

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Kessel

**Häufigkeit der Neuerkrankungen an M. Hodgkin
bei Landwirten und deren Angehörigen
in Schleswig-Holstein und Niedersachsen
von 1993 bis 1999**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Tim Wrede
aus Walsrode

Lübeck 2004

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Kessel

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Oliver Peters

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2004

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.10.2004

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
1.1	Tabellenverzeichnis	4
1.2	Abbildungsverzeichnis	4
1.3	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Einleitung	1
3	Einführung in die Thematik	2
3.1	Registrierung von Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland	2
3.1.1	Krebsregister	2
3.1.2	Begriffsbestimmung epidemiologischer Maßzahlen und anderer für die Krebsregistrierung wichtiger Begriffe	3
3.1.3	Meldung von Krebserkrankungen an die Krebsregister	4
3.1.4	Erfassungsquote	5
3.1.5	Krebshäufigkeiten in der BRD	6
3.2	1.2. M. Hodgkin	6
3.2.1	Definition und Ätiologie	6
3.2.2	Pathologische und klinische Daten zu M. Hodgkin	7
3.2.3	Differenzialdiagnose	10
3.2.4	Therapie und Prognose	10
3.2.5	Epidemiologie des M. Hodgkin	11
3.3	Krebshäufigkeiten in landwirtschaftlichen Berufen	13
3.3.1	Häufigkeit des M. Hodgkin in landwirtschaftlichen Berufen	14
3.4	Arbeitsmedizinische Aspekte des M. Hodgkin	16
3.5	Zielstellung und Hypothesen der Arbeit	16
4	Material und Methode	18
4.1	Datenerhebung und –auswahl	18
4.1.1	Daten der Untersuchungspopulation	18
4.1.2	Daten der Vergleichs- oder Standardpopulation	19
4.1.2.1	Daten der Krebsregister	19
4.1.2.2	Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Schleswig-Holstein	19
4.2	Datenauswertung	20
4.3	Literaturrecherche, Quellensuche	24

5	Ergebnisse	25
5.1	M. Hodgkin bei Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK) in Schleswig-Holstein	25
5.1.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	25
5.1.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	25
5.1.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate bzw. direkt method incidence rate (DMIR)	28
5.2	M. Hodgkin bei Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK) in Niedersachsen	28
5.2.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	29
5.2.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	29
5.2.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. direkt method incidence rate (DMIR) bei Versicherten der LKK Niedersachsen	32
5.3	M. Hodgkin bei Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) in Schleswig-Holstein	32
5.3.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	33
5.3.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	34
5.3.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. direkt method incidence rate (DMIR)	36
5.4	Vergleich der rohen und direkt standardisierten Inzidenzraten (DMIR) der LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen für M. Hodgkin mit den Daten der Krebsregister Schleswig-Holstein, Münster, Saarland und des Robert-Koch-Instituts (geschätzt), sowie der AOK Schleswig-Holstein.	37
5.4.1	LKK Schleswig-Holstein	37
5.4.2	LKK Niedersachsen	38
5.5	Relatives Risiko (RR)	40
5.5.1	Relatives Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung (Vergleich mit Krebsregisterdaten)	41
5.5.2	Relatives Risiko gegenüber den Versicherten der AOK Schleswig-Holstein	42
6	Diskussion	44
6.1	Daten der landwirtschaftlichen Krankenkassen (LKK) in Schleswig-Holstein und Niedersachsen	44
6.2	Daten der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Schleswig-Holstein	46
6.3	Daten der epidemiologischen Krebsregister	48
6.4	Abschließende Beurteilung des Gesamtergebnisses	48

7	Zusammenfassung	51
8	Literaturverzeichnis	52
9	Anhang	56
9.1	Stadieneinteilung des M. Hodgkin nach der Ann-Arbor-Klassifikation	56
9.2	Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Frauen	57
9.3	Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Männern	58
10	Danksagung	59
11	Lebenslauf	60

Weitere Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
1.1	Tabellenverzeichnis	2
1.2	Abbildungsverzeichnis	2
1.3	Abkürzungsverzeichnis	2
2	Einleitung	1
3	Einführung in die Thematik	2
3.1	Registrierung von Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland	2
3.1.1	Krebsregister	2
3.1.2	Begriffsbestimmung epidemiologischer Maßzahlen und anderer für die Krebsregistrierung wichtiger Begriffe	3
3.1.3	Meldung von Krebserkrankungen an die Krebsregister	4
3.1.4	Erfassungsquote	5
3.1.5	Krebshäufigkeiten in der BRD	6
3.2	1.2. M. Hodgkin	6
3.2.1	Definition und Ätiologie	6
3.2.2	Pathologische und klinische Daten zu M. Hodgkin	7
3.2.3	Differenzialdiagnose	10
3.2.4	Therapie und Prognose	10
3.2.5	Epidemiologie des M. Hodgkin	11
3.3	Krebshäufigkeiten in landwirtschaftlichen Berufen	13
3.3.1	Häufigkeit des M. Hodgkin in landwirtschaftlichen Berufen	14
3.4	Arbeitsmedizinische Aspekte des M. Hodgkin	16
3.5	Zielstellung und Hypothesen der Arbeit	16
4	Material und Methode	18
4.1	Datenerhebung und –auswahl	18
4.1.1	Daten der Untersuchungspopulation	18
4.1.2	Daten der Vergleichs- oