der aktuelle Begriff ebenfalls auftaucht, aufnehmen.

‚map‘

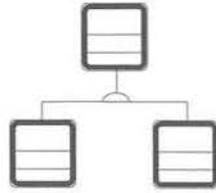
Diese Klasse enthält die Informationen, die notwendig sind, um von den bestehenden Attributtypen des Metamodells Abbildungen zu Attributtypen eines anderen System

# Legende

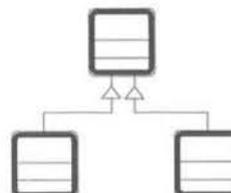
nach Coad/Yourdon



Klassendarstellung mit Attributbereich



Generelle Klasse mit zwei spezialisierten Unterklassen



Klasse mit zwei Teilklassen

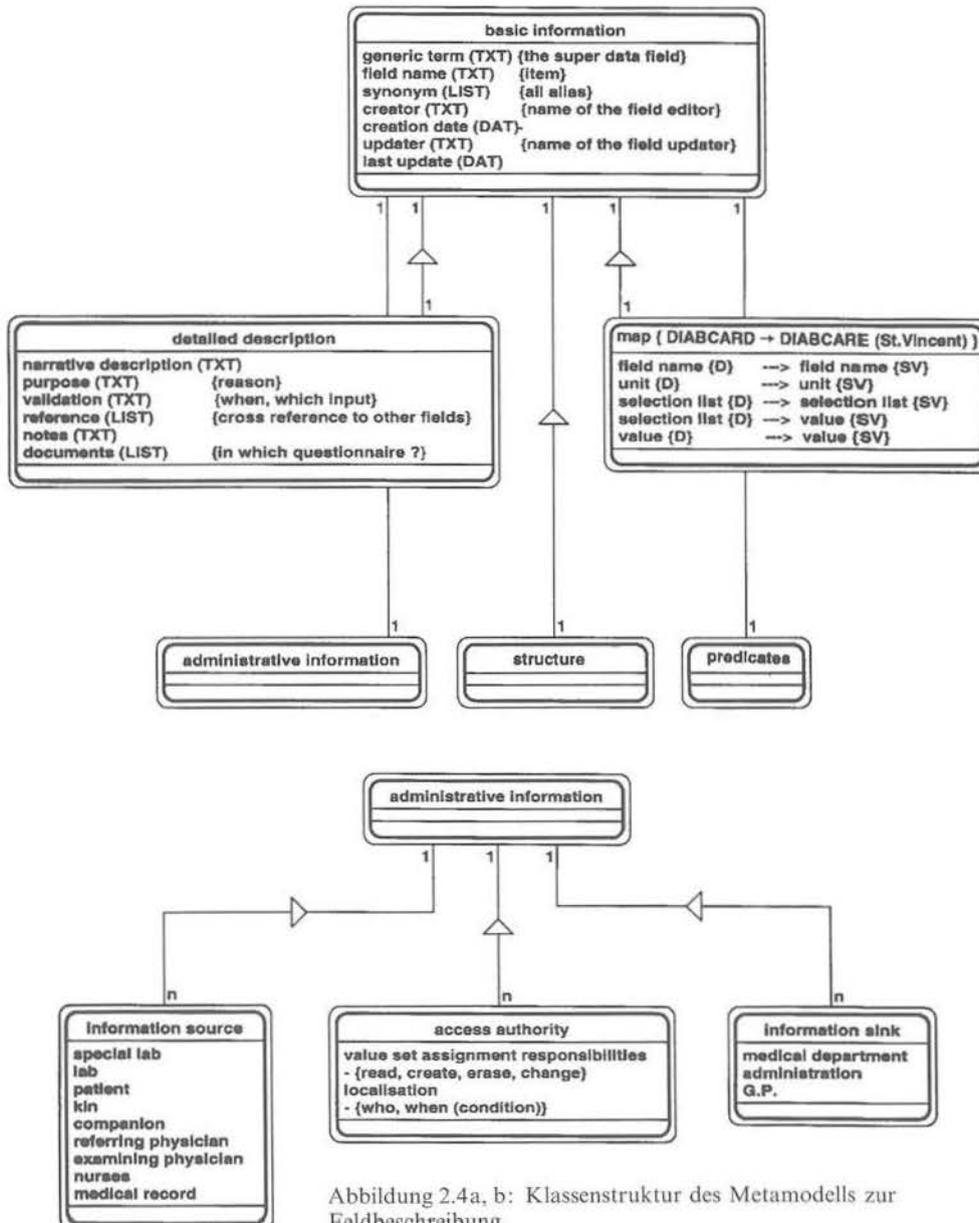


Abbildung 2.4a, b: Klassenstruktur des Metamodells zur Feldbeschreibung

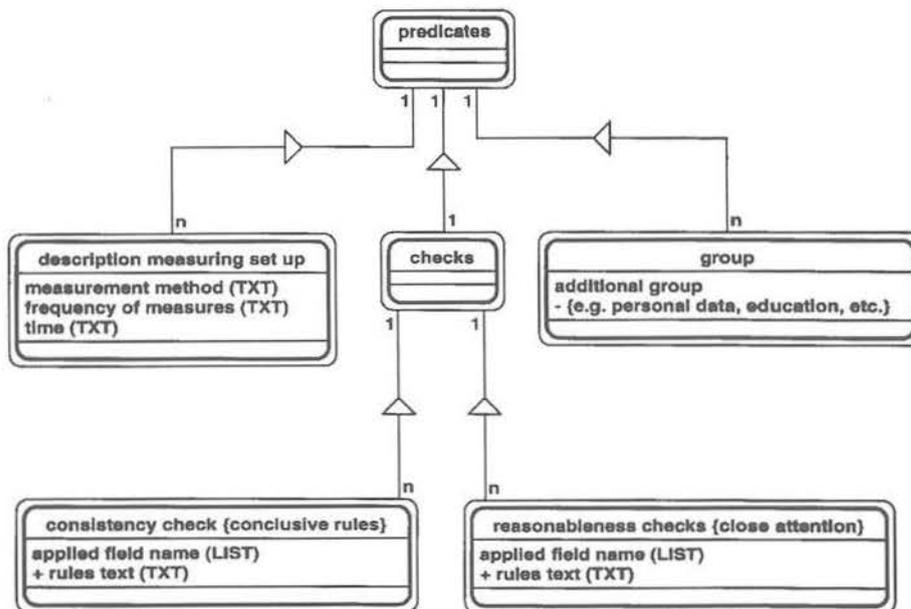
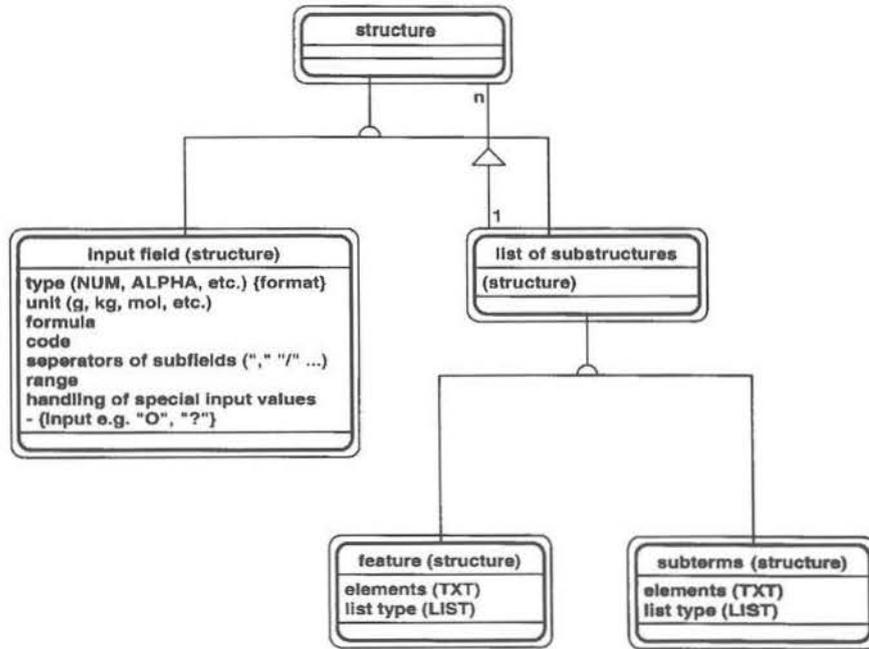


Abbildung 2.4c, d: Klassenstruktur des Metamodells zur Feldbeschreibung

mit anderen Attributtypen beschreiben zu können. So wird in Abb. 2.4a die Abbildung vom DIABCARD zum DIABCARE (St. Vincent) als Beispiel dargestellt.

„administrative information“ (siehe Abb. 2.4b)

Jeder Attributwert wird irgendwann in der Klinik oder beim Arzt gemessen oder erfragt. Anschließend kann er vom medizinischen oder administrativen Personal gelesen, geändert oder gelöscht werden. Er „durchläuft“ gewissermaßen verschiedenen Stationen bzw. Rollen. Die Klasse „access authority“ hält für diesen Attributwert die datenschutzrelevanten Informationen.

Mögliche Informationsquellen sind Labor, Speziallabor, Patient, Krankenschwester u. a. Diese Informationsquellen für die Attributwerte unterscheiden sich jeweils durch Art, Qualität und Relevanz. Die datenschutzrelevanten Aspekte im Hinblick auf Lesen, Schreiben und Ändern von Ausprägungen der Begriffe, können zum einen abhängig von den Entstehungsorten, zum anderen abhängig von verschiedenen Personen oder Personengruppen jeweils unterschiedlich gelöst sein. Die unterschiedlichen Zugriffsrechte werden in Form von Zugriffsmatrizen dargestellt.

„structure“ (siehe Abb. 2.4c)

Hier wird die Hierarchie der Begriffe abgebildet. Das heißt die Beziehungen der Unter- und Oberbegriffe zueinander werden festgelegt. Schon am Anfang der Analyse zeigte sich die starke hierarchische Struktur der Begriffe, die von allgemeinen, abstrakten Begriffen bis hin zu einzelnen Beobachtungen reicht. Um dieser komplexen Struktur gerecht zu werden und trotzdem eine sehr detaillierte Erfassung zuzulassen, wurde den Beschreibungsmöglichkeiten der Hierarchie, auch im Hinblick auf den resultierenden Erhebungsbogen, große Aufmerksamkeit geschenkt. Diese erleichtert die Diskussion mit beteiligten Medizinern.

Ein Begriff ist entweder eine einzelne im weitesten Sinne verstandene Beobachtung vom Typ „input field“ mit Attributtypen, die diesen Begriff mit Typ, Einheit, Formel ggf. Code (z. B. Beschreibung des ICD9 Schlüssels für Krankheiten [BJFG79]), Trennzeichen, Wertebereich, Behandlung von Sondereingaben oder Sonderzeichen usw. beschreiben, oder er beinhaltet weitere Begriffe. Zwei Möglichkeiten, deren letztendliche objektorientierte Modellierung divergiert, sind zu unterscheiden. Erstens die Unterbegriffe sind vom Typ „feature“, dann handelt es sich um eine intensionale Beschreibung. Diese Unterbegriffe werden als Attribute modelliert. Zweitens die Unterbegriffe sind vom Typ „subterm“, dann handelt es sich um eine extensionale Beschreibung. In diesem Fall werden die Unterbegriffe durch Klassen oder im Falle von einfachen Beobachtungen durch Attribute modelliert.

Unabhängig von der Entscheidung „feature“ oder „subterm“ können sich die Unterbegriffe auf der darunter liegenden Beschreibungsstufe wieder in „feature“ oder „subterms“ auffächern. Dies geschieht solange, bis zuletzt nur noch zu beschreibende Begriffe vom Typ „input field“ übrig bleiben.

Die Beschreibung eines komplexen Begriffs soll am Beispiel des Begriffs „feet“ dargestellt werden.

„feet“ verweist mit dem „generic term“ auf „complications“ und ist umgekehrt bei „complications“ als eines von mehreren „subterms“ angegeben worden. Attribute von „feet“ sind unter anderem die „subterms“: „ulcer“, „gangrene“ und „onychitis“. Damit ist festgelegt, daß letztere spezielle Arten von Fußkomplikationen sind, die in der Designphase als eigenständige Klassen oder aber als Meßwerte einer Beobachtung modelliert werden.

„predicates“ (siehe Abb. 2.4d)

Diese abstrakte Klasse ist selbst wieder von komplexer Struktur und gestattet die notwendige Beschreibung folgender Gesichtspunkte:

- Meßmethoden (z. B. blood glucose measurement),

- Verweise auf Begriffe außerhalb der bestehenden Hierarchie,
- Plausibilitätskriterien zu den Begriffen.

Die Plausibilitätsprüfungskriterien sind in Methoden enthalten, welche die eingegebenen Attributwerte auf ihre Sinnhaftigkeit hin überprüfen. Sie werden in ‚unbedingt einzuhaltende‘ und ‚meist gültige‘ unterteilt.

Das zugrundeliegende Metamodell wurde geschaffen, um medizinische Begriffe aus dem DIABCARD-Projekt definieren zu können. Selbstverständliche Informationen wurden dabei bereits im Modell aufgenommen, um die praktische Verwendbarkeit im Hinblick auf den Erhebungsbogen zu erhöhen. So sind im Metamodell bereits Begriffe wie z. B. ‚special lab‘, ‚patient‘, ‚nurses‘ vorgegeben, obwohl strenggenommen derartige Begriffe selbst erst definiert werden müßten.

Abhängig von der gewählten Anwendungen werden die Begriffshierarchie und zu jedem Begriff die dazugehörigen Attribute und Methoden beschrieben. Diese Informationen sind als erster Teil des Datenmodells in einem Repository gespeichert. Unter einem Repository wird dabei die Weiterentwicklung eines Data Dictionaries verstanden, in dem softwaretechnologische Konzepte wie Schichtenbildung, Abstraktion und Kapselung der Information einen Schwerpunkt bilden [HaLe93].

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die mit dem Metamodell beschreibbare Information als Teil des Repository über ein herkömmliches Data-Dictionary [HaLe93], [Gol85] hinausgeht, indem es die mögliche Speicherung von folgenden Informationen als Metainformationen über die einzelnen Begriffe zusammenfaßt:

- Expliziter Darstellung der Beziehungen ‚features‘ und ‚subterms‘ zur Unterscheidung von intensionalen und extensionalen Abhängigkeiten der Begriffe untereinander,
- Beliebigen Beziehungen der Begriffe untereinander (z. B. im Hinblick auf unterschiedliche Patientengruppen, Länder, medizinische Fachbereiche u. ä.),
- Konsistenzregeln (consistency check und reasonableness checks),
- den Begriffen selbst als Methoden zugeordnete Autorisierungen wie Verantwortlichkeiten, Zugriffsrechte oder Änderungsrechte und nicht wie herkömmlich getrennt von ihnen in einem Anwendungsprogramm,
- Datum, Art und Verantwortung der letzten Änderung zur späteren Kontrolle der „Geschichte“ der Versionen des Begriffs und
- zusätzliche Freitextinformation.

## 2.5 Der Erhebungsbogen und das DIABCARD-System

Auf der Grundlage des Metadatenmodells wurde ein Bogen zur Erfassung der medizinischen Begriffe und ihrer jeweiligen Abhängigkeiten entwickelt und eingesetzt. Mit Hilfe dieses Erhebungsbogens konnten die relevanten Begriffe in einer ersten hierarchischen Struktur exakt und einheitlich beschrieben werden. Es wurden insgesamt 341 verschiedene Begriffe definiert (siehe als Beispiel Abb. 2.5.3). Jeder erfaßte Eintrag (Begriff oder Beobachtung) konnte mit einem beliebig genauen Detaillierungsgrad beschrieben werden.

Gemessen an dem EURODIABETA-Datensatz mit 1500 Elementen wurde von den medizinischen Projektpartnern eine Auswahl im Hinblick auf die für ein auf Chipkarten basierendes medizinisches Informationssystem relevanten Begriffe durchgeführt. Es handelt sich also um einen minimalen Umfang, der die Zahl der Elemente des DIABCARE Datensatzes um die Elemente für das Management von Patienten ergänzt.

Der Erhebungsbogen unterteilt sich in zwei Teile, den Bogen zur Erfassung der Grundbegriffe und den Bogen für ihre detaillierte Beschreibung. In Abb. 2.5.1 ist der Teil I des Erhebungsbogens (Basic Data Field Description) dargestellt.

Der Teil I ermöglicht es, für jeden Begriff ‚basic information‘, ‚detailed description‘, und falls vorhanden die syntaktische Beschreibung anzugeben. Hierunter fällt die Angabe

**Basic Data Field Description Nr.     CC.**

GENERIC TERM: ..... <span style="float: right;"><b>B1</b></span>			
NAME: .....			
SYNONYM: .....			
SYNONYM1	SYNONYM2	SYNONYM3	
CREATED BY: .....	ON:    -- -- -- -- d d .m m .y y y y		
UPATED BY: .....	ON:    -- -- -- -- d d .m m .y y y y		
CHIP CARD: <input type="radio"/> YES <input type="radio"/> NO			
NARRATIVE DESCRIPTION: ..... <span style="float: right;"><b>B2</b></span>			
PURPOSE: .....			
NOTES: .....			
ADDITIONAL GROUP: ..... <span style="float: right;"><b>B3</b></span>			
GROUP1	GROUP2	GROUP3	GROUP4
TYPE: <input type="radio"/> LIST OF <span style="float: right;"><b>B4</b></span>			
<input type="radio"/> SUBTERMS			
<input type="radio"/> FEATURES			
ELEMENT1	ELEMENT2	ELEMENT3	
ELEMENT4	ELEMENT5	ELEMENT6	
ELEMENT7	ELEMENT8	ELEMENT9	
<input type="radio"/> ALL <input type="radio"/> MULTIPLE CHOICE <input type="radio"/> SINGLE CHOICE			
<input type="radio"/> INPUT FIELD   ⇒ <i>For Extended Data Field Description please turn over!</i>			

Abbildung 2.5.1: Erhebungsbogen Teil I

aller Eigenschaften (features) oder Unterbegriffe (subterms). Diese rekursive Beschreibung aller Begriffe findet ihr Ende, wenn ein Begriff als nicht mehr zu zerlegender Eingabewert (input field) erkannt worden ist. Durch die Angabe des ‚generic term‘ wird die Verbindung zum übergeordneten Begriff geschaffen, so daß letztendlich die Verflechtung aller Begriffe untereinander bekannt ist.

Die Eingabewerte bilden somit die „Blätter“ im Hierarchiebaum. Für jeden Eingabewert muß nun der Teil II des Erhebungsbogens (Extended Data Field Description) ausgefüllt werden (Abb. 2.5.2). Teil II umfaßt alle Angaben zur Einheit, zum Wertebereich, zur eventuellen Codierung, der verwendeten Meßmethode und die Berechtigung der verschiedenen Personen im Hinblick auf Lesen und Ändern der Daten.

Dem Medizinern wird bei der Verwendung des Erhebungsbogens ermöglicht, entsprechend seiner Erfahrungswelt die Begriffe in der ihm gemäßen Weise direkt darzustellen. Ein ausführlicher Erklärungsbogen zu den einzelnen auszufüllenden Feldern erleichtert den Umgang mit den Erhebungsbögen. Die Kenntnis über die zugrunde liegenden objektorientierten Konzepte bzw. ihre Terminologie sind beim Ausfüllen des Erhebungsbogens nicht notwendig. Die Modellierung der Begriffe als Objekte mit ihrer komplexen Struktur und ihre Zerlegung in ‚Part of-Beziehungen sowie die Zuordnung zu den jeweiligen Klassen mit der entsprechenden Vererbung der Attributtypen und Methoden geschieht wie oben am Beispiel von ‚Komplikationen‘ vorgestellt erst anschließend in der Designphase. Hier erfolgt der Aufbau der Klassenstruktur durch Medizin-Informatiker gemeinsam mit den beteiligten Medizinern. In Abb. 2.2.3 ist ein Ausschnitt des DIACARD-Repositories dargestellt. Diese Begriffsdefinition bilden die Grundlage für die Datenmodellierung der Chipkarte sowie der Chipkartenumgebung.

### 3. Zusammenfassung und Diskussion

Zum sinnvollen Einsatz von Rechnern in der Medizin ist eine genaue Definition der verwendeten Begriffe notwendige Voraussetzung. Insbesondere bei internationalen Projekten kommt dieser Anforderung eine entscheidende Bedeutung zu. Für die Entwicklung eines auf Chipkarten basierenden medizinischen Informationssystems zur besseren Langzeitbetreuung von Diabetespatienten wurde ein Erhebungsbogen entwickelt, der auf einem Metamodell basiert. Die Modellierung der im Erhebungsbogen beschriebenen Begriffe mit ihren Eigenschaften als Klassen mit Attributen und Methoden sowie den Instanzen sind Teil des objektorientierten Designs. Es wurden sowohl Klassen hoher Abstraktion (z. B. ‚complication‘) als auch Klassen niedrigerer Abstraktion (z. B. die Herzkomplication ‚myocardial infarction‘) einheitlich mit ihren Attributtypen und Methoden beschrieben. Ohne den Mediziner mit derartigen informatischen Fachbegriffen zu konfrontieren, konnten aufgrund der Definitionen sowohl Vererbungs- als auch Containment-Beziehungen (komplexe Objekte) modelliert werden. Die Berücksichtigung der Ausprägung der Attribute (z. B. der Blutglukosewert eines Patienten X) spielen auf der Ebene der Beschreibung von Klassen noch keine Rolle.

Kritisch überprüft werden muß das Metamodell bzw. der darauf aufbauende Erhebungsbogen im Hinblick auf folgende Punkte: Es ist zu einem Begriff nicht möglich, direkt sowohl die extensionalen Aspekte d. h. ‚subterms‘ als auch die intensionalen Aspekte d. h. ‚features‘ anzugeben. Dies kann nur indirekt geschehen, indem ein eigener Attributtyp zur Aufnahme der ‚subterms‘ verwendet wird. Weiterhin wird nicht zwischen vererbten und anderen Attributen unterschieden. Auch eine Wertvererbung ist vielfach sinnvoll, kann aber nicht explizit formuliert werden. Bei der Verwendung von Begriffstypen gleichen Namens, aber unterschiedlicher Oberbegriffe läßt sich nicht angeben, inwieweit diese Begriffstypen als identisch zu modellieren sind. Beispielsweise wurden die angegebenen Begriffstypen bzgl. des linken Fußes in identischer Weise beim rechten Fuß angegeben.

### Extended Data Field Description

<b>TYPE (NOT NUMERICAL go to E1, NUMERICAL go to E2, CODE go to E3):</b>	<b>E</b>
<b>NOT NUMERICAL:</b>	<b>E1</b>
<input type="radio"/> Y/N <input type="radio"/> Y/N/U <input type="radio"/> DATE <input type="radio"/> TIME <input type="radio"/> FREE TEXT <input type="radio"/> OTHER: .....	
<b>NUMERICAL:</b>	<b>E2</b>
SIGN: <input type="radio"/> YES <input type="radio"/> NO	
DIGITS/DIGITS:                   ..... , .....	
RANGE FROM                       ..... VALUE .....	
FORMULA: ..... REFERENCE FIELDS: .....	
UNIT:	
cm <input type="checkbox"/> mg/dl <input type="checkbox"/> kg <input type="checkbox"/> $\mu$ mol/l <input type="checkbox"/> mmol/l <input type="checkbox"/> mmHg <input type="checkbox"/> mg/l <input type="checkbox"/> mg/gCrea <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/> .....	
CONVERSION: .....	
CODE: .....	<b>E3</b>
MEASUREMENT METHOD(S): .....	<b>E4</b>
FREQUENCY OF MEASURES: .....	
TIME: .....	
<b>ADMINISTRATION INFORMATION:</b> <i>D-DELETE, U-UPDATE, R-READ</i>	<b>E5</b>

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
receiv. source	special lab	lab	patient	relati- ves	comp. pers.	referr. phys.	examin. phys.	nurse		
1. sp.lab.										
2. lab										
3. patient										
4. relat.										
5. co.										
6. ref. ph										
7. ex.ph.										
8. nurse										
9.										
10.										

Abbildung 2.5.2: Datenerhebungsbogen Teil II

Nr.	Generic Term	Name	Chip Card	Narrative Description	Purpose	Type	Numerical sign/digits/range	Unit	Measurement Methods
0001	quantitative	height	x	subject's vertical span from heels to vertex	to establish relationship with height		n/3,1/0-255	cm	stadiometer
0002	quantitative	weight	x	gravity force exerted on a subject	to assess nutritional status		n/3,1/0-511	kg	scales
0003	quantitative	body mass index		index between individual weight and square height	to assess an individual nutrition status		n/3,2/0-127 weight/height <sup>2</sup>	kg/m <sup>2</sup>	
0004	quantitative	blood pressure		pressure exerted by blood on arterial walls	to assess additional risk factors for arteriosclerosis		n/3,1/0-511	mmHg	Sphygmomanometer of adequate size
0005	blood pressure	systolic	x	highest blood pressure, first Korotkoff sound					
0006	blood pressure	diastolic	x	lowest blood pressure disappearance of Korotkoff sound					
	quantitative	lipid metabolism			to assess risk factors for arteriosclerosis in addition to diabetes				frequency: 9-12 months
	lipid metabolism	cholesterol		cholesterol concentration in blood					
0007	cholesterol	HDL	x	transported by high density lipoproteins			n/1,2/0.1-4		
	cholesterol	LDL	x	transported by low density lipoproteins			n/1,2/0-7		
0008	cholesterol	free cholesterol	x	free cholesterol			n/2,2/0-15	mmol/l *98,61 -> mg/dl	
0009	lipid metabolism	triglycerides	x	esterified fatty acids of endogenous or exogenous origin	to assess the degree of metabolic control		n/2,2/0-15	mmol/l *88,57 -> mg/dl	
0010	quantitative	urinary proteins	x	amount of protein excreted in 24h-urine	to assess the presence and in its case the degree of diabetic nephropathy		n/2,2/0-15	g/24h	frequency: 1/month - 1/year
0011	urinary proteins	low-molecular urinary proteins	x						
0012	urinary proteins	albumin	x						
0016	urinary proteins	Creatinine	x	final product of protein metabolism			n/4,1/0-1023	µmol/l	
0017	quantitative	Acidosis		diabetic emergency due to accumulation of ketone bodies and/or lactic acid in blood	to assess the degree of this kind of diabetic emergency if present				
0018	Acidosis	pH	x	blood pH during an episode of acidosis		NUM	n/2,1/0-15		
0019	Acidosis	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	x	concentration of HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> in blood during an episode of diabetic acidosis		NUM	n/2,2/0-63		

Abbildung 2.5.3: Ausschnitt aus dem DIABCARD-Repository [BeDr88]

Trotz dieser Schwäche zeigte sich die praktische Verwendbarkeit des Erhebungsbogens bei der erfolgreichen Zusammenarbeit mit den medizinischen Partnern. Der Erhebungsbogen wurde zur Definition der medizinischen Begriffe verwendet und bot die Möglichkeit, relevant betrachtete Begriffe bis hin zur gewünschten Genauigkeit zu definieren.

Die allgemeine Struktur des dahinter liegenden Metamodells läßt aber auch einen Einsatz in anderen Bereichen zur genauen, rechnergerechten Erfassung von Begriffe zu. Hierbei denken wir vor allem an andere Krankheiten oder die Anwendungen von Informationssystemen, in denen ein Data-Dictionary oder ein Repository angelegt werden soll. Zur Zeit prüfen wir die Erweiterung des Metamodells im Hinblick auf die Beschreibung der medizinischen Prozesse, innerhalb der Pilotinstallation der DIABCARD bei denen die Patienten-Chipkarte in verschiedenen klinischen Bereichen eingesetzt werden soll [Köh94]. Die Ergebnisse der bisherigen Arbeit wurden dem GALEN Projekt (vgl. [Ross95], [RNK94] und [ECN94]) zur Verfügung gestellt.

#### 4. Literatur

- [BaWö84] BAUER, F. L.; WÖSSNER, H.: Algorithmische Sprache und Programmentwicklung; Springer; Berlin, 1984.
- [BeDr88] BERGIS, K., DROST, H.: Dictionary of Diabetes Terminology; Walter de Gruyter; Berlin, 1988.
- [BJFG79] Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit: Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD); Band I Systematisches Verzeichnis; Deutscher Consulting-Verlag; Wuppertal, 1979.
- [CoYo91a] COAD, P., YOURDON, E.: Object-Oriented Analysis; Yourdon Press Prentice Hall; New Jersey, 1991.
- [CoYo91b] COAD, P., YOURDON, E.: Object-Oriented Design; Yourdon Press Prentice Hall; New Jersey, 1991.
- [DeFr77] DENERT, E., FRANCK, R.: Datenstrukturen; Bibliograph. Inst.; Zürich, 1977.
- [ECN94] Europäisches Komitee für Normung: Setting the Standards for Healthcare Informatics and Telematics; Version 1.0 October 94; F-Twee; Gent, Belgium; 1994.
- [EMR92] ENGELBRECHT, R., MOSER, W., RECTOR, A., ROSSI MORI, A.: Klassifikation und Codierung als Basis medizinischer Informationssysteme. In: Europäische Perspektiven der Medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie; MMV Medizin Verlag; S. 294–298; München, 1992.
- [Gol88] GOLDFINE, A.; KOENIG, P.: A technical overview of the information resource dictionary system (Second edition); NBS Special Publication NBSIR 88-3700.
- [Gol85] GOLDFINE, A.: The information resource dictionary system; In: Proceeding of the 4th International Entity-Relationship Conference; Chicago, III; S. 28–30, Oct. 1985.
- [HaLe93] HABERMANN, H.-J., LEYMAN, F.: Repository; R. Oldenbourg; 1993.
- [Hick93] HICKERSBERGER, A.: Der Weg zur objektorientierten Software; Hüthig Buch Verlag; Heidelberg, 1993.
- [Köh94] KÖHLER, C. O.: Einsatz von Karten im Gesundheitswesen; S. 195ff. In: Medizinische Dokumentation; Universitätsverlag ulm, Ulm 1994.
- [Ley92] LEYMAN, F.: IRDS: Information Resource Dictionary System; In: Informatik Spektrum; 1992.
- [LoSch87] LOCKEMANN, P. C., SCHMIDT, J. W.: Datenbank-Handbuch; Springer; Berlin, 1987.
- [MaOd92] MARTIN, J., ODELL, J.: Object oriented Analysis and Design; Prentice Hall Inc. 1992
- [Pel92] PELZER, M.: Repository Manager/MVS: Ideal and Realität (Teil 1); In: DATENBANK FOKUS, 07/08, S. 62–65; 1992.
- [RNK94] RECTOR, A. L., NOWLAN, W. A., KAY, S., et al.: A Framework for Modelling the Electronic Medical Record; In: Yearbook of Medical Informatics; S. 176–186; Schattauer, Stuttgart, 1994.

- [Rum91] RUMBAUGH, J.: Object-Oriented Modeling and Design; Prentice-Hall Inc.; New Jersey, 1991.
- [Ross95] ROSSI MORI, A.: Coding systems and controlled vocabularies for hospital information systems; In: Bio-Medical Computing; Vol. 39 April 95; S. 93—98; Elsevier Science Ireland LTD; Shannon, Co Clare, 1995.
- [ShMe88] SHAER, S., MELLOR, S. J.: Object-Oriented Systems Analysis: Modelling the World in Data; Yourdon Press; Prentice-Hall, 1988.
- [Thu94] THURMAYR, RUDOLF, THURMAYR, ROSWITHA, GEIGER, J.: Unterstützung der Medizinischen Dokumentation; Universitätsverlag ulm; S. 267ff.; Ulm, 1994.
- [Win84] WINGERT, F.: SNOMED Systematisierte Nomenklatur der Medizin; Springer; Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1984.
- [Win79] WINGERT, F., Medizinische Informatik; B. G. Teubner; Stuttgart, 1979.
- [Wir82] WIRTH, N.: Programming in Modula 2; Springer, Berlin, 1982.
- [Wir75] WIRTH, N.: Algorithmen und Datenstrukturen; Teubner, Zürich, 1975.

Anschrift: GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, medis Institut, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Oberschleißheim  
Anschrift des ersten Verfassers: K. Teille, dvg, Hannover, Göttinger Chaussee 259, 30459 Hannover

## **Methods for estimating missing genotype-location combinations in multilocation trials — an empirical comparison**

Hans-Peter Piepho

### **Key words:**

*Two-way ANOVA — genotype-by-environment interaction — missing values — alternating least squares — multiplicative interactions*

### **Schlüsselwörter:**

*Zweifaktorielle Varianzanalyse — Genotyp-Umwelt-Interaktion — fehlende Werte — alternierende Kleinstquadratschätzung — multiplikative Interaktionen*

### **Summary**

*Missing genotype-environment combinations are a common problem in multilocation trials. Several algorithms based on the Additive Main effects Multiplicative Interaction (AMMI) model have been proposed for imputing missing values in two-way tables. The present paper introduces a regression based procedure for the same purpose and compares the performance of all of these methods in three real data sets. It is concluded that none of the methods is preferable to ordinary least squares based on an additive model without interaction. Finally it is conjectured that incorporation of environmental and genetical covariates may lead to improved estimates of missing values.*

### **Zusammenfassung**

*Fehlende Werte sind ein häufiges Problem in mehrortigen Sortenprüfungen. Es wurden verschiedene Algorithmen zur Schätzung fehlender Werte vorgeschlagen, die auf dem Additive Main effects Multiplicative Interaction (AMMI) Modell beruhen. In diesem Artikel wird ein Regressionsansatz für den gleichen Zweck vorgeschlagen. Diese Methoden werden anhand dreier Datensätze verglichen. Die Ergebnisse deuten an, daß keine dieser*

*Methoden einer gewöhnlichen Kleinstquadratschätzung basierend auf einem additiven Modell ohne Interaktionen überlegen ist. Eine verbesserte Schätzung könnte durch Einbeziehung von genotyp- und umweltbezogenen Kovariablen möglich sein.*

## Introduction

Data from multilocation trials are often unbalanced. Often one or several genotypes were not tested in some locations. For local recommendations it may then be of interest to obtain estimates of the performance of genotype  $\times$  location combinations that were not tested. Such estimates can be computed by exploiting the information inherent in those genotype  $\times$  location combinations that were actually tested.

The analysis of unbalanced data is complicated in the presence of genotype  $\times$  environment interactions due to estimability problems (SEARLE 1987). In order to estimate missing values, it is necessary to estimate interactions, which in turn requires some assumption regarding the interaction pattern. One assumption is that interactions are multiplicative in nature, leading to what has been termed the Additive Main effects Multiplicative Interaction (AMMI) model (GAUCH 1988). GAUCH and ZOBEL (1990) suggested an expectation maximization (EM) algorithm for imputing missing values via the AMMI model. CALINSKI et al. (1992) proposed an alternating least squares (ALS) algorithm for fitting the AMMI model with missing data. Their algorithm is similar to those given by GABRIEL and ZAMIR (1979), who suggest estimation of missing values by principal component analysis. DENIS and BARIL (1992) showed that estimates of missing values may be improved by substituting some robust estimates for missing values prior to computing AMMI model parameters.

In addition, a regression approach is proposed, assuming that the yield of a given genotype may be predicted from a simple regression on any other genotype. The regression is based on those environments where two genotypes were grown together. The linear regression is then used to estimate missing values.

The purpose of this paper is to compare the suitability of AMMI based methods and a regression method for estimating missing data.

## Methods

The usual two-way ANOVA model for analyzing genotype-by-environment data is given by

$$y_{ij} = \mu + a_i + b_j + (ab)_{ij} + e_{ij}$$

( $i = 1, \dots, I; j = 1, \dots, J$ ) where  $\mu$ ,  $a_i$ ,  $b_j$ ,  $(ab)_{ij}$  and  $e_{ij}$  are, respectively, the grand mean and the genotypic and environmental main effects, the genotype-environment interaction and an error term associated with the  $i$ -th genotype and the  $j$ -th location. It is assumed that all effects except error are fixed. The following reparameterization constraints are imposed:  $\sum_i (ab)_{ij} = \sum_j (ab)_{ij} = \sum_i a_i = \sum_j b_j = 0$ .

The AMMI model implies that interactions can be expressed by the sum of multiplicative terms. The model is given by

$$y_{ij} = \mu + a_i + b_j + \theta_1 \alpha_{i1} \beta_{j1} + \theta_2 \alpha_{i2} \beta_{j2} + \dots + e_{ij} \quad [1]$$

where  $\theta_p$ ,  $\alpha_{ip}$  and  $\beta_{jp}$  ( $p = 1, \dots$ ) are estimated by singular value decomposition (SVD) of the matrix of residuals after fitting the additive part (for details see GAUCH 1988).  $\theta_p$  is estimated by the  $p$ -th singular value of the SVD,  $\alpha_{ip}$  and  $\beta_{jp}$  are estimated by the

genotypic and environmental eigenvector values corresponding to  $\theta_p$ . Depending on the number of multiplicative terms these models may be referred to as AMMI0, AMMI1, etc.

### AMMI estimates based on alternating least squares (ALS)

The principle of ALS is to regard part of the current parameter estimates in eq. [1] as known constants and estimate the remaining parameters by ordinary least squares. For example [1] may be rewritten as

$$y_{ij} - (\mu + a_i) = b_j + \theta_1 \alpha_{i1} \beta_{j1} + \theta_2 \alpha_{i2} \beta_{j2} + \dots + e_{ij}.$$

Regarding all parameters except the "column" parameters  $b_j$ ,  $\beta_{j1}$ , and  $\beta_{j2}$  as unknown, estimation reduces to a multiple regression problem. CALINSKI et al. (1992) denote this as the row-step. Alternatively, [1] may be expressed as

$$y_{ij} - (\mu + b_j) = a_i + \theta_1 \alpha_{i1} \beta_{j1} + \theta_2 \alpha_{i2} \beta_{j2} + \dots + e_{ij}.$$

Treating all parameters except the "row" parameters  $a_i$ ,  $\alpha_{i1}$ , and  $\alpha_{i2}$  as unknown, this may be solved by multiple linear regression. The regression is done only with the observed data. This is the column-step. The algorithm proposed by CALINSKI et al. (1992) is based on alternating the row-step and the column-step until convergence. Between two steps the data are normalized by applying the usual AMMI estimation procedure to the estimated full data. GABRIEL and ZAMIR (1979) proposed a similar procedure for principal component analysis (PCA), which they termed "criss-cross regression". For details see CALINSKI et al. (1992). Depending on the number of multiplicative terms the algorithm is denoted as ALS(0), ALS(1), ALS(2), ... . It is noted that ALS(0) yields the same result as ordinary least squares based on the additive model without interaction ( $y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + e_{ij}$ ).

We have found to following modification of the algorithm of CALINSKI et al. (1992) to work satisfactorily:

#### ALS(0):

Perform step (3) given for ALS(1), omitting the multiplicative term (see below).

#### ALS(1):

1) Fill missing cells with ALS(0) estimates. Obtain AMMI1 model estimates from this completed table. Initialize all parameters with these estimates.

(2) Solve the following system of equations by alternating least squares:

$$(a) \quad y_{ij} - (\hat{\mu} + \hat{a}_i + \hat{b}_j) = \hat{\theta}_1 \hat{\alpha}_{i1} \hat{\beta}_{j1} \quad (\text{solve for } \beta_{j1}),$$

$$(b) \quad y_{ij} - (\hat{\mu} + \hat{a}_i + \hat{b}_j) = \hat{\theta}_1 \alpha_{i1} \hat{\beta}_{j1} \quad (\text{solve for } \alpha_{i1}).$$

After solving either of the equations, normalize by computing a complete two-way table from the current parameter estimates and performing AMMI1 analysis.

(3) Solve the following system of equations by alternating least squares.

$$(a) \quad y_{ij} - (\hat{\mu} + \hat{a}_i) = b_j + \hat{\theta}_1 \hat{\alpha}_{i1} \hat{\beta}_{j1} \quad (\text{solve for } b_j \text{ and } \beta_{j1}),$$

$$(b) \quad y_{ij} - (\hat{\mu} + \hat{b}_j) = a_i + \hat{\theta}_1 \alpha_{i1} \hat{\beta}_{j1} \quad (\text{solve for } a_i \text{ and } \alpha_{i1}).$$

After solving either of the equations, normalize by computing a complete two-way table from the current parameter estimates and performing AMMI1 analysis.

The same approach may be used to obtain ALS(2), completing the missing values by ALS(1) estimates for initialization. In the algorithm proposed here, the multiplicative terms  $\alpha_{i1}$  are initialized from a robust submodel, while CALINSKI et al. (1992) initialize  $\alpha_{i1}$  from a standard normal distribution. In very few (perhaps "pathological") cases, the

random initialization was found to lead to diverging results for different initial seeds of the random number generator. Therefore initialization from a submodel was thought to be preferable. However, no theoretical justification can be given for either initialization.

#### AMMI estimates with robust sub-model (*r*-AMMI)

ALS is based on the observed data only. DENIS and BARIL (1992) argued, and subsequently demonstrated by example, that this may lead to very poor fit for the missing value(s) in sparse two-way tables. Imagine that the "missing data" were known and we could compute the regression for both the incomplete data and the complete data. If these lines differ considerably, extrapolation from the regression obtained with the incomplete data may be highly inaccurate. In order to tackle this problem, DENIS and BARIL (1992) suggested to base the analysis on a complete two-way table, where the missing values are replaced by estimates from some robust submodel. Empirical results indicate that equally weighting missing and observed values is acceptable (DENIS and BARIL 1992). With equal weighting the analysis amounts to usual AMMI analysis for the completed data. For the AMMI1 analysis DENIS and BARIL (1992) proposed AMMI0 as a robust submodel. Similarly, this estimate for AMMI1 may be used as a robust submodel for an AMMI2 analysis, etc. In this paper, these procedures will be denoted as *r*-AMMI1, *r*-AMMI2, etc.

#### AMMI estimates based on the EM algorithm (EM-AMMI)

With the EM algorithm the additive parameters are initialized by computing the unweighted genotype means, environment means, and grand mean from the observed data. Residuals for observed cells are initialized as cell mean minus genotype mean minus environment mean plus grand mean. Interactions for missing cells are initialized by zeros. Multiplicative parameters are obtained by singular values decomposition of this matrix of residuals. In subsequent iterations, the empty cells are updated by the current AMMI estimates, and the usual AMMI procedure is applied to the completed table. Depending in the number of multiplicative terms the procedure will be referred to as EM-AMMI0, EM-AMMI1, etc. (GAUCH and ZOBEL 1990).

#### Principle component analysis (PCA)

If it is assumed that there are no grand mean and no main effects, the AMMI model reduces to the simple multiplicative model used in principal component analysis PCA:

$$y_{ij} = \theta_1 \alpha_{i1} \beta_{j1} + \theta_2 \alpha_{i2} \beta_{j2} + \dots + e_{ij}.$$

This model may be fitted by alternating least squares in a similar fashion as for the AMMI model. Depending on the number of multiplicative terms, the fits will be denoted as PCA1, PCA2 and PCA3. For PCA1 the missing values are initialized by the grand mean of observed values. For PCA2 and PCA3 missing values are initialized by the PCA1 and PCA2 fits, respectively.

The EM-AMMI, ALS and PCA algorithms are iterated until the stopping criterion

$$SS(y[q] - y[q - 1])/SS(y[q - 1])$$

becomes smaller than or equal to a specified value  $\varepsilon$ . *SS* denotes the sum of squares,  $y[q]$  is the vector of estimated yields for the observed cells at iteration  $q$ .

### Regression methods (REG, w-REG)

In the following a regression method for estimating missing values is briefly described. Cultivars usually show a certain degree of association in their response to changing environmental conditions such as soil pH, temperature etc. The AMMI model implies such association. If the association is linear in nature, a linear regression of  $y_{i'j}$  on  $y_{ij}$  can be used to estimate the yield of cultivar  $i'$  from the yield of cultivar  $i$  in a given environment, where the regression function is estimated from those environments where both cultivars were grown together. Usually there will be several tested cultivars from which to estimate the yield of a missing cultivar. These estimates may be combined by computing an unweighted mean or a weighted mean. A natural weight factor is the reciprocal of the prediction error variance of the regressions. The prediction error variance for  $y$  at a given value of  $x$  from simple linear regression is given by

$$s^2(\hat{y}) = MSE \left[ \frac{1}{n} + \frac{(x - \bar{x})^2}{SS(x)} \right],$$

where  $MSE$  is the residual mean square of the regression,  $n$  is the number of observations for the regression, and  $\bar{x}$  and  $SS(x)$  are, respectively, the mean and the sum of squares of the  $x$  used to compute the regression (STEEL and TORRIE 1980, p. 254).

Denote the estimate of  $y_{i'j}$  from a regression of  $y_{i'j}$  on  $y_{ij}$  by  $E_{i'j}(i)$  and the weight computed from the prediction variance of this regression by  $w_{i'j}$ . Then weighted estimates of  $y_{i'j}$  are computed as  $\sum_i w_{i'j} E_{i'j}(i) / \sum_i w_{i'j}$ , where the summation is across all  $i$ , for which a regression was computed.

Two genotypes must be grown together in at least two environments for the regression to be computable. With only two common environments, the linear regression always fits perfectly and no weights can be computed. Thus, when two genotypes were grown together in less than three locations, the corresponding regression is not computed for the weighted regression procedure. The unweighted and weighted regression procedures will be referred to as REG and w-REG.

### Imputation of missing values in three data sets

The performance of the procedures described in the previous section was investigated with three empirical data sets from official German variety performance trials. The data sets are described in Table 1. The variability of main and interaction effects was assessed by

$$\begin{aligned} \Phi(a) &= \sum_i a_i^2 / (I - 1) && \text{for genotypic effects } a_i, \\ \Phi(b) &= \sum_j b_j^2 / (J - 1) && \text{for location effects } b_j, \\ \Phi(ab) &= \sum_{ij} (ab_{ij})^2 / [(I - 1)(J - 1)] && \text{for interaction effects } (ab)_{ij}. \end{aligned}$$

These quantities were estimated by the ANOVA method (results shown in Table 1). In all three data sets,  $\Phi(b)$  dominates  $\Phi(a)$  and  $\Phi(ab)$ . In the fodder beet data,  $\Phi(ab)$  is less than  $\Phi(a)$ , while in the other two data sets the situation is reversed. Gollob's (1968) approximate  $F$ -test ( $p < 0.05$ ) revealed five significant multiplicative terms in the faba bean data, two in the fodder beet data, and six in the oats data.

Three types of incomplete two-way table were generated from the complete data:

- (a) One missing value for one genotype.
- (b) Four missing values for one genotype.
- (c) Many missing values for many genotypes.

Table 1: ANOVA mean squares and estimates of  $\Phi(a)$ ,  $\Phi(b)$  and  $\Phi(ab)$  (in  $\text{dt}^2/\text{ha}^2$ ) for three data sets. Estimated based on ANOVA for individual observations (not on genotype  $\times$  location means)

	Faba bean 1985	Fodder beet 1985	Oats 1988
No. of genotypes	14	19	14
No. of locations	9	7	18
No. of replications	4	4	4
* $MS(a)$	628.23	3011.71	289.44
* $MS(b)$	5942.14	38236.84	4749.37
* $MS(ab)$	208.32	133.42	33.38
* $MS(Blocks)$	55.33	102.79	129.70
* $MS(e)$	15.19	48.41	9.44
* $\hat{\Phi}(a)$	17.03	105.85	3.89
* $\hat{\Phi}(b)$	105.12	501.76	82.49
* $\hat{\Phi}(ab)$	48.28	21.25	5.98

\*: Means squares for locations, blocks within locations, genotypes, interactions, and error are denoted as  $MS(b)$ ,  $MS(Blocks)$ ,  $MS(a)$ ,  $MS(ab)$  and  $MS(e)$ , respectively.

\*:  $\Phi(a)$ ,  $\Phi(b)$  and  $\Phi(ab)$  were estimated by

$$\hat{\Phi}(a) = [MS(a) - MS(e)]/(RJ)$$

$$\hat{\Phi}(b) = [MS(b) - MS(Blocks)]/(RI)$$

$$\hat{\Phi}(ab) = [MS(ab) - MS(e)]/R$$

where  $I$ ,  $J$ , and  $R$  denote the number of genotypes, locations and replications, respectively. These estimates are based on the following expectations [MCINTOSH (1983)] (block effects were regarded as random):

$$E[MS(b)] = \sigma^2 + I\sigma_{Blocks}^2 + RI\Phi(b)$$

$$E[MS(Blocks)] = \sigma^2 + I\sigma_{Blocks}^2$$

$$E[MS(a)] = \sigma^2 + RJ\Phi(a)$$

$$E[MS(ab)] = \sigma^2 + R\Phi(ab)$$

$$E[MS(e)] = \sigma^2$$

where  $\sigma^2$  is the experimental error for an individual observation and  $\sigma_{Blocks}^2$  is the block variance.

All computations were done in double precision on an IBM PC using SAS/IML programming language (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina). As critical value for the stopping criterion  $\varepsilon = 10^{-16}$  was used, if not indicated otherwise.

#### (a) One cell empty

In the complete data set, one cell was deleted at a time. The missing value was then imputed by the different procedures. The squared deviation between estimated and observed value was recorded for the cell under consideration. This was done for each cell. The squared deviations were averaged across cells, leading to a mean squared deviation (MSD) for each procedure. Results for the three data sets are shown in Table 2.

For the faba bean data the EM-AMMI2 estimate of genotype 13 in location 5 was  $-359.41$  (no convergence after 10,000 iterations), while ALS(2) yielded 192.86, which is closer to the observed value of 64.98. Also, ALS(2) has a smaller residual sum of squares (i.e. sum of squared differences between observed and estimated values), and, as opposed to ALS(2), the EM-AMMI2 estimate was very sensitive to the choice of  $\varepsilon$ . With  $\varepsilon = 10^{-14}$  the EM-AMMI2 estimate for the (13,5)-th cell was  $-221.0$ . For all other cells EM-AMMI2 and ALS(2) agreed. With the fodder beet data, EM-AMMI2 and ALS(2) failed to converge for the (9,3)-th cell with  $\varepsilon = 10^{-16}$  after 10,000 iterations (this cell was therefore not considered in the computation of MSD), while in the oats dataset

both procedures converged to the same values for all cells. In all cases, the results for EM-AMMI0 and EM-AMMI1 completely agreed with ALS(0) and ALS(1), respectively.

In the faba bean data, ALS(0)/EM-AMMI0 was clearly better than ALS(1)/EM-AMMI1 and ALS(2)/EM-AMMI2, while in the fodder beet and oats data, all of these methods performed similarly. In all data sets, ALS(0)/EM-AMMI0 gave similar results as *r*-AMMI1, *r*-AMMI2, REG, *w*-REG and PCA1. PCA2 and PCA3 gave rather poor results in the faba bean and fodder beet data sets, while yielding acceptable MSDs with the oats data.

Since with the (9,3)-th cell empty case (fodder beets) no convergence was achieved (after 10,000 iterations) for ALS(2) and EM-AMMI2 using  $\varepsilon = 10^{-16}$ , the algorithms were rerun with larger  $\varepsilon$ . Using  $\varepsilon = 10^{-15}$ , ALS(2) converged to 2231.0 for the (9,3)-th cell, while EM-AMMI converged to  $-58.1$ . Thus, both algorithms yielded very divergent results. This divergence did not vanish when divergent results. This divergence did not vanish when different starting values of the model parameters were considered. Also, the results were very sensitive to changes in  $\varepsilon$ . Using  $\varepsilon = 10^{-10}$ , ALS(2) and EM-AMMI2 yielded 314.1 and 66.4, respectively. Interestingly, with  $\varepsilon = 10^{-15}$  the ratio of singular values,  $k = \theta_1/\theta_2$ , was rather large with ALS(2) ( $k = 52.44$ ) compared to EM-AMMI2 ( $k = 4.25$ ). With the other cells empty,  $k$  ranged from 1.27 to 1.41. It is held that  $k$  may be seen as an indicator of numerical problems in AMMI analysis with missing values (see discussion). With PCA3 and  $\varepsilon = 10^{-15}$  the estimate for the (9,3)-th cell was 2167.0, and  $k = \theta_1/\theta_3$  equalled 93.57, while for other cells  $k$  ranged from 37 to 44. Considering the relatively high  $k$  for all cells and the high MSD for PCA3, it appears that generally

Table 2: Mean squared difference (MSD<sup>+</sup>) (dt<sup>2</sup>/ha<sup>2</sup>) for estimates from different algorithms/models for deleting one cell at a time

	Faba bean 1985	Fodder beet 1985	Oats 1988
ALS(0)	63.1	41.1	9.5
ALS(1)	140.7	42.5	10.6
ALS(2)	*530.7	*52.8	10.6
EM-AMMI0	63.1	41.1	9.5
EM-AMMI1	140.5	42.5	10.6
EM-AMMI2	*1829.4	*52.3	10.6
<i>r</i> -AMMI1	60.7	34.3	8.9
<i>r</i> -AMMI2	72.9	32.7	8.4
REG	77.4	33.8	10.6
<i>w</i> -REG	75.4	34.8	11.2
PCA1	61.3	31.5	9.7
PCA2	121.8	106.1	11.1
PCA3	396.2	*137.0	12.0

<sup>+</sup>: MSD is computed as the sum of squared differences between observed and estimated value in each empty cell, divided by the total number of cells. The computational steps are: Delete value in 1,1-th cell of the complete table. Estimate 1,1-th value by one of the models. Compute squared difference between estimate and observed value. Do this for each cell, add up the squared differences and divide by total number of cells to obtain MSD.

\*: Difference between ALS(2) and EM-AMMI2 due to (13,5)-th cell. ALS(2) estimate: 192.86, EM-AMMI2 estimate:  $-359.41$  (no convergence after 10000 iterations, successive iterations moving towards larger absolute values for (13,5)-th cell).

\*: (9,3)-th cell not included in computation of MSD because of no convergence after 10,000 iterations. For details see text.

inclusion of the third principal component axis led to rather unreliable estimates with the fodder beet data. This is also suggested by the results with four missing values and with many missing values (see next two subsections).

**(b) Four cells empty, one genotype**

In the three data sets, two cases with four missing values for one genotype were investigated:

- (i) Cells (1,1), (1,2), (1,3) and (1,4) empty.
- (ii) Cells (8,4), (8,5), (8,6) and (8,7) empty.

For both cases, the MSD was computed as the sum squared differences between observed and estimated value in each empty cell, divided by the number of empty cells (four). The results are shown in Tables 3 and 4. In most cases, comparable results were obtained by all methods. However, in case (i), ALS(2), EM-AMMI2 and PCA3 performed poorly with the faba bean and fodder beet data. These methods were very sensitive to the choice of  $\varepsilon$ . For example, with  $\varepsilon = 10^{-16}$ , the EM-AMMI2-estimate for the (1,4)-th cell was  $-67.3$ , while with  $\varepsilon = 10^{-10}$  the estimate was  $-0.2$ . PCA3 also yielded a very high MSD in case (ii) with the fodder beet data. ALS(0)/EM-AMMI0 usually took an intermediate position. With the oats data, the methods did not differ much in their MSD. Larger differences were observed with the other two data sets. PCA1 was generally superior to PCA2 and PCA3. In all cases and data sets investigated, ALS(0)/EM-AMMI0, ALS(1)/EM-AMMI1,  $r$ -AMMI1,  $r$ -AMMI2,  $w$ -REG, and REG gave MSDs of similar magnitude.

**(c) Many cells empty, more than one genotype**

From the complete data, incomplete data were generated using the figures in Table 5. This table was generated by arbitrarily setting some values equal to zero. For example, the faba bean data have 14 genotypes and 9 locations. Thus, a submatrix with the values from  $j = 1$  to 9 and  $i = 1$  to 14 was extracted from Table 5. The cells of the original yield data were deleted, if the corresponding element of the submatrix was zero. Since the (1,1)-th value of Table 5 is zero, the corresponding cell of the original data was deleted, etc. The MSD was computed as the sum of differences between observed and estimated value in each empty cell, divided by the number of empty cells. Results are shown in Table 6.

In all data sets, comparable MSDs were found for ALS(0), EM-AMMI0,  $r$ -AMMI1,  $r$ -AMMI2 and PCA1. Interestingly, their MSDs were of the same order of magnitude as  $\Phi(ab)$ . With the oats data REG and  $w$ -REG were comparable to other methods, while at a disadvantage with the other two data sets. The other methods showed considerably larger MSDs.

In the fodder beets and oats data, ALS(1) yielded the same result as EM-AMMI1, and ALS(2) was equivalent to EM-AMMI2. With the faba bean data set, EM-AMMI1 and EM-AMMI2 failed to converge after 10,000 iterations. It is noted that we have used  $\varepsilon = 10^{-16}$ . Using a larger  $\varepsilon$ , e.g.  $\varepsilon = 10^{-10}$ , convergence was achieved for these procedures. However, with such large  $\varepsilon$ , ALS(1) no longer agreed with EM-AMMI1 in any of the data sets, neither did ALS(2) and EM-AMMI(2). In the oats data, e.g., the MSD of ALS(2) was 17.2, compared to 14.7 for EM-AMMI1. Apparently, the optimum was not achieved with  $\varepsilon = 10^{-10}$ . In the faba bean data, ALS(1) and EM-AMMI1 converged to MSDs of 3036 and 205 ( $\varepsilon = 10^{-10}$ ), respectively. Similarly, ALS(2) and EM-AMMI2 converged to 3280 and 92 ( $\varepsilon = 10^{-10}$ ). These divergent results point to numerical instabilities of these methods with the faba bean data.

Table 3: Estimates (dt/ha) and MSD ( $dt^2/ha^2$ ) with different methods for four missing values in each of three data sets.  
Empty cells: (1,1), (1,2), (1,3), (1,4)

Observed	ALS			EM-AMMI			r-AMMI		REG	w-REG	PCA			
	#0	1	2	0	1	2	1	2			1	2	3	
<b>Faba bean 1985</b>														
(1,1)	60.2	46.6	43.3	114.6	46.6	43.3	110.7	45.7	46.8	34.3	34.9	43.1	41.2	88.3
(1,2)	50.2	19.1	18.0	-113.2	19.1	18.0	-106.0	19.0	16.6	39.3	37.6	22.6	22.4	-77.3
(1,3)	22.0	15.2	12.5	-56.5	15.2	12.5	-52.6	14.5	12.9	40.3	38.3	19.6	18.6	-31.9
(1,4)	21.2	37.3	37.8	-73.4	37.3	37.8	-67.3	37.7	36.6	35.0	35.1	36.4	36.7	-55.8
MSD <sup>+</sup>	364	422	11193	364	422	10086	379	407	330	315	323	347	6468	
<b>Fodder beets 1985</b>														
(1,1)	96.6	98.9	97.7	86.5	98.5	97.7	86.6	98.3	98.0	96.3	98.5	98.4	90.0	88.1
(1,2)	141.0	135.7	138.5	140.5	135.7	138.5	140.5	136.6	137.2	141.6	143.3	138.7	137.0	137.2
(1,3)	124.1	121.8	1226.6	152.4	121.8	126.6	152.4	123.4	124.5	124.6	129.2	123.6	145.6	153.3
(1,4)	76.2	77.8	74.5	64.6	77.8	74.5	64.6	76.4	75.6	70.5	70.2	75.4	70.3	68.0
MSD	10.0	4.0	259.8	10.0	4.0	259.1	5.5	4.0	8.4	17.6	2.3	138.1	251.9	
<b>Oats 1988</b>														
(1,1)	59.3	58.2	59.4	59.4	58.2	59.4	59.4	58.8	59.1	58.4	58.5	58.4	59.7	59.5
(1,2)	57.4	57.5	57.4	57.2	57.5	57.4	57.2	57.4	57.4	57.6	57.6	57.7	57.6	57.3
(1,3)	47.9	46.3	49.0	49.1	46.3	49.0	49.1	47.6	48.3	46.1	47.7	46.8	49.5	49.7
(1,4)	47.0	47.7	45.5	45.3	47.7	45.5	45.3	46.6	46.1	47.3	48.0	48.1	46.0	45.4
MSD	1.02	0.89	1.13	1.02	0.89	1.13	0.14	0.30	1.00	0.39	0.85	1.01	1.55	

<sup>+</sup>: MSD is computed as the sum of squared differences between observed and estimated value in each empty cell, divided by the number of empty cells

<sup>#</sup>: No. of multiplicative terms

Table 4: Estimates (dt/ha) and MSD ( $dt^2/ha^2$ ) with different methods for four missing values in each of three data sets.  
 Empty cells: (8,4), (8,5), (8,6), (8,7)

Observed	ALS			EM-AMMI			r-AMMI		REG	w-REG	PCA			
	#0	1	2	0	1	2	1	2			1	2	3	
Faba bean 1985														
(8,4)	37.5	48.6	50.6	49.0	48.6	50.6	49.0	48.9	50.6	49.8	47.3	50.3	50.7	49.3
(8,5)	32.7	42.1	44.5	31.2	42.1	44.5	31.2	42.6	40.3	40.4	32.8	43.2	43.8	32.8
(8,6)	56.0	53.2	54.6	51.7	53.2	54.6	51.7	53.4	54.0	54.7	55.2	54.9	55.2	52.5
(8,7)	38.1	41.5	41.5	38.6	41.5	41.5	38.6	41.3	40.6	40.2	38.9	42.0	42.0	39.4
MSD <sup>+</sup>		57.4	80.8	37.9	57.4	80.8	37.9	61.0	59.7	54.1	24.4	72.5	78.6	38.6
Fodder beets 1985														
(8,4)	63.8	59.2	71.7	69.6	59.2	71.7	69.6	61.1	63.0	70.6	73.6	62.9	64.7	42.5
(8,5)	71.1	65.6	78.3	75.4	65.6	78.3	75.4	67.5	68.2	75.4	75.6	68.7	68.3	15.1
(8,6)	98.8	96.5	103.6	101.4	96.5	103.6	101.4	97.2	96.5	97.9	103.0	96.4	94.4	46.8
(8,7)	105.8	110.7	106.1	108.5	110.7	106.1	108.5	108.9	110.2	108.0	107.6	109.5	114.1	160.2
MSD		20.1	34.5	16.6	20.1	34.5	16.6	8.0	8.4	17.3	34.4	6.4	24.2	2312
Oats 1988														
(8,4)	49.1	46.4	46.4	44.1	46.4	46.4	44.1	46.4	45.5	45.4	45.7	47.0	46.5	41.2
(8,5)	31.8	31.8	31.8	31.5	31.8	31.8	31.5	31.8	31.9	29.6	29.1	32.9	32.9	32.3
(8,6)	50.4	50.4	50.4	47.8	50.4	50.4	47.8	50.4	49.6	49.9	49.9	50.9	50.8	46.1
(8,7)	40.8	46.5	46.5	40.9	46.5	46.5	40.9	46.5	45.3	45.7	47.2	47.1	47.8	36.9
MSD		10.6	10.5	8.6	10.6	10.5	8.6	10.6	9.0	12.7	17.4	11.1	14.2	23.9

<sup>+</sup>: MSD is computed as the sum of squared differences between observed and estimated value in each empty cell, divided by the number of empty cells  
<sup>#</sup>: No. of multiplicative terms

Table 5: Table used to generate missing values in three data sets. (0 = missing; 1 = present)

<i>i</i>	<i>j</i>																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1
2	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1
3	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1
4	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1
5	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
6	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
7	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1
8	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
9	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
10	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0
11	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0
12	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0
13	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0
14	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0
15	1	1	0	1	1	0	1											
16	1	1	0	1	1	0	1											
17	1	1	0	1	1	0	1											
18	1	1	0	1	1	0	1											
19	1	1	0	1	1	0	1											

Table 6: Mean squared difference (MSD<sup>+</sup>) (dt<sup>2</sup>/ha<sup>2</sup>) for estimates from different algorithms/models for deleting all cells with a zero in the corresponding cell of Table 5

	Faba bean 1985	Fodder beet 1985	Oats 1988
ALS(0)	65.7	47.3	9.8
ALS(1)	>2.3 · 10 <sup>6</sup>	190.7	14.2
ALS(2)	>2.2 · 20 <sup>6</sup>	122.9	17.8
EM-AMMI0	65.7	47.3	9.8
EM-AMMI1	*948	190.3	14.4
EM-AMMI2	*1316	122.8	17.8
r-AMMI1	66.4	45.5	9.6
r-AMMI2	66.7	43.7	9.3
REG	242.2	78.3	12.4
w-REG	114.5	82.6	13.6
PCA1	60.2	36.3	10.0
PCA2	494.0	141.6	13.8
PCA3	>9 · 10 <sup>5</sup>	3762	19.0

\*: MSD is computed as the sum differences between observed and estimated value in each empty cell, divided by the number of empty cells

\*: No. convergence after 10,000 iterations

## Discussion

It is noteworthy that EM-AMMI1/ALS(1), EM-AMMI2/ALS(2) and PCA3 failed to converge after reasonable number of iterations in some cases. Convergence problems with more than 5% missing values were also observed by Gabriel with an ALS approach (personal communication of K. R. Gabriel, cited in GAUCH and ZOBEL 1990). Clearly,

none of these algorithms is guaranteed to converge to the global optimum. It should be mentioned that Jean-Baptiste Denis (personal communication; package INTERA; also see DECOUX and DENIS, 1991) and Hugh Gauch (personal communication; package MATMODEL; also see GAUCH and FURNAS, 1991) have seldom encountered numerical problems with their algorithms, so the few aberrant results encountered by this author may be due to slight differences in the implementation, e.g. starting values, stopping rules, etc. In fact, all convergence problems vanished when choosing  $\varepsilon \geq 10^{-10}$ . It is held, however, that  $\varepsilon$  should usually be chosen smaller. In those cases which converged with  $\varepsilon = 10^{-16}$ , it was found that the estimated values with both EM-AMMI and ALS (one or two multiplicative terms) were sensitive to the choice of  $\varepsilon$ . All of the computations were also done with  $\varepsilon = 10^{-10}$  (results not shown). In all cases both methods converged to different values, while with  $\varepsilon = 10^{-16}$  they converged to the same values in almost all cases. This suggests that  $\varepsilon$  should be decreased until ALS and EM-AMMI converge to (approximately) the same values. If, on the other hand, these methods fail to converge to the same value with small  $\varepsilon$ , this may be due to other numerical problems.

It is conjectured that numerical difficulties are often due to collinearity, local optima and/or the extrapolation problem discussed by DENIS and BARIL (1992) (also see Methods section of the present paper). Collinearity is a frequent problem in multiple linear regression. There are several measures to diagnose collinearity. One such measure is based on principal component analysis. Let a regression model be represented by  $y = X\beta + e$ , where  $y$  is a vector of observations,  $X$  is a matrix of known constants,  $\beta$  is a vector of regression coefficients, and  $e$  is a vector of residual errors.  $X'X$  is subjected to principal component analysis. The so-called condition number of  $X'X$  is given by

$k = (\text{largest singular value of } X'X / \text{smallest singular value of } X'X)$ .

Large values of  $k$  ( $\geq 1$ ) suggest collinearity (Weisberg 1985, p. 200). With ALS(2) regression equations of the form

$$y_{ij} - (\hat{\mu} + \hat{a}_i + \hat{b}_j) = \hat{\theta}_1 \hat{\alpha}_{i1} \beta_{j1} + \hat{\theta}_2 \hat{\alpha}_{i2} \beta_{j2}$$

need to be solved. If the estimated parameters in this equation are regarded as known constants (as is done during the ALS algorithm), the condition number equals  $k = \theta_1/\theta_2$ . Although ALS(2) is not strictly the same as multiple linear regression, it is held that estimates with large  $k$  should be interpreted with some caution.

From the empirical investigations the overall picture emerges that simple models/procedures work better than more complex models with more than one multiplicative term.

ALS(0) and EM-AMMI0 are equivalent to usual least squares estimation for the additive model without interaction ( $y_{ij} = \mu + a_i + b_j + e_{ij}$ ), which involves no iteration. Among all methods considered, this method is computationally the most simple one. With the three empirical data sets investigated here, little or no gain was observed from using any other procedure. This finding is in accordance with empirical investigations presented by CALINSKI et al. (1992), who found ALS(0) to perform better than ALS(1) and ALS(2), and DENIS and BARIL (1992), who demonstrated that ALS(1) may give unacceptable estimates when many cells are empty. GAUCH and ZOBEL (1990) and GAUCH (1992, p. 160) found EM-AMMI1 to outperform EM-AMMI0 in two soybean data sets, so it may be worthwhile to include one multiplicative term in some cases. However, considering its simplicity, we recommend use of least squares based on the additive model without interaction. The empirical results suggest that the predictive error will be of the same order of magnitude as the interaction mean square (based on cell means). This comes as no surprise since the interaction mean square assesses that fraction of variability, which is ignored by least squares based on the additive model without interaction. Hence, the method is expected to yield poor estimates when interactions are appreciable.

It should be noted that in plant breeding applications, genotype  $\times$  environment combinations are usually not missing at random (MAR) in the sense of LITTLE and RUBIN (1987, p. 8f.). For example, the same subset of genotypes may be missing in a number of environments of the same subregion, because of local growers' dislike of these genotypes. Similarly, a genotype missing in one place is likely to be missing in other places as well. In these cases, the mechanism that lead to missing data, is certainly not a random one. The cases considered in this paper were chosen to mimic this non-random missing-data pattern. It should be stressed, however, that strictly speaking, the results are only valid for the examples actually investigated. Different missing-data patterns might have led to other results regarding the preferable estimation procedure.

With the procedures investigated in this paper, some ad hoc assumption must be made regarding the inherent pattern of interactions. It seems hard to give any biological justification for any of these approaches. An empirical criterion for choice is to scrutinize which method works best with real data, and this is the path followed in this paper. The results suggest that there is little if anything to be gained if we make an ad hoc assumption regarding the interaction pattern. The model with no interaction often seems to work just as good or even better than any other model.

This result is somewhat unsatisfactory, since it is usually known that there will be interaction, so ignoring interaction seems inappropriate. A more promising approach to estimating missing values is to incorporate information of genotypic and environmental covariates (DENIS, 1988; VAN EEUWIJK et al., 1995), when such information is readily available. Regression with such covariates may explain a considerable part of the interactions (HÉBERT et al., 1995), and it could also be used to predict unobserved interactions. Incorporating covariates seems a promising route since it embodies a biological approach to explaining interactions. This method was not considered here, since for the data investigated in this paper, no covariates were available.

The focus of this paper is on estimation of missing values. In practice standard errors and confidence intervals are also needed. With any of the procedures suggested here, the accuracy of an estimate depends, among other things, on how well the model describes the missing data. This accuracy may be high for one specific missing value, while very poor for another missing value. Therefore, it is difficult to obtain good estimates of accuracy.

DENIS and GOWER (1994) gave asymptotic covariances of parameter estimates for the AMMI model, but these results are restricted to balanced data. For the ALS(0)/EM-AMMI0 estimates (unbalanced data), which are equivalent to least squares estimates based on the linear model without interaction, one can obtain standard errors for estimates of missing values by standard procedures (see e.g. SEARLE 1971, p. 279). It should be noted, however, that these standard errors may be biased if the model without interaction does not correctly describe the data. Since interactions are known to be present these standard errors are likely to be inappropriate.

Following the cross-validation technique suggested by GAUCH (1988), an approximative approach, which may be used with all methods proposed here, is as follows: From the table of observed values, delete one cell at a time, impute the missing value, and record the difference between estimate and actual data for the cell under consideration. Do this for all observed cells, and take the average of squared differences. Denote this quantity by  $D$ .  $D$  contains two components of variability: One due to predictive inaccuracy of the estimate, the other due to sampling error of the observed data. Since we are only interested in the former,  $D$  may be corrected by subtracting an estimate of the error of a mean ( $s^2$ ). The square root of  $(D - s^2)$  may be taken as the prediction error for an imputed value. These error estimates have not been studied so far. A closer investigation of their statistical properties would be worthwhile.

It is tempting to fill empty cells by missing value estimates and conduct an ordinary analysis of variance. It is noted, however, that such analyses can at best be approximative. The validity of such analyses remains to be investigated. It appears that some adjustment of the degrees of freedom is in order, as in block experiments with missing values (STEEL and TORRIE 1980, p. 209f.).

The AMMI and regression models are based on the assumption that main effects and interactions are fixed. In this paper this assumption was made throughout. Often, however, environments are deemed random, which leads to a mixed linear model. The most general assumption is that the vector of yields in a given environment follows a multivariate normal distribution with unstructured variance-covariance matrix. CALINSKI et al. (1992) gave an EM algorithm for estimating missing data under this mixed model. Alternatively, one could use the BLUP (Best Linear Unbiased Prediction) procedure of (HENDERSON, 1977) under this model.

However, both methods require that there are more environments than genotypes. This is seldom the case with official German variety performance trial data. If one is willing to assume compound symmetry of the variance-covariance matrix of the vector of yields in an environment (i.e. location plus error variance on the diagonal, location variance on the off-diagonals) BLUPs may be obtained for missing values also when there are more genotypes than environments. In the balanced case, these BLUPs yield the same relative ranking of genotypes as least squares estimates for the fixed model without interaction, and contrasts among two genotypes within the same location are identical with both methods. Similar rankings of the two methods are also expected with unbalanced data, provided not too many cells are empty. HILL and ROSENBERGER (1985) found BLUPs to perform slightly better than least squares estimates in genotype  $\times$  trial data (trials at the same location). We did not consider BLUP in this paper, because attention was restricted to fixed effects models.

### Acknowledgements

I wish to thank Dr. Friedrich Laidig from the Bundessortenamt Hannover (Germany) for kindly providing the data and for helpful discussions. Dr. Jean-Baptiste Denis, Dr. Hugh Gauch, and two anonymous referees are thanked for their constructive comments on earlier drafts of the manuscript.

### References

- CALINSKI, T., CZAJKA, S., DENIS, J. B., KACZMAREK, Z. (1992): EM and ALS algorithms applied to estimation of missing data in series of variety trials. *Biuletyn Oceny Odmian* **24–25**, 9–31.
- DECOUX, G., DENIS, J. B. (1991): INTERA, version 3.3, Notice d'utilisation, logiciel pour l'interprétation statistique de l'interaction entre deux facteurs. Laboratoire de Biométrie, INRA, route de St-Cyr, F-78026 Versailles Cédex.
- DENIS, J. B. (1988): Two-way analysis using covariates. *Statistics* **19**, 123–132.
- DENIS, J. B., BARIL, C. P. (1992): Sophisticated models with numerous missing values: The multiplicative interaction model as an example. *Biuletyn Oceny Odmian* **24–25**, 33–45.
- DENIS, J. B., GOWER, J. C. (1994): Asymptotic covariances for the parameters of biadditive models. *Utilitas Mathematica* **46**, 193–205.
- GABRIEL, K. R., ZAMIR, S. (1979): Lower rank approximation of matrices by least squares with any choice of weights. *Technometrics* **21**, 489–498.
- GAUCH, H. H. (1988): Model selection and validation for yield trials with interaction. *Biometrics* **44**, 705–715.
- GAUCH, H. G., FURNAS, R. E. (1991): Statistical analysis of yield trials with MATMODEL. *Agronomy Journal* **83**, 916–920.

- GAUCH, H. G., ZOBEL, R. W. (1990): Imputing missing yield trial data. *Theoretical and Applied Genetics* **79**, 753–761.
- HÉBERT, Y., PLOMION, C., HARZIE, N. (1995): Genotype  $\times$  environment interaction for root traits in maize, as analysed with factorial regression models. *Euphytica* **81**, 85–92.
- HENDERSON, C. R. (1977): Best linear unbiased prediction of breeding values not in the model for records. *J. Dairy Sci.* **60**, 783–787.
- HILL, R. R. Jr., ROSENBERGER, J. L. (1985): Methods for combining data from germplasm evaluation trials. *Crop Science* **25**, 467–470.
- LITTLE, R. J. A., RUBIN, D. B. (1987): *Statistical analysis with missing data*. Wiley, New York.
- MCINTOSH, M. S. (1983): Analysis of combined experiments. *Agronomy Journal* **75**, 153–155.
- SEARLE, S. R. (1971): *Linear models*. Wiley, New York.
- SEARLE, S. R. (1987): *Linear models for unbalanced data*. Wiley, New York.
- STEEL, R. G. D., TORRIE, J. H. (1980): *Principles and procedures of statistics. A biometrical approach*. McGraw Hill, New York.
- VAN EEUWIJK, F. A., DENIS, J. B., KANG, M. S. (1995): Incorporating additional information on genotypes and environments in models for two-way genotype-by-environment tables, to appear in: Kang, M. S., Gauch, H. H. (eds.) *Genotype-by-environment interaction*. CRC Press, Baton Rouge.
- WEISBERG, S. (1985): *Applied linear regression*. Wiley, New York.

Author's address: Dr. Hans-Peter Piepho, Institut für Nutzpflanzenkunde, Universität-Gesamthochschule Kassel, Steinstraße 19, 37213 Witzenhausen, Germany

## EMPFEHLUNGEN

# Empfehlungen zur Durchführung von Studien zur therapeutischen Äquivalenz

J. Windeler, H. J. Trampisch

unter Mitwirkung von G. Dietlein, M. Elze, J. Hasford, D. Hauschke, M. Herbold, R. Hilgers, S. Lange, P. Roebruck, J. Röhmel, H. Schäfer, L. Teichert, U. Thien, S. Wellek, G. Wolf

Erarbeitet im Auftrag der Arbeitsgruppe „Therapeutische Forschung“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS)

### Präambel

Dieses Papier gibt Empfehlungen für den Fall, daß für die Einführung einer neuen Therapie (ggf. Zulassung) von der Forderung nach einem Wirksamkeitsnachweis gegenüber Placebo oder dem Nachweis der Überlegenheit gegenüber einer akzeptierten Standardtherapie abgewichen werden soll. In dieser Situation kann es nur Ziel sein, therapeutische Gleichwertigkeit von Behandlungsmaßnahmen zu zeigen. Die Rechtfertigung für dieses Vorgehen ergibt sich daraus, daß neben einer ähnlichen Wirksamkeit für eine neue Behandlung Vorteile auf anderen Gebieten geltend gemacht werden können.

Für eine Äquivalenzprüfung müssen eher mehr und detailliertere Vorinformationen vorliegen als für die üblichen Prüfungen auf Überlegenheit, sowohl zur Rechtfertigung einer Äquivalenzprüfung als auch zur adäquaten Interpretation der Ergebnisse.

### 1. Begriffsbestimmungen

#### *Therapeutische Äquivalenz*

Die identische Wirksamkeit verschiedener Therapien kann grundsätzlich nicht gezeigt werden. Eine Abkehr von der Forderung nach Überlegenheit bedeutet daher, daß eine mögliche geringgradige Unterlegenheit der Prüftherapie akzeptiert wird.

Sind eine neue Therapie und eine Standardtherapie in bezug auf eine gewählte Zielgröße (Wirksamkeitskriterium) höchstens irrelevant unterschiedlich, so werden diese beiden Therapien als therapeutisch äquivalent bezeichnet. In der Praxis ist man häufig primär daran interessiert, die höchstens irrelevante Unterlegenheit (einseitige Fragestellung) zu zeigen. Sowohl im einseitigen Fall als auch im Falle höchstens irrelevanter Abweichungen

nach beiden Richtungen wird der Begriff „therapeutische Äquivalenz“ verwendet. Zwischen der ein- und zweiseitigen Fragestellung wird im folgenden nicht differenziert. Der Begriff der therapeutischen Äquivalenz muß von der Bioäquivalenz abgegrenzt werden. Dieser Begriff ist auf wirkstoffidentische Formulierungen beschränkt und beschreibt eine vergleichbare Bioverfügbarkeit des Novums gegenüber einem bereits anerkannten Präparat. Die Bioäquivalenzprüfung ist nicht Thema dieses Papiers. Der Nachweis der Bioäquivalenz wird in der Regel als hinreichend angesehen, um therapeutische Äquivalenz zu unterstellen.

### *Standardtherapie*

Eine Standardtherapie ist durch die folgenden zwei Bedingungen zu definieren:

1. Es liegt ein Wirksamkeitsnachweis nach derzeit anerkannten methodischen Kriterien in einem klinisch relevanten Zielkriterium vor

und

2. Die Therapie ist fachwissenschaftlich so akzeptiert, daß ihre Nichtanwendung für unvertretbar gehalten wird, soweit sie nicht durch eine vermutlich gleichwertige Therapie ersetzt wird (sinngemäß bei Vorliegen mehrerer gleichwertiger Standardtherapien).

Der Zulassungsstatus eines Medikamentes reicht also allein für die Definition eines Standards in der Regel nicht aus.

Eine Therapie, deren Wirksamkeit durch einen Äquivalenznachweis gegenüber einer Standardtherapie gezeigt wurde, kann bis auf besonders begründete Ausnahmefälle selbst nicht als Standardtherapie in diesem Sinne akzeptiert werden.

## **2. Begründung für eine Äquivalenzprüfung**

Für eine Aussage über die Wirksamkeit einer Therapie ist der Vergleich ihrer Anwendung mit der Nicht-Anwendung (Kontrolle) notwendig. Bezüglich der Wahl der Kontrolltherapie sollte bei der Planung von Studien zur Wirksamkeitsprüfung dabei ein mehrstufiger Entscheidungsprozeß Anwendung finden:

Die am einfachsten zu interpretierende Möglichkeit ist der Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie gegenüber Placebo.

Falls für die zu prüfende Indikation bereits eine Standardtherapie im obigen Sinne vorliegt und eine Prüfung gegen Placebo nicht als möglich angesehen wird, kann der Wirksamkeitsnachweis der neuen Therapie in einem Vergleich gegenüber der Standardtherapie erfolgen. Soll für die Einführung der neuen Therapie eine Verbesserung der Wirksamkeit gezeigt werden, so muß die Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie geprüft werden. Wird der therapeutische Fortschritt dagegen in anderen Aspekten gesehen (s. u.), so ist es notwendig, auf vergleichbare Wirksamkeit zu prüfen.

Die Vorteile einer neuen Therapie können z. B. in folgenden Aspekten bestehen:

- bessere Verträglichkeit
- Alternative bei relativen Kontraindikationen (Allergie, Arzneimittelinteraktion, Antibiotika-Resistenz)
- einfachere Anwendbarkeit
- Kosten.

Werden solche Vorteile geltend gemacht, oder wird prinzipiell eine Vielfalt von Therapien auch bei im Einzelfall nicht erkennbaren Vorteilen für sinnvoll gehalten, so muß nachgewiesen werden, daß die neue Therapie einer Standardtherapie höchstens irrelevant unterlegen ist bzw. gleichwertig ist. Für die Einführung einer Therapie würde dann nicht mehr der Nachweis der Überlegenheit gefordert werden, sondern nur der Nachweis der therapeutischen Äquivalenz.

Bei Existenz einer Standardtherapie in obiger Definition ist der Grundtyp einer solchen Prüfung die zweiarmige Studie gegen die Standardtherapie als aktive Kontrolle. Bei diesem Studientyp ergeben sich jedoch schwierige Probleme, insbesondere der externen Validität (s. u).

Falls keine Standardtherapie im obigen Sinne existiert, aber trotzdem der Vergleich einer neuen Therapie gegen eine aktive Kontrolle für sinnvoll erachtet wird, so sollte, wann immer möglich, in einer dreiarmigen Studie zusätzlich ein Vergleich gegen Placebo erfolgen. So kann gleichzeitig die therapeutische Äquivalenz zwischen Novum und Standard sowie die Überlegenheit von Standard bzw. Novum gegenüber Placebo gezeigt werden. Für eine dreiarmige Studie ist es notwendig, daß ihre „Logik“, d. h. die zu prüfenden Hypothesen einschließlich der Bedingungen ihrer Tests, vorab spezifiziert wird. Einige methodische Probleme von zweiarmigen Äquivalenzstudien werden durch eine zusätzliche Placebokontrolle beseitigt.

### 3. Methodik

Aus einem nicht signifikanten Studienergebnis auf die Gleichheit der geprüften Therapien zu schließen, ist in der Regel nicht möglich. Es ist selbst dann problematisch, wenn die Fallzahl der Studie zum Nachweis eines vorab spezifizierten Unterschieds ausreichend ist, da der Fehler 2. Art üblicherweise nur für spezifizierte Alternativen kontrolliert ist. Für die Äquivalenzaussage ist es jedoch notwendig, daß für alle Alternativen, die eine Ungleichheit im Sinne einer mehr als irrelevanten Unterlegenheit bedeuten, die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit nicht überschritten wird.

Es muß daher festgelegt werden, bei welcher Parameterkonstellation (z. B. aus  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  und  $\sigma^2$  bzw. aus  $p_1$  und  $p_2$ ) die zu vergleichenden Verteilungen als äquivalent angesehen werden sollen. Die Festlegung von Äquivalenzbereichen in zwei- (oder mehr-)dimensionalen Parameterräumen ist zwar prinzipiell möglich. Es wird jedoch aus Praktikabilitätsgründen sinnvoll sein, einen eindimensionalen Äquivalenzparameter als Funktion der Verteilungsparameter festzulegen (z. B. Differenz, standardisierte Differenz, Odds Ratio u. ä.).

Die Wahl des Äquivalenzparameters ist zu begründen und hat sich nach inhaltlichen Aspekten zu richten. Der Parameter muß über dem zu berücksichtigenden Teil des Parameterraums interpretierbar sein. Für den verwendeten statistischen Test ist sicherzustellen, daß das vorgegebene Signifikanzniveau auf dem gesamten Nichtäquivalenzbereich eingehalten wird.

Hierzu ist es im allgemeinen notwendig, den Nichtäquivalenzbereich als Nullhypothese zu formulieren und den Äquivalenzbereich als Alternativhypothese. Fallzahlschätzung und statistische Auswertung müssen mit dieser geänderten Hypothesenformulierung erfolgen.

### 4. Anlage von Studien

#### *Zielkriterium*

Das in einer Äquivalenzprüfung verwendete Zielkriterium sollte demjenigen entsprechen, für das die Wirksamkeit des Standards geprüft und belegt wurde. Diese Forderung ergibt sich daraus, daß die Standardtherapie sowohl über die Existenz eines solchen Zielkriteriums als auch über das Ausmaß des beobachteten Effekts definiert ist. Bei Verwendung eines anderen Zielkriteriums muß mindestens der Zusammenhang zu dem bisher verwendeten in bezug auf die Wirksamkeit begründet werden.

*Wahl des Äquivalenzbereichs*

Das Ausmaß der akzeptierten irrelevanten Unterlegenheit des Novums gegenüber der Standardtherapie muß vor Beginn der Prüfung festliegen, bei Prüfung auf Äquivalenz im engeren (zweiseitigen) Sinne auch das Ausmaß der akzeptierten Überlegenheit.

Anders als der „klinisch relevante Unterschied“ in Prüfungen auf Überlegenheit, dessen Festlegung im allgemeinen nur für die Fallzahlplanung beachtet wird, ist die Festlegung des Ausmaßes einer irrelevanten Unterlegenheit bzw. Abweichung für die Formulierung der Null-Hypothese notwendig und geht damit in den statistischen Test ein.

Die akzeptierte Unterlegenheit wird z. B. abhängen von:

- der Indikation
- der Größe des Effekts der Standardtherapie (gegenüber Placebo)
- der Bewertung von Vorteilen in anderen Aspekten (s. o.).
- grundsätzlichen Überlegungen zur Äquivalenz (s. u.).

Ein allgemeine Vorgabe zum Ausmaß der noch akzeptablen Unterlegenheit ist nicht möglich. Es muß jedoch sichergestellt sein, daß zwar das Novum der Standardtherapie zu einem gewissen Grad (klinisch irrelevant) unterlegen sein kann, jedoch in jedem Fall einer Placebogabe erkennbar überlegen sein muß. Es ist also nicht zu akzeptieren, daß ein Novum in seiner tolerierten Unterlegenheit gegenüber dem Standard einer Placeboanwendung entspricht.

Das Ausmaß der noch akzeptierten Unterlegenheit hängt neben inhaltlichen Kriterien sicher von der grundsätzlichen Einstellung zu äquivalenten Therapien ab. Fordert man hier einerseits, daß für die Annahme der Gleichwertigkeit einer Therapie nur geringfügige Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie akzeptiert werden kann, so sind für den entsprechenden Nachweis große Patientenzahlen erforderlich. Dies bedeutet, daß eine große Zahl von Patienten statt einer anerkannten Standardtherapie unter Umständen eine unterlegene Therapie erhält, die nur unwesentlich besser oder sogar schlechter als Placebo sein kann. Wird andererseits der Aufwand für eine Äquivalenzprüfung beschränkt, so ist eine nur geringfügige Nichtunterlegenheit nicht sicherzustellen, und es muß akzeptiert werden, daß eine möglicherweise deutlich unterlegene Therapie noch als therapeutisch äquivalent eingestuft werden kann.

*Externe Validität*

In jeder einzelnen Äquivalenzprüfung muß die Wirksamkeit des Standards sichergestellt werden. In einer zweiarmligen Studie Novum vs. Standard ohne Placeboarm ist dies innerhalb der Studie nicht möglich. Es muß dann eine externe Validierung, typischerweise im Sinne von historischen Kontrollen, erfolgen. Diese Validierung umfaßt z. B.

- die Ein- und Ausschlußkriterien
- die Dosierung und das Therapieregime
- das Zielkriterium
- das Follow-up.

Es ist zu fordern, daß eine Äquivalenzprüfung diesbezüglich unter den gleichen Bedingungen erfolgt wie die derjenigen Studien, in denen die Wirksamkeit der Standardtherapie belegt wurde, und für diese auch einen vergleichbaren Therapieeffekt erbringt. Es kann sinnvoll sein, das Prüfprotokoll der Äquivalenzprüfung im wesentlichen am Prüfprotokoll der Wirksamkeitsstudie des Standards zu orientieren (mit begründeten Abweichungen).

*Doppelblindheit*

Die Doppelblindheit schützt vor der Ungleichbehandlung der Therapiegruppen aufgrund direkter oder indirekter Kenntnis der Therapien. Deshalb sollen auch Prüfungen auf therapeutische Äquivalenz im Regelfall doppelblind durchgeführt werden. Im Gegensatz

zu Prüfungen auf Überlegenheit sind jedoch Einflüsse zugunsten des angestrebten Ziels (hier: Äquivalenz) auch ohne Kenntnis der Therapien möglich. Ggf. müssen hier zusätzliche Kontrollvorkehrungen getroffen werden (z. B. umfassende und sorgfältige Source Data Verification, unabhängige Überprüfung, speziell des Zielkriteriums).

#### *Intention-to-treat*

Das Prinzip der Intention-to-treat-Auswertung wird in Prüfungen auf Überlegenheit angewendet, um eine der praktischen Fragestellung angemessene Aussage zu machen. Es ist in Äquivalenzprüfungen aus dem gleichen Grund sinnvoll.

Häufig ist es in einer solchen Auswertung notwendig, fehlende Daten zum Zielkriterium bei einigen Patienten durch adäquate Informationen zu ersetzen. Die Art der Vorgehensweise orientiert sich dabei an medizinischen Überlegungen und ist vorab festzulegen. Es sollte im Zweifelsfall eine Vorgehensweise gewählt werden, die das Konsumentenrisiko ( $\alpha$ ) voraussichtlich nicht erhöht. Die Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips erfordert in Äquivalenzprüfungen besonders sorgfältige Überlegungen. Die in Überlegenheitsprüfungen angewendete Vorgehensweise (z. B. Therapieabbrüche als Therapieversager zu werten) kann nicht ohne weiteres übernommen werden.

#### *Zwischenauswertung*

Es muß in Äquivalenzprüfungen ggf. durch Zwischenauswertung(en) sichergestellt sein, daß das Novum nicht schlechter ist als Placebo (s. o.). Bezüglich anderer Begründungen von Zwischenauswertungen gelten für Äquivalenzprüfungen ähnliche Überlegungen wie für die Prüfungen auf Überlegenheit. Das Ziel solcher Zwischenauswertungen, wenn sie sich auf das Hauptzielkriterium beziehen, liegt in einer frühzeitigen Erkennung der relevanten Unterlegenheit des Novums. Da es außerdem in Äquivalenzstudien besonders auf die Einhaltung bestimmter Außenbedingungen ankommt (siehe externe Validität), erscheinen Zwischenauswertungen zur Kontrolle dieser Außenbedingungen ebenfalls sinnvoll.

#### **Literatur (Auswahl)**

- BLACKWELDER, W. C. (1982): "Proving" the null hypothesis in clinical trials. *Contr. Clin. Trials* **3**, 345–353.
- BLACKWELDER, W. C., CHANG, M. A. (1984): Sample size graphs for "proving" the null hypothesis. *Contr. Clin. Trials* **5**, 97–105.
- BOFINGER, E. (1992): Expanded confidence intervals, one-sided tests, and equivalence testing. *J. Biopharm. Stat.* **2**, 181–188.
- DUNNETT, C. W., GENT, M. (1977): Significance testing to establish equivalence between treatments with special reference to data in the form of  $2 \times 2$  tables. *Biometrics* **33**, 593–602.
- DURRLEMAN, S., SIMON, R. (1990): Planning and monitoring of equivalence studies. *Biometrics* **46**, 329–336.
- FARRINGTON, C. P., MANNING, G. (1990): Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat. Med.* **9**, 1447–1454.
- GARBE, E., RÖHMEL, J., GUNDERT-REMY, U. (1993): Clinical and statistical issues in therapeutic equivalence trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **45**, 1–7.
- GOULD, A. L. (1991): Another view of active controlled trials. *Contr. Clin. Trials* **12**, 474–485.
- HUQUE, M. F., DUBEY, S.: Design and analysis for therapeutic equivalence clinical trials with a binary clinical endpoint. *Am. Stat. Ass. 1990, Proc. Bioph. Sec.* 91–97.
- HUQUE, M. F., DUBEY, S., FREDD, S.: Establishing therapeutic equivalence with clinical endpoints. *Am. Stat. Ass. 1990, Proc. Bioph. Sec.* 46–52.

- LEE, M. L., LUSHER, J. M. (1991): The problem of therapeutic equivalence with paired qualitative data: An example from a clinical trial using haemophiliacs with an inhibitor to factor VIII. *Stat. Med.* **10**, 433–441.
- MAKUCH, R. et al.: Active control equivalence studies. In: In PEACE, K. E (Ed.): *Statistical issues in drug research and development*. Marcel Dekker (New York) 1990.
- MAKUCH, R., JOHNSON, M. (1989): Issues in planning and interpreting active control equivalence studies. *J. Clin. Epidemiol.* **42**, 503–511.
- MAU, J. (1988): A statistical assessment of clinical equivalence. *Stat. Med.* **7**, 1267–1277.
- MEHTA, C. R., PATEL, N. R., TSIATIS, A. A. (1984): Exact significance testing to establish treatment equivalence with ordered categorical data. *Biometrics* **40**, 819–825.
- PLEDGER, G. W., HALL, D.: Active control trials: Do they address the efficacy issue? *Am. Stat. Ass.* 1990, *Proc. Bioph. Sec.* 1–10.
- RODARY, C., COM-NOUGUE, C., TOURNADE, M. F. (1989): How to establish equivalence between treatments: A one-sided clinical trial in pediatric oncology. *Stat. Med.* **8**, 593–598.
- RÖHMEL, J.: Der Gebrauch des Begriffes „Äquivalenz“ beim Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln. In: MICHAELIS, J., HOMMEL, G., WELLEK, S. (Hrsg.): *Europäische Perspektiven der Medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie*. MMV Medizin Verlag (München) 1993, S. 139–142.
- SENN, S. (1993): Inherent difficulties with active control equivalence studies. *Stat. Med.* **12**, 2387–2375.
- SENN, S. (1992): Falsificationism and clinical trials. *Stat. Med.* **10**, 1679–1692.
- STEINJANS, V., HAUSCHKE, D., DILETTI, E. : Biometrische Bewertung der therapeutischen Äquivalenz. In: BLUME, H. (Hrsg.): *Qualitätsbewertung von nicht-systemisch wirkenden Arzneimitteln*. Proc. 9. ZL-Expertentreffen, Govi-Verlag (Frankfurt/Main) 1992.
- TEMPLE, R.: Difficulties in evaluating positive control trials. *Am. Stat. Ass.* 1983, *Proc. Bioph. Sec.* 48–54.
- VICTOR, N. (1987): On clinically relevant differences and shifted nullhypotheses. *Meth. Inform. Med.* **26**, 109–116.
- WELLEK, S.: *Methoden zum Nachweis von Äquivalenz*. Gustav Fischer (Stuttgart) 1994.

## TABLE OF CONTENTS

XVIIIth Fisher Memorial Lecture Delivered at the Natural History Museum, London, on Thursday, 20th October, 1994—Fiducial Inference and the Fundamental Theorem of Natural Selection	A. W. F. Edwards	799
Estimation and Confidence Intervals for Empirical Mixing Distributions ...	W. A. Link and J. R. Sauer	810
Sample-Size Determination for Parent-Offspring Regression of a Composite Trait	S. H. Orzack and R. Chappell	822
Statistical Analysis of Passive Surveillance Disease Registry Data .....	R. Brookmeyer and Y. Yasui	831
Bayesian Analysis of Proportional Hazards Models Built from Monotone Functions	A. E. Gelfand and B. K. Mallick	843
On the Reliability and Precision of Within- and Between-Population Estimates of Relative Rate Parameters .....	L. Sheppard and R. L. Prentice	853
A Multiplicative Random Effects Model for Meta-Analysis with Application to Estimation of Admixture Component .....	Z. Li	864
Hazard Function Estimation Using B-Splines .....	P. S. Rosenberg	874
Model Selection Strategy in the Analysis of Capture-Recapture Data	K. P. Burnham, G. C. White, and D. R. Anderson	888
Semi-parametric Estimation in Failure Time Mixture Models .....	J. M. G. Taylor	899
Discriminant Analysis Algorithm Based on a Distance Function and on a Bayesian Decision	A. Villarroya, M. Ríos, and J. M. Oller	908
Non-parametric Analysis of Covariance .....	S. G. Young and A. W. Bowman	920
Interim Analyses in 2 × 2 Crossover Trials .....	R. J. Cook	932
A Group Sequential Procedure for All-Pairwise Comparisons of <i>k</i> Treatments Based on the Range Statistic .....	W. Liu	946
A Random-Effects Model for Analysis of Infectious Disease Final-State Data	R. D. Baker and R. H. Stevens	956
A Two-Stage Procedure for Survival Studies with Surrogate Endpoints	P. Flandre and J. O'Quigley	969
Dose-Response Models with Covariates .....	M. C. Wijesinha and S. Piantadosi	977
Design and Analysis of Group Sequential Logrank Tests in Maximum Duration versus Information Trials .....	K. Kim, H. Boucher, and A. A. Tsiatis	988
Multivariate Contingency Tables and the Analysis of Exchangeability	T. R. Ten Have and M. P. Becker	1001
Multiplicative Interaction in Generalized Linear Models .....	F. A. van Eeuwijk	1017
Tests for Genetic Linkage and Homogeneity .....	M. Lemdani and O. Pons	1033
Marginal Regression for Repeated Binary Data with Outcome Subject to Non-ignorable Non-response	S. G. Baker	1042
Use of Historical Marker Data for Assessing Treatment Effects in Phase I/II Trials When Subject Selection Is Determined by Baseline Marker Level .....	H.-M. Lin and M. D. Hughes	1053
Tests of Random Mating for a Highly Polymorphic Locus: Application to HLA Data	K. Jin, T. P. Speed, and G. Thomson	1064
Model Selection for Extended Quasi-Likelihood Models in Small Samples	C. M. Hurvich and C.-H. Tsai	1077
Bayesian Analysis of Errors-in-Variables Regression Models .....	P. Dellaportas and D. A. Stephens	1085
Empirical Estimation of a Distribution Function with Truncated and Doubly Interval-Censored Data and Its Application to AIDS Studies .....	J. Sun	1096
Reference Values Obtained by Kernel-Based Estimation of Quantile Regressions	G. R. Ducharme, A. Gannoun, M.-C. Guertin, and J.-C. Jéquier	1105
Shorter Communications		
Bayesian Analysis of Two Overdispersed Poisson Models .....	D. P. M. Scollnik	1117
Correction for Covariate Measurement Error in Generalized Linear Models—A Bootstrap Approach	J. K. Haukka	1127
Relative Potency of Two Preparations in Two-way Elimination of Heterogeneity Designs with Multivariate Responses .....	Z. Hanusz	1133
Survival Curves Subjected to Occasional Insults .....	D. Zelterman and J. W. Curtis	1140
On Plotting Renovated Samples .....	P. J. Smith	1147
The Consultant's Forum		
Stopping a Clinical Trial Very Early Based on Unplanned Interim Analyses: A Group Sequential Approach .....	S. C. Emerson	1152
Randomization Model Methods for Evaluating Treatment Efficacy in Multicenter Clinical Trials	C. S. Davis and Y. Chung	1163
Sequential Monitoring of Survival Data with the Wilcoxon Statistic	K. K. G. Lan, W. F. Rosenberger, and J. M. Lachin	1175
Correspondence .....		1184
Book Reviews .....		1186
Corrections .....		1196

Mitteilungen der  
Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie

**Brief des Präsidenten**

**Liebe Kolleginnen und Kollegen,**

die 40. Jahrestagung der GMDS in Bochum war in jeder Beziehung ein voller Erfolg. Mit nahezu 300 Vortrags- bzw. Posterarbeiten erreicht die GMDS-Tagung aber inzwischen einen Umfang, der in der traditionellen Tagungslänge - Montag bis Mittwoch - nur durch entsprechend viele Parallelsitzungen realisierbar ist.

Diese massive Parallelität ist auch von einigen Teilnehmern beklagt worden. Dagegen haben mich zum inhaltlichen Programm nur positive Reaktionen erreicht. Insbesondere haben die erstmals stattgefundenen "Meet-the-Expert" Veranstaltungen großes Lob und Zuspruch gefunden. An dieser Stelle sei noch einmal dem örtlichen Tagungsleiter Prof. Trampisch und seinem engagierten Team mein ganz herzlicher Dank ausgesprochen.

Die Vorbereitungen für die nächste GMDS-Tagung in Bonn, 16.-19. September 1996, laufen bereits auf vollen Touren. Neben der eigentlichen GMDS-Tagung wird die Epidemiologietagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie in Bonn stattfinden. Die ersten Sitzungen des Programmkomitees werden Anfang November durchgeführt. Örtlicher Tagungsleiter ist Prof. M. Baur.

Mit Ablauf der GMDS-Tagung hat sich die Zusammensetzung des Präsidiums und der Fachausschüsse aufgrund der stattgefundenen Briefwahlen verändert. Für diejenigen Kolleginnen und Kollegen, die nicht an der GMDS-Jahreshauptversammlung teilnehmen konnten, darf ich hier noch einmal die personelle Zusammensetzung des Präsidiums und der Fachausschüsse nennen:

**Präsidium**

Prof. Dr. Wolfgang Köpcke, Münster (Präsident), Tel.: (0251) 835261 Fax: (0251) 835277 E-mail: kopcke@medeun05.uni-muenster.de

Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, Essen (1. Vizepräsident), Tel.: (0201) 7234514 Fax: (0201) 7235933

Prof. Dr. Otto Rienhoff, Göttingen (2. Vizepräsident), Tel.: (0551) 392431 Fax: (0551) 398234 E-mail: haegrat.mailer@uni-marburg.de

Dipl.-Volksw. Franz F. Stobrawa, Köln (Schatzmeister), Tel.: (0221) 4004256 Fax: (0221) 4004378

Dr. Achim Heinecke, Münster (Schriftführer), Tel.: (0251) 835264 Fax: (0251) 835277 E-mail: heineck@medsun01.uni-muester.de

Prof. Dr. Helmut Schäfer, Marburg (Beisitzer), Tel.: (06421) 286207 Fax: (06421) 288921 E-mail: haegar@mail. uni-marburg.de

Dipl.-Inform.Med. Marlene Steck, Ismaning (Beisitzerin), Tel: (089) 9614083 Fax: (089) 9614084 E-mail: apple link: steck1

Prof. Dr. Joachim Dudeck, Gießen (Fachbereichsleiter Medizinische Informatik), Tel.: (0641) 70224500 Fax: (0641) 78788 E-mail: imidud@dgihrz01

Prof. Dr. Norbert Victor, Heidelberg (Fachbereichsleiter Medizinische Biometrie), Tel: (06221) 564140 Fax: (06221) 564195 E-mail: victor@imbi.uni-heidelberg.de

PD Dr. Maria Blettner, Heidelberg (Fachbereichsleiterin Epidemiologie), Tel.: (06221) 422383  
Fax: (06221) 422203 E-mail: dok516@xaver.inet.dkfz.heidelberg.de

#### **Fachausschüsse**

##### **Medizinische Informatik**

Prof. Dr. Joachim Dudeck, Gießen (Leiter), Tel.: (0641) 70224500 Fax: (0641) 78788 E-mail: imidud@dgihrz01

Dr. Rolf Engelbrecht, Neuherberg, Tel.: (089) 318774138 Fax: (089) 31873008 E-mail: engel@gsf.de

Prof. Dr. Hildebrand Kunath, Dresden, Tel.: (0351) 4583241 Fax: (0351) 4584317

Prof. Dr. Thomas Tolxdorff, Berlin, Tel.: (030) 7984175 Fax: (030) 7927004 E-mail: thomas@medinfo.hkstu-berlin.de

PD Dr. Alfred Winter, Heidelberg, Tel.: (06221) 567497 Fax: (06221) 564997 E-mail: dr.-alfred-winter@krzmail.krz.uni-heidelberg.de

##### **Medizinische Biometrie**

Prof. Dr. Norbert Victor, Heidelberg, (Sprecher), Tel.: (06221) 564140 Fax: (06221) 564195  
E-mail: victor@imbi.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Uwe Feldmann, Homburg, Tel.: (06841) 162060 Fax: (06841) 162062

Prof. Dr. Jürgen Läuter, Magdeburg, Tel.: (0391) 673635 Fax: (0391) 673538 E-mail: juergen.laeuter@medizin.uni-magdeburg.d400.de

PD Dr. Ernst Schuster, Leipzig, Tel.: (0341) 7167223

Prof. Dr. Hans Joachim Trampisch, Bochum, Tel.: (0234) 7007790 Fax: (0234) 7094325

##### **Epidemiologie**

PD Dr. Maria Blettner, Heidelberg, (Sprecherin), Tel.: (06221) 422383 Fax: (06221) 422203  
E-mail: dok516@xaver.inet.dkfz.heidelberg.de

Dr. Gottfried Enderlein, Berlin, Tel.: (030) 551380 Fax: (030) 55137170

Prof. Dr. Hans-Werner Hense, Münster, Tel.: (0251) 835399 Fax: (0251) 835300

Prof. Dr. Jörg Michaelis, Mainz, Tel.: (06131) 173252 Fax: (06131) 172968 E-mail: michael@imsd.uni-mainz.de

Prof. Dr. Hans-Erich Wichmann, München, Tel.: (089) 31874067 Fax: (089) 31873380

Den neu gewählten Mitgliedern darf ich noch einmal herzlich gratulieren. Ich hoffe, daß wir zusammen mit den übrigen GMDS-Gremien (Beirat, Arbeitsgruppen, Arbeitskreise, Fachgruppen usw.) und allen Mitgliedern die bisherige Arbeit erfolgreich fortsetzen und an einigen Stellen noch weiter ausbauen können. Verstärkt nutzen, wollen wir in Zukunft die Möglichkeiten, die das WWW (World Wide Web) im EDV-Verbund des Internet bietet. Die "Homepage" der GMDS mit entsprechenden Querverweisen auf die einzelnen Gliederungen befindet sich unter WWW-Adresse: <http://www.med.uni-muenchen.de/gmds/gmds.html>.

Bei Erscheinen dieses Briefes sollten erste Basisinformationen unter dieser Adresse abrufbar sein. Erwähnen möchte noch die WWW-Adresse mit Hinweisen auf die nächste GMDS-Tagung in Bonn: <http://lmsdd.meb.uni-bonn.de/gmds/gmds.html>.

Mit freundlichen Grüßen, den besten Wünschen zum Jahresende und ein kommendes erfolgreiches Jahr

Ihr

Wolfgang Köpcke

## Allgemeine Berichte

Vom Präsidium der Gesellschaft für Informatik sind am 13.1.1994 "Ethische Leitlinien für Informatik" verabschiedet worden. Die redigierte Fassung vom 10.6.1994 wird nachfolgend wiedergegeben. Dem Arbeitskreis "Informatik und Verantwortung der GI" gehören an: Rafael Capurro, Wolfgang Coy, Herbert Damker, Bernd Lutterbeck, Hartmut Przybylski, Hermann Rampacher, Karl-Heinz Rödiger (Sprecher), Horst Röpke, Gabriele Schade, Jürgen Seetzen, Reinhard Stransfeld, Roland Vollmar, Rudolf Wilhelm

### Ethische Leitlinien der Gesellschaft für Informatik (GI)

#### Präambel

Das Handeln von Informatikerinnen und Informatikern steht in Wechselwirkung mit unterschiedlichen Lebensformen und -normen, deren besondere Art und Vielfalt sie berücksichtigen sollen und auch wollen. Dementsprechend sind diese Leitlinien nicht nur ethische Forderungen; sie sind zugleich Ausdruck des gemeinsamen Willens, diese Wechselwirkungen als wesentlichen Teil des eigenen individuellen und institutionellen beruflichen Handelns zu betrachten. Der offene Charakter dieser Forderungen wird mit dem Begriff Leitlinien unterstrichen.

Die Gesellschaft für Informatik (GI) will mit diesen Leitlinien bewirken, daß berufsethische Konflikte Gegenstand gemeinsamen Nachdenkens und Handelns werden. Ihr Interesse ist es, ihre Mitglieder, die sich mit verantwortungsvollem Verhalten exponiert haben, zu unterstützen. Vor allem will sie den Diskurs über ethische Fragen in der Informatik mit der Öffentlichkeit aufnehmen und Aufklärung leisten.

Handlungsalternativen und ihre absehbaren Wirkungen fachübergreifend zu thematisieren, ist in einer vernetzten Welt eine notwendige Aufgabe; hiermit sind einzelne zumeist überfordert. Deshalb hält es die GI für unerlässlich, die Zusammenhänge zwischen individueller und kollektiver Verantwortung zu verdeutlichen und dafür Verfahren zu entwickeln. Im Sinne dieser Ausführungen bindet sich die GI an die folgende Leitlinien.

#### Das Mitglied

##### *Art. 1: Fachkompetenz*

Vom Mitglied wird erwartet, daß es seine Fachkompetenz nach dem Stand von Wissenschaft und Technik ständig verbessert.

##### *Art. 2: Sachkompetenz*

Vom Mitglied wird erwartet, daß es sich über die Fachkompetenz hinaus in die seinen Aufgabenbereich betreffenden Anwendungen von Informatiksystemen soweit einarbeitet, daß es die Zusammenhänge versteht. Dazu bedarf es der Bereitschaft, die Anliegen und Interessen der verschiedenen Betroffenen zu verstehen und zu berücksichtigen.

##### *Art. 3: Juristische Kompetenz*

Vom Mitglied wird erwartet, daß es die einschlägigen rechtlichen Regelungen kennt, einhält und an ihrer Fortschreibung mitwirkt.

**Art. 4: Kommunikative Kompetenz und Urteilsfähigkeit**

Vom Mitglied wird erwartet, daß es seine Gesprächs- und Urteilsfähigkeit entwickelt, um als Informatikerin oder Informatiker an Gestaltungsprozessen und interdisziplinären Diskussionen im Sinne kollektiver Ethik mitwirken zu können.

**Das Mitglied in einer Führungsposition**

**Art. 5: Arbeitsbedingungen**

Vom Mitglied in einer Führungsposition wird zusätzlich erwartet, daß es für Arbeitsbedingungen Sorge trägt, die es Informatikerinnen und Informatikern erlauben, ihre Aufgaben am Stand der Technik kritisch zu überprüfen.

**Art. 6: Beteiligung**

Vom Mitglied in einer Führungsposition wird zusätzlich erwartet, daß es dazu beiträgt, die von der Einführung von Informatiksystemen Betroffenen an der Gestaltung der Systeme und ihrer Nutzungsbedingungen angemessen zu beteiligen. Von ihm wird insbesondere erwartet, daß es keine Kontrolltechniken ohne Beteiligung der Betroffenen zuläßt.

**Art. 7: Organisationsstrukturen**

Vom Mitglied in einer Führungsposition wird zusätzlich erwartet, aktiv für Organisationsstrukturen und kommunikative Verfahren einzutreten, die die Wahrnehmung von Verantwortung im Sinne kollektiver Ethik ermöglichen.

**Das Mitglied in Lehre und Forschung**

**Art. 8:**

Vom Mitglied, das Informatik lehrt, wird zusätzlich erwartet, daß es die Lernenden auf deren Verantwortung sowohl im individuellen als auch im kollektiven Sinne vorbereitet und selbst hierbei Vorbild ist.

**Die Gesellschaft für Informatik**

**Art. 9: Zivilcourage**

Die GI ermutigt ihre Mitglieder in Situationen, in denen deren Pflichten gegenüber ihrem Arbeitgeber oder einem Kunden im Konflikt zur Verantwortung gegenüber Betroffenen stehen, mit Zivilcourage zu handeln.

**Art. 10: Mediation**

Die GI übernimmt Vermittlungsfunktionen, wenn Beteiligte in Konfliktsituationen diesen Wunsch an sie herantragen.

**Art. 11: Interdisziplinäre Diskurse**

Die GI ermöglicht interdisziplinäre Diskurse zu ethischen Problemen der Informatik; die Auswahl der Themen wird selbst in solchen Diskursen getroffen. Vorschläge hierzu können einzelne Mitglieder und Gliederungen der GI machen. Die Ergebnisse der Diskurse werden veröffentlicht.

**Art. 12: Fallsammlung**

Die GI legt eine allgemein zugängliche Fallsammlung über ethische Konflikte an, kommentiert und aktualisiert sie regelmäßig.

**Art. 13: Präsidium**

Die ethischen Leitlinien unterstützen das Präsidium nach § 8 der Satzung der GI in seinen Aufgaben und Entscheidungen.

**Art. 14: Fortschreibung**

Die ethische Leitlinien werden regelmäßig überarbeitet.

**Erläuterungen**

**Betroffener**

Der Begriff wird in den Datenschutzgesetzen definiert als die natürliche Person, über die Daten etwas aussagen. Er umfaßt sowohl organisationsinterne (Beschäftigte, Nutzer) als auch organisationsexterne Personen (Bürger, Kunden). Es empfiehlt sich, diesen eingebürgerten Begriff für jegliche Form des Einsatzes von Informatiksystemen zu übernehmen. Die im englischen Sprachraum gebräuchliche Unterscheidung von "user" (intern) und "usee"(extern) hat sich in Deutschland bis jetzt nicht durchsetzen können.

**Diskurs**

Diskurse sind Verfahren gemeinschaftlicher Reflexion von Problemen mit einem normativen, d.h. wertbezogenen Hintergrund, die vom einzelnen oder einer einzelnen Fachdisziplin nicht überschaut werden können. Ihre wesentliche Leistung liegt darin, der fachübergreifenden Kommunikation Erkenntnis und Verständnisgrenzen zu überwinden sowie Vor-Urteile zu hinterfragen und im Licht anderer Positionen zu rechtfertigen oder zu modifizieren, um Verständigung zu ermöglichen. Allein die Überwindung der Sprachbarrieren erweist sich als langwieriges Problem. Deshalb sollen Diskurse auf eine mittelfristige Dauer angelegt sein.

**Fallsammlung**

Unter Fallsammlung wird eine Zusammenfassung von wirklichen Begebenheiten verstanden, in denen Beschäftigte (vorzugsweise Informatikerinnen und Informatiker) durch die ihnen übertragenen Aufgaben in ethische Konflikte geraten sind. Der Arbeitskreis "Informatik und Verantwortung" der GI wird diese Fälle zusammentragen und kommentieren. Die Sammlung hat den Sinn, diese Leitlinien zu konkretisieren und sie anhand praktischer Beispiele besser vermittelbar zu machen. Einzelne können diese Beispiele in vergleichbaren Situationen als Leitlinie für ihr Verhalten zu Rate ziehen.

**Informatiksystem**

Unter einem Informatiksystem wird die Einheit von Hard-, Software und Netzen einschließlich aller durch sie intendierten oder verursachten Gestaltungs- und Qualifizierungsprozesse bezügl. Arbeit und Organisation verstanden.

**Kollektive Ethik**

Ethik befaßt sich mit dem vorbedachten Verhalten von Menschen, die die Folgen ihres Verhaltens für andere Menschen, ihre Mitgeschöpfe und die Umwelt in noch unerfahrenen, durch Sitten und Rechtsnormen noch nicht geprägten Situationen bedenken (reflektieren). Hierbei können die Folgen des Verhaltens unmittelbar oder über längere Zeiten und größere Räume zu bedenken sein. Was der einzelne Mensch hinsichtlich dieser Verhaltensfolge bedenken kann, umfaßt die individuelle Ethik.

Für den einzelnen Menschen sind aber nicht immer die Folgen von Verhalten in Kollektiven (Organisationen, Gruppen, Wirtschaften und Kulturen) überschaubar. Kollektives Verhalten bedarf deshalb zusätzlich zur individuellen der kollektiven Reflexion. Kollektive Ethik beruht auf der Möglichkeit, mit "Vorsicht" künftige kollektive Handlungen, die sich nicht an Erfahrungen und daraus entwickelten Normen orientieren können, gemeinschaftlich zu bedenken. Eine

besondere Notwendigkeit solcher Reflexion ergibt sich immer dann, wenn individuelle Ethik oder Moral mit der kollektiven Ethik in Konflikt geraten.

### **Kontrolltechnik**

Unter Kontrolltechnik werden analog zum Betriebsverfassungsgesetz "technische Einrichtungen" verstanden, die objektiv geeignet sind, "das Verhalten oder die Leistung der Arbeitnehmer zu überwachen" (§ 87 Abs. 1 Nr. 6 BetrVG). Bei der Einführung solcher Systeme steht den Interessenvertretungen ein Mitbestimmungsrecht zu.

### **Mediation**

Unter Mediation werden Verhandlungsprozesse verstanden, mit deren Hilfe Interessenkonflikte zwischen zwei oder mehreren Parteien unter Hinzuziehung eines neutralen Dritten (Mediator) beigelegt werden. Das Ziel sind Problemlösungen, die von allen am Prozeß Beteiligten akzeptiert werden. Der Mediationsprozeß ist durch das Ausloten von Handlungsspielräumen und durch die Suche nach neuen Lösungen gekennzeichnet. Die Ergebnisse sind nicht rechtlich verpflichtend; als erfolgreich erweisen sich allgemein "jeder gewinnt Lösungen".

### **Rechtliche Regelungen**

Rechtliche Regelungen, die für die Gestaltung von Informatiksystemen bedeutsam sind, finden sich inzwischen an zahlreichen Stellen der Rechtsordnung. Die wichtigsten sind:

- Allgemeiner und bereichsspezifischer Datenschutz, einschließlich Arbeitnehmerdatenschutz
- Freedom of information - Gesetzgebung (Informationszugangsgesetze, z.B. für den Umweltbereich)
- Computerstrafrecht
- Gewerblicher Rechtsschutz, insbesondere Urheber- und Patentrecht
- Allgemeine zivilrechtliche und strikte Produkthaftung
- IT-Sicherheitsrecht
- Telekommunikationsrecht.

In vielen, bei weitem aber nicht allen Fällen begründet die Einhaltung technischer Normen und Standards (DIN; EN; ISO) die Vermutung der Rechtstreue.

### **Stand von Wissenschaft und Technik**

Die Leitlinien wären schon bei ihrer Verkündung veraltet, wenn man sie auf einem schon bekannten Wissensfundus in der Informatik bezöge. Statt starrer Verweise bietet sich als Ausweg an, das Prinzip der sog. offenen normativen Standards zu übernehmen, für das sich das deutsche technische Sicherheitsrecht entschieden hat. Das Bundesverfassungsgericht hat dieses Prinzip in mehreren Grundsatzentscheidungen zu einer sog. "Dreistufenlehre" konkretisiert (BVerfGE 49, 89ff., BVerfGE 53, 30ff., BVerfGE 56, 54ff.):

#### **1. Stufe: Allgemein anerkannte Regeln der Technik**

Eine Regel ist dann allgemein anerkannt, wenn die herrschende Meinung der Praktiker eines Fachgebiets von ihrer Richtigkeit überzeugt ist, und dies auch dokumentiert hat. Die Regel muß in der Fachpraxis bewährt und erprobt sein. Maßgebend ist die Durchschnittsmeinung der Praktiker, abweichende Auffassungen von Minderheiten sind unerheblich. Eine starke faktische Vermutung für die allgemeine Anerkennung besteht, wenn z.B. DIN- oder ISO-Normen für das Problem existieren.

#### **2. Stufe: Stand der Technik**

Der Maßstab für das Gebotene wird an die Front der technischen Entwicklung verlagert, für die die allgemeine Anerkennung und die praktische Bewährung alleine nicht ausreicht. Bei dieser Formel müssen Meinungsverschiedenheiten unter technischen Praktikern ermittelt werden.

Die meisten Datenschutzgesetze enthalten in ihren Datensicherungsvorschriften einen Hinweis auf den "Stand der Technik (und Organisation)".

### *3. Stufe: Stand von Wissenschaft und Technik*

Mit der Bezugnahme auf diese Formel wird ein noch stärkerer Zwang dahin ausgeübt, daß eine Regel mit der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung Schritt hält. Geboten ist, was nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen für erforderlich gehalten wird. Das jeweils Erforderliche wird also nicht durch das technisch gegenwärtig Machbare begrenzt. Einen Verweis auf den "Stand von Wissenschaft und Technik" enthält z.B. das Produkthaftungsgesetz von 1989, das zumindest für Standardsoftware anwendbar ist.

Es bietet sich an, an die Fachkompetenz der Informatiker besonders hohe Maßstäbe anzulegen (3.Stufe). Bei der Realisierung von Informatiksystemen müßte es im allgemeinen ausreichen, die Erwartungen, wie sie z.B. Datenschutzgesetze an Informatiker haben, jedenfalls nicht zu unterschreiten.

**Kontakt:** HDoz. Dr. Karl-Heinz Rödiger  
Universität Bremen  
Fachbereich Mathematik/Informatik  
Postfach 33 04 40  
28334 Bremen  
Tel. +49 421/218-28 37  
Fax +49 421/218-33 08

e-mail: roediger @ informatik.uni-bremen.de

\* \* \* \* \*

Auf dem diesjährigen Kongress der International Medical Informatics Association (IMIA), der MEDINFO 95, ist Herrn Prof. Dr. O. Rienhoff von der bis dahin amtierenden Präsidentin, Dr. Marion J. Ball, Baltimore, USA, das Amt des Präsidenten übergeben worden. Der alle drei Jahre stattfindende Kongress wurde vom 23-27 Juli 1995 in Vancouver, Kanada, abgehalten. Prof. Dr. O. Rienhoff, Leiter der Abteilung Medizinische Informatik an der Georg-August-Universität Göttingen, war anlässlich der Vollversammlung der IMIA im September 1993 in Kyoto zum neuen Präsidenten der internationalen Fachgesellschaft gewählt worden. Prof. Rienhoff wird das Amt des IMIA-Präsidenten für drei Jahre bekleiden.

\* \* \* \* \*

### **GMDS-Adressdatei**

Evtl. Druckfehler und Korrekturen bitten wir Herrn Professor Köpcke (Münster) mitzuteilen.

\* \* \* \* \*

### **Die Deutsche Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrt DLR e.V. teilt mit:**

1. Neue Ausschreibung im Informationstechnologie-Programm (Esprit)  
Abgabetermin 15. 12.1995
  2. 3. Ausschreibung im Telematik-Programm  
Abgabetermin 15.01.1996
- und laufende Ausschreibung für den Bereich Support Actions letzter Abgabetermin 15.06.1998.

Bitte bei Interesse Informationen bei: DLR/PT-IT-EG, Linder Höhe, 51147 Köln, Tel.: 02203-968-0, Fax 02203-968-30 17

## Ankündigungen

### Veranstaltungen der Akademie Medizinische Informatik

#### 1. Seminar "Krankenhausinformationssysteme"

- Termin, Ort:** 25.-26.1.96, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
- Zielgruppe:** Vor allem in Instituten für Medizinische Informatik und in Medizinischen Rechenzentren tätige Wissenschaftler, die Kenntnisse über Krankenhausinformationssysteme erwerben oder ihr bisheriges Wissen darüber aktualisieren wollen, aber auch Wissenschaftler, Medizinisches Dokumentationspersonal und Verwaltungsfachkräfte mit entsprechenden Grundkenntnissen, die nicht in den genannten Institutionen tätig sind, jedoch vergleichbare Aufgaben haben.
- Referenten:** Prof.Dr. habil. Reinhold Haux, Dipl.-Inform. Paul Schmücker, PD Dr. Alfred Winter
- Teilnahmegebühren:** Mitglieder von BVMI, DVMD, GMDS 450.- DM  
(MEDWIS-Beteiligte 370.- DM, Sonstige 970.- DM, Studierende 250.- DM)

#### Beschreibung:

Medizin ist ohne eine umfassende und sorgfältig geplante Erhebung und Verarbeitung von Informationen praktisch nicht mehr möglich. Dies gilt auch für die Informationsverarbeitung in Krankenhäusern. Hier haben rechnerunterstützte Krankenhausinformationssysteme beispielsweise die Aufgabe, Befunde aus diagnostischen Leistungsstellen zeitgerecht zu übermitteln und dem Arzt oder der Pflegekraft zur Verfügung zu stellen. Besonders bei größeren Krankenhäusern spielt hierbei die Zusammenführung der in den einzelnen Kliniken und Instituten des Krankenhauses gewonnenen Informationen über einen Patienten (von Befunden über Diagnosen bis hin zu durchgeführten therapeutischen Maßnahmen) eine wichtige Rolle. Nicht erst seit dem Gesundheitsstrukturgesetz spielt auch die Dokumentation von ärztlichen und pflegerischen Leistungen und die Berichterstattung hierüber für leitende Ärzte und für die Krankenhausleitung ebenfalls eine wesentliche Rolle für den wirtschaftlichen Betrieb von Krankenhäusern.

#### 2. Seminar "Klinische und epidemiologische Krebsregister"

- Termin, Ort:** 6.-7.2.96, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
- Zielgruppe:** Wissenschaftliche und nicht-wissenschaftliche Mitarbeiter epidemiologischer und klinischer Krebsregister, Epidemiologen und Medizininformatiker, die sich mit Datensicherheit in medizinischen Informationssystemen befassen; Personen, die mit Planung und Aufbau neuer Register befaßt sind.
- Referenten:** Prof. Dr. Dieter Hölzl, Prof. Dr. Jörg Michaelis, Dipl.-Math. Irene Schmidtman, Dipl.-Inform Med. Joachim Schütz, Dipl.-Inform. Med. Christa Stegmaier
- Teilnahmegebühren:** Mitglieder von BVMI, DVMD, GMDS 450.- DM  
(MEDWIS-Beteiligte 370.- DM, Sonstige 970.- DM, Studierende 250.- DM)

#### Beschreibung:

- Einführung, das Bundeskrebsregister und seine Umsetzung
- Record linkage mit kryptographierten Identitätsdaten

- Datenerfassung und Datenspeicherung am Beispiel des Krebsregisters Rheinland-Pfalz
- Qualitätssicherung in epidemiologischen Krebsregistern
- Klinische Krebsregister

### 3. Seminar "Evaluierung wissenschaftlicher Systeme"

**Termin, Ort:** 12.2.96, gsf-MEDIS-Institut, Neuherberg  
**Zielgruppe:** Ärzte und Verwaltungsfachkräfte, Medizinische Informatiker und sonstige Personen, die sich mit der Entwicklung und dem klinischen Einsatz von Wissensbasen beschäftigen.  
**Referenten:** Prof. Dr. Christian Ohmann  
**Teilnahmegebühren:** Mitglieder von BVMI, DVMD, GMDS 270.- DM  
(MEDWIS-Beteiligte 220.- DM, Sonstige 650.- DM, Studierende 150.- DM)

#### **Beschreibung:**

Computerunterstützung bei Diagnose, Prognose und Behandlung stellt ein wichtiges Forschungsthema dar. Eine Vielzahl von Wissensbasen, Experten-systemen und computerunterstützten Entscheidungshilfen wurde in den letzten drei Jahrzehnten entwickelt, Dennoch wurden nur wenige Systeme in der klinischen Routine benutzt. Ein Grund dafür ist, daß die meisten wissenschaftlichen Systeme nicht adäquat evaluiert wurden. Diese Situation hat sich in den letzten Jahren entscheidend verändert. Methodologische Standards für die Evaluierung wurden formuliert und in ersten wichtigen Projekten umgesetzt. Heute sollte die Evaluierung eines wissenschaftlichen Systems nicht mehr der limitierende Faktor für die Einführung in die klinische Routine sein.

Das Seminar gibt einen Überblick über die methodischen Grundlagen und Instrumente der Evaluierung bei wissenschaftlichen Systemen. Die Evaluierung stellt einen iterativen Prozeß dar und sollte streng nach Phasen eingeteilt sein. Systementwickler, klinische Experten und zukünftige Nutzer sollten mit einbezogen werden und der gesamte Evaluierungsprozeß sollte die logische Testung, Laborstudien und Feldstudien umfassen. Die einzelnen Phasen der Evaluierung, Verifikation, Validierung, Funktionalität/Benutzerfreundlichkeit und klinischer Nutzen werden ausführlich dargestellt und praktische Probleme anhand von Beispielen erläutert. Möglichkeiten zur konkreten Unterstützung bei der Evaluierung wissenschaftlicher Systeme werden aufgezeigt. Neuere Entwicklungen wie das Handbuch und das Literaturarchiv des EU-Projektes ATIM und die Aktivitäten des Arbeitskreises Evaluation im MEDWIS-Programm werden dargestellt.

### 4. Seminar "Molekulare Genetik und quantitative Methoden"

**Termin, Ort:** 28./29.3.96, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg  
**Zielgruppe:** Medizinische Informatiker, Biometriker, Humangenetiker, Molekularbiologen aus Zoologie, Biologie und Medizin, Interessenten der molekularbiologischen Taxonomie (Systematik).  
**Referenten:** Prof. Dr. Max Baur, Dr. Michael Schöniger, PD Dr. Sándor Suhai  
**Teilnahmegebühren:** Mitglieder von BVMI, DVMD, GMDS 450.- DM  
(MEDWIS-Beteiligte 370.- DM, Sonstige 970.- DM, Studierende 250.- DM)

**Beschreibung:**  
(siehe Faltblatt)

\* \* \* \* \*

**Offerte für GMDS Mitglieder / IMIA Yearbook '92, '93, '94**  
Special offer at half price

**ORDER FORM ORDER FORM ORDER FORM**

Please send this order form to:

F. K. Schattauer Verlag GmbH

P. O. Box 10 45 45,

D-70040 Stuttgart Germany

► Fax: +49/711/2 29 87 50

**Yearbook '92**

DM 97,50/US \$ 62.50

**Yearbook '93**

DM 87,-/US \$ 51.00

**Yearbook '94**

DM 87,-/US \$ 51.00

**Terms of Payment:**

check enclosed  please bill me

please charge my credit card

American Express  Diners Club

Eurocard/MasterCard  VISA

\_\_\_\_\_

Card Number

\_\_\_\_\_

Expiration Date

I hereby commission you, to draw in the price according to the above mentioned procedure.

Name and exact postal address

Street

City/State

Date, Signature

 **Schattauer**

**BUCHANKÜNDIGUNG**

Vor kurzem erschienen ist beim Schattauer Verlag, Stuttgart:

F. Leiner, W. Gaus, R. Haux

unter Mitarbeit von P. Knaup

**MEDIZINISCHE DOKUMENTATION**

Einführendes Lehrbuch (mit Diskette)

ISBN 3-7945-1474-2, 1995, 49,- DM

**Kurzbeschreibung der Inhalte und der Zielsetzung:**

Eine sorgfältige Dokumentation ist in praktisch allen Bereichen der Medizin unerlässlich. Als Beispiele werden die Bereitstellung von Informationen für die Patientenbehandlung, die Erfüllung gesetzlicher Aufgaben, die Qualitätssicherung und die medizinische Forschung genannt. Damit eine medizinische Dokumentation den erwarteten Nutzen bringen kann, muß sie systematisch betrieben werden.

Das Buch führt in die Grundlagen der medizinischen Dokumentation ein. Dabei steht die klinische Dokumentation im Vordergrund. Das Buch soll dem Leser helfen, medizinische Dokumentationen sinnvoll zu gestalten und zu nutzen. Es werden wichtige medizinische Ordnungssysteme (z.B. Diagnoseschlüssel wie die ICD), typische medizinische Dokumentationen (z.B. die Krankengeschichte) und die wichtigsten Gesetze zu Dokumentationspflichten im Bereich der Patientenversorgung vorgestellt.

Wesentlicher Bestandteil des Buches ist ein Thesaurus der medizinischen Dokumentation, der das Nachschlagen erleichtert und Beziehungen zwischen Begriffen aufzeigt.

**Informationen zur Diskette:**

Das Buch liegt vollständig auch als interaktives Computerprogramm auf Diskette vor. Es kann auf einem marktüblichen Personalcomputer unter MS-Windows installiert werden. Die Diskette ist im Preis inbegriffen und kann beim Verlag angefordert werden. Mit der elektronischen Version des Buches können Begriffe schnell gefunden werden und man kann anhand der umfangreich eingearbeiteten Querverweise - unabhängig von der starren Reihenfolge eines konventionellen Buches - gezielt auf spezielle Themen zugreifen. Dies erweist sich aufgrund des umfangreichen Thesaurus als besonders wertvoll.

gez. F. Leiner, W. Gaus, R. Haux, P. Knaup

### Ausschreibung

Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V. schreibt hiermit den international bekannten

#### **Paul Martini Preis 1996**

zur Förderung der Entwicklung wissenschaftlicher Methoden zur Beurteilung klinisch-pharmakologischer und therapeutischer Maßnahmen für das Jahr 1996 aus.

Der Preis wurde 1969 zur Erinnerung an den Arzt und Wissenschaftler Professor Dr.med. Paul Martini in Anerkennung seines hervorragenden Beitrages zur Weiterentwicklung der klinisch-therapeutischen Forschung gestiftet. Eine Jury aus fünf Fachwissenschaftlern wird die eingereichten Arbeiten beurteilen und über die Zuerkennung des Preises entscheiden. Der Preis ist laut Satzung mit mindestens 5000,- DM dotiert.

Die einzureichenden Arbeiten müssen in sich abgeschlossen sein; bereits publizierte Arbeiten müssen nach dem 1. April 1993 publiziert worden sein. Jede Arbeit soll durch folgende Daten gekennzeichnet sein: Vor- und Zuname, Geburtsdatum, Anschrift, Staatszugehörigkeit, berufliche Position. Die Arbeiten sollen in sechsfacher Ausfertigung entweder in deutscher oder englischer Sprache eingereicht werden.

Bewerbungen sind zu richten an die

Geschäftsstelle der GMDS  
Herbert-Lewin-Str. 1  
50931 Köln.

Einsendeschluß ist der **30. April 1996**.

### Veranstaltungskalender

Diese Termin- und Themenübersicht enthält nur Veranstaltungen, von denen die Bearbeiter glauben, daß sie das Interesse der Mitglieder der GMDS und aller Leser der Mitteilungen finden. Die Übersicht dient der Information und Terminkoordination. Für die Richtigkeit der Angaben, die uns von den Veranstaltern übermittelt werden, können wir keine Gewähr übernehmen.

#### **Delegiertenkonferenz der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**

\* 11.11.1995 \* Frankfurt/Main

Information: Geschäftsstelle der AWMF, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211-312828, Fax 0211-316819

#### **Jahrestagung der Chirurg. Arb. Gem. f. Klinische Studien (CAS) der Dt. Ges. f. Chirurgie**

\* 17. - 18.11.1995 \* München

Information: Prof. Dr. F. Eitel, Leiter Theoretische Chirurgie, Klinikum Innenstadt, Nußbaumstr. 20, 80336 München, Tel. 089-5160-2580, Fax 089-5160-4493

**NTTS International Conference on New Techniques and Technologies for Statistics**

\* 19. - 22.11.1995 \* Bonn

Information: Christine Harms, c/o GMD, Schloss Birlinghoven, 53757 Sankt Augustin, Tel.: 02241-14-2473, Fax 02241-14-2472

**MEDICA 95**

\* 22. - 25.11.1995 \* Düsseldorf

Information: MEDICA Dt. Ges. zur Förderung der Medizin, Diagnostik, Postfach 700149, 70571 Stuttgart, Tel.: 0711-7651454, Fax 0711-766992

**14. Fortbildungstagung der Dt. Ges. f. Neurochirurgie**

\* 22. - 25.11.1995 \* Bad Nauheim

Information: PD Dr. D. Rosenthal, Neurochir. Univ.klinik, Schleusenweg 2-16, 60528 Frankfurt/M.

**Jahrestagung der Ges. f. Medizinische Ausbildung (GMA)**

\* 02.12.1995 \* Köln

Information: Prof. Dr. F. Eitel, Vorsitzender der GMA, Nußbaumstr. 20, 80336 München, Tel. 089-5160-2580, Fax 089-5160-4493

**Therapie-Symposium 95 der Arzneimittelkommission d. deutschen Ärzteschaft**

\* 02.12.1995 \* Köln

Information: Dr. K.-H. Munter, AkdÄ, Aachener Str. 233-237, 50931 Köln, Tel. 0221-4004-525, Fax 0221-4004-511

**3.Dt. Interdisz. Kongreß für Intensivmedizin der Dt. Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI)**

\* 06. - 09.12.1995 \* Hamburg, CCH

Information: Kongreß-Sekretariat DIVI '95 c/o CCH-Congress Organisation, Jungiusstr. 13, PF 302480, 20308 Hamburg, Tel 040-356923-41, FAX 040-356923-43

**Lübecker Symposium Qualitätssicherung im Gesundheitswesen der Medizinischen Universität zu Lübeck**

\* 09.12.1995 \* Lübeck

Information: Tel.: 0451-500-2782 Fax 0451-500-2999

1996

**20. Interdisziplinäres Forum "Fortschritt und Fortbildung in der Medizin" der Bundesärztekammer**

\* 10. - 13.01.1996 \* Köln

Information: Prof. Dr. G. Ollenschläger, BÄK Dez. Fortbildung, Herbert-Lewin-Str. 1, 50931 Köln, Tel.: 0221-4004-240, Fax 0221-4004-388.

**Internationaler Kongreß "Qualität der Lehre"**

\* 08. - 10.02.1996 \*Münster

Information: Frau Deuß, Herr Mengelkamp, Von-Esmarch-Straße 56, 48149 Münster, Tel.: 0251-83-6240, Fax 0251-83-6749

**22. Deutscher Krebskongreß der Deutschen Krebsgesellschaft**

\* 20. - 24.02.1996 \* Berlin

Information: Congress Project Management, Letzter Hasenpfad 61, 60598 Frankfurt, Tel: 069-610474, Fax 069-610476

**44. Arbeitstagung des Dt. Kollegium f. Psychosomatische Medizin**

\* 07. - 09.03.96 \* Bern

Information: Prof. Dr. R. Adler, ed. Abt. Lory-Haus, Univ.klinik Inselspital, CH-3010 Bern, Tel. 004131-6322019, Fax 004131-3821184

**20. Jahrestagung Gesellschaft für Klassifikation e.V.**

\* 06. - 08.03.1996 \* Freiburg

Information: Prof. Dr. R. Klar, Abt. für Med. Informatik, Uni Freiburg, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg, Tel.: 0761-203-6701, Fax 0761-203-6711 e-mail: gfkf@imbi.uni-freiburg.de/medinf/gfkf.htm

**37. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie**

\* 13. - 16.03.1996 \* Essen

Information: Prof. Dr. N. Konietzko, Präsident DGP, Ruhrlandklinik, Tüschener Weg 40, 45239 Essen

**Arbeitskreis "Ärzte und Juristen" der AWMF**

\* 22. - 23.03.1996 \* Würzburg

Information: AWMF-Geschäftsstelle, Moorenstraße 5 Geb. 15.12, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211-312828, Fax 0211-316819, e-mail: awmf@uni-duesseldorf.de

**113. Kongreß (Chirurgenkongreß) der Dtsch. Ges. f. Chirurgie**

\* 09. - 13.04.1996 Berlin

Information: Prof. Dr. Wilhelm Hartel, Generalsekretär der DGCh, Elektrastr. 5, 81925 München, Tel. 089-915205, Fax 089-915071.

**62. Jahrestagung der Dt. Ges. f. Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung**

\* 11. - 13.04.1996 \* Mannheim

Information: DGK, Prof. Dr. G. Arnold, Inst. f. Experim. Chirurgie der HHU, Postfach 101007, 40001 Düsseldorf, Tel 0211-311-5255, Fax 0211-311-3550, e-mail: dgk@uni-duesseldorf.de

\* \* \* \* \*

**Personalia**

**Verstorben**

Am 30. September 1995 ist unser langjähriges Mitglied Wulf Mentzel verstorben. Die Anschrift der Witwe lautet: Gisela Mentzel, Bergstraße 11, 28857 Syke.

**Als neue Mitglieder begrüßen wir:**

<p><b>Iska Gans</b> Veltenhoferstraße 24 69123 Heidelberg Tel.: 06221-830400</p>	<p><b>Günter Gartner</b> Haldenstraße 34 76327 Pfinztal Tel.: 07240-4581</p>
<p>Priv.-Doz. Dr. sc. hum <b>Robert Boesecke</b> Leibinger GmbH Bötzingenstraße 41 79111 Freiburg Tel.: 0761-4512-270</p>	<p>Dr. rer. nat. <b>Wilhelm Hasselbring</b> Universität Dortmund Informatik 10, Software-Technik Baroper Straße 301 44221 Dortmund Tel.: 231-755-4712</p>
<p>Dipl.-Math. <b>Jürgen Preis</b> Input-GmbH Lütticher Straße 281 52074 Aachen Tel.: 0241-707515</p>	<p>Dr. rer. nat. <b>Herbert Matthies</b> Poststraße 2 A 31174 Schellerten Tel.: 05121-5124</p>
<p><b>Wolfgang Wiluda</b> Im Bultfeld 64/65 30966 Hemmingen Tel.: 05101-2737</p>	<p><b>Werner Bachmaier</b> Milbertshofenerstraße 128 80807 München Tel.: 089-3569902</p>
<p>Dr. Ing. <b>Günter Edenharter</b> Zwinglistraße 38 10555 Berlin Tel.: 030-3936354</p>	<p>Dr. med. <b>Stephan de la Motte</b> Harrison Clinical Research Albrechtstraße 43 80636 München Tel.: 089-1299031</p>
<p>Dr. med. Dipl.-Psych., MSP <b>Stephan Schug</b> Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin/BÄK Aachener Straße 233-237 Tel.: 0221-4004550</p>	<p><b>Catherine Janson</b> Deutsches Krebsforschungszentrum Abt. 415 Im Neuenheimer Feld 280 69120 Heidelberg Tel.: 06221-423244</p>
<p>Dr. Ing. <b>Stefan Moravec</b> Chirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum Innenstadt, LMU Nußbaumstraße 20 80336 München Tel.: 089-5160-2511/12</p>	<p>Dr. med. <b>Christoph Otto</b> SanA Bw, Abt. IV/1 Platanenweg 29 53222 Bonn Tel.: 0228-942-2637</p>
<p>Dipl.-Inform. <b>Nikolaus Swoboda</b> Alzstraße 26 81549 München Tel.: 089-6905879</p>	<p><b>Hazel Prince-Mazzola</b> Alter Kirchhainer Weg 46 35039 Marburg Tel.: 06421-13472</p>
<p>Dipl.-Inform. Med. <b>Wolfgang Platter</b> Reisweg 16 74348 Lauffen Tel.: 07133-17721</p>	<p>Dr. med. <b>Dennis Nowak</b> Adolph-Schönfelder-Straße 5 22083 Hamburg Tel.: 040-29188-2793</p>

Dipl.-Ing. <b>Ronald Arnold</b> IVDK an der Univ.-Hautklinik von-Siebold-Straße 3 37075 Göttingen Tel.: 0551-39-6439	Dr. med. <b>Gregor Aleff</b> Orthöver Weg 38 A 46286 Dorsten Tel.: 02362-5759
<b>Thomas Kerker</b> Hewlett-Packard GmbH Abt. PEC Schickardstraße 71034 Böblingen Tel.: 07031-143604	<b>Dirk Watermann</b> Krankenhaus Bethanien Bethanienstraße 21 47441 Moers Tel.: 02845-200-2600
<b>Alois Thömmes</b> Akazienweg 30 53545 Linz Tel.: 02644-6186	Dipl.-Biol. <b>Wolfgang Ahrens</b> Im Dorfe 21 28757 Bremen Tel.: 0421-621880
Dipl.-Math. <b>Kristina Meyer</b> Institut für Med. Biometrie und Informatik Im Neuenheimer Feld 305 69120 Heidelberg Tel.: 06221-564156	Dipl.-Inform. Med. <b>Manfred Ermler</b> Talstraße 6 88250 Weingarten Tel.: 0751-45643
Dr. Ing. <b>Thomas Baehring</b> Universität Leipzig Medizinische Klinik III Philipp-Rosenthal-Straße 27 04103 Leipzig Tel.: 0341-9713202	Priv.-Doz. Dr.-Ing. <b>Werner Wolf</b> Institut für Mathematik und Datenverarbeitung Werner-Heisenberg-Weg 39 85577 Neubiberg Tel.: 089-60043606
Dr. med. <b>Bernhard Treutwein</b> Eggernstraße 10 81667 München Tel.: 089-4481399	Dipl.-Stat. <b>Elke Ortman</b> Willi-Graf-Straße 13 80805 München Tel.: 089-3226158
Dipl.-Dok. <b>Midori Kubota</b> Im Braungeröll 8 60431 Frankfurt Tel.: 069-517685	Dipl.-Ing. <b>Dietmar Habrik</b> Innomed GmbH EDV-Systeme für die Medizin Lerchenbergstraße 15 89160 Dornstadt Tel.: 07348-98610
Dipl.-Ing. <b>Sven Henkenjohann</b> Datenverarbeitungsdienst GmbH Liebknechtstraße 35 39108 Magdeburg Tel.: 0391-7386285	Dipl.-Inform. <b>Andreas Nowak</b> Hafenstraße 6 39340 Haldensleben Tel.: 0172-3116263

<p><b>Annette Gnewuch</b> Scharnherstring 24 39130 Magdeburg</p>	<p><b>Mathis Urban</b> Ruppendorfer Weg 2 01277 Dresden</p>
<p>Dr. med., MPH <b>Michael Kulig</b> Graefestraße 76 10967 Berlin Tel.: 030-6917594</p>	<p>Dipl.-Med. <b>Angelika Edelmann-Noack</b> Weisbachstraße 2 09599 Freiberg Tel.: 03731-22532</p>
<p>Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. nat. <b>Andreas Kappos</b> Espellohweg 68 22607 Hamburg Tel.: 040-827152</p>	<p>Dipl.-Phys. <b>Dirk Höhmann</b> Biomed-Klinik Tischberger Straße 5 76887 Bad Bergzabern Tel.: 06343-705-135</p>
<p><b>Robert Koppelstetter</b> Schmidgern 6b 82205 Gilching Tel.: 08105-23920</p>	<p>Dr. med. <b>Hans Martin Hornung</b> Klinikum Großhadern Chirurgische Klinik St. H7 Marchioninstraße 15 81377 München Tel.: 089-7095-2671</p>
<p>Dipl.-Ing. <b>Ulrich Balbach</b> Datenverarbeitungsdienst GmbH Olga-Straße 120 A 70180 Stuttgart Tel.: 0711-64873-58</p>	<p>Dipl.-Inform. <b>Jürgen Schuhmann</b> Med. Hochschulrechenzentrum, OE 8735 Konstanty-Gutschow-Straße 8 30623 Hannover Tel.: 0511-532-2538</p>
<p>Dr. med. <b>Bertram Müller</b> Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Bernhard-Nocht-Straße 74 20359 Hamburg Tel.: 040-31182524</p>	<p>Dipl.-Inform. <b>A. Abu-Baker</b> Karl-Funke-Straße 70 44149 Dortmund Tel.: 0231-179618</p>
<p><b>Martin Bufe</b> Heumadwiesenweg 18 73061 Ebersbach Tel.: 07163-6396</p>	<p>Dipl.-Inform. <b>Susann Herr</b> Institut für Med. Biometrie und Informatik Im Neuenheimer Feld 400 69120 Heidelberg Tel.: 06221-567485</p>
<p>Dr. rer. nat. <b>Axel Hinke</b> Wiss. Service Pharma WISP Geschwister-Scholl-Straße 53 A 40789 Monheim Tel.: 02173-63076</p>	<p>Dr. med. <b>Ingeborg Schneider</b> Klinikum Ludwigsburg Onkologischer Schwerpunkt 71631 Ludwigsburg Tel.: 07141-997527</p>

# PRAXIS-, STUDIEN- UND FORSCHUNGSFÜHRER MEDIZINISCHE INFORMATIK, BIOMETRIE UND EPIDEMIOLOGIE

Herausgegeben im Auftrag der Deutschen Gesellschaft  
für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.  
von Prof. Dr. Hans Joachim **Trampisch** Universität Bochum  
Redaktion: Monika Scheuten, Bochum

2., überarb. Aufl. 1995. XIV, 425 S., kt. DM 48,-

**Inhalt:** Medizinische Informatik, Medizinische Biometrie und Epidemiologie • Bildung und Ausbildung in Medizinischer Informatik. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V. • Ausbildung an Hochschulen • Fort- und Weiterbildung für Universitätsabsolventen/Akademiker • Ausbildung an Fachschulen und Berufsfachschulen/Akademien • Berufsfelder für Medizinische Informatiker, Medizinische Biometriker und Epidemiologen • Fachgesellschaften und -verbände • Forschungs- und Ausbildungsförderung • Anhang: Kurzbeschreibung der Fachinstitutionen

**Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie** gehören zu den Fachgebieten, die in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung für die medizinische Forschung und Praxis gewonnen haben. Auch wenn diese Fachgebiete bereits seit längerem einen festen Platz in der Ausbildung der Medizinstudierenden besitzen, sind sie der breiten Öffentlichkeit noch relativ wenig bekannt.

Daher vermittelt der Praxis-, Studien- und Forschungsführer neben einer systematischen Einführung in die verschiedenen Arbeitsgebiete konkrete Informationen über vorhandene Ausbildungs- und Arbeitsmöglichkeiten in diesen Bereichen. Zugleich wird ein Einblick in Forschungsaktivitäten, Routineaufgaben und erforderliche Standards für die Ausbildung gegeben.

Die jetzt erscheinende Neuauflage wurde in allen Bereichen überarbeitet und insbesondere auch um aktuelle Informationen zu Studien- und Fortbildungsmöglichkeiten erweitert.

Preisänderungen vorbehalten.

---



GUSTAV  
FISCHER

**IMFORM**

Expandierendes medizinisches  
Auftragsforschungsinstitut sucht ab sofort eine(n)

## Abteilungsleiter/-in Biometrie

mit mehreren Jahren Erfahrung in der Planung und Auswertung klinischer Studien.

Erwartet werden neben fachlicher Qualifikation gute Englischkenntnisse und die Bereitschaft, mit einem engagierten Team von Biometrikern und Dokumentaren zusammenzuarbeiten.

Bitte senden Sie Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen mit Angabe Ihres frühestmöglichen Eintrittstermins an:

**IMFORM GmbH**  
z. H. Frau Geißler  
Frankfurter Straße 69 A  
D-64293 Darmstadt  
Tel.: (0 61 51) 97 00-0

## OHNE GEHT'S NICHT MEHR

Das vorliegende Buch soll Landwirten  
→ **erstmalig einen geschlossenen und kompakten Überblick** über die Prinzipien, die derzeitigen Einsatzmöglichkeiten und die Entwicklungstendenzen geben. Der Industrie sollen die Anwendungsmöglichkeiten rechnergestützter Systeme in der Landwirtschaft aufgezeigt werden.

**Aus dem Inhalt:** Einführung in Prinzip und System der rechnergestützten Produktion. Prozeßsteuerung in der Pflanzenproduktion. Prozeßsteuerung in der Tierhaltung. Rechnergestützte Betriebsführung.

**Der Autor:** Prof. Dr. Hans Schön ist Ordinarius für Landtechnik an der Technischen Universität München-Weihenstephan. Er konnte eine Reihe herausragender Fachleute gewinnen, u.a. Prof. Dr. Berg, Ordinarius für landwirtschaftliche Betriebslehre an der TU München-Weihenstephan.

Hans Schön

### Elektronik und Computer in der Landwirtschaft

Ulmer

#### Elektronik und Computer in der Landwirtschaft.

Prof. Dr. H. Schön (Hrsg.).  
1993. 303 S., 292 Abb., 43 Tab. Pp.  
DM 98,- / öS 725,- / sFr 98.-.  
ISBN 3-8001-4206-6.

Coupon Ihrem Buchhändler geben oder  
senden an: Verlag Eugen Ulmer, Postfach  
70 05 61, 70574 Stuttgart.

### BESTELL-COUPON

- Senden Sie mir das Buch „Elektronik und Computer in der Landwirtschaft“ zum Preis von DM 98,- / öS 725,- / sFr 98.-, Best.-Nr. 42066.
- Senden Sie mir kostenlos Ihren Sammelprospekt „Bücher für die Landwirtschaft“

Datum, Unterschrift Name, Vorname

Straße/Nr. PLZ/Ort

**Vier schnelle Wege zum Buch:** 1. Kauf in Ihrer Buchhandlung. 2. Mit diesem Coupon. 3. Bestellen per Telefon (0711) 45 07-121. 4. Bestellen per Telefax (0711) 45 07-120.

**E.U.**  
VERLAG  
EUGEN  
ULMER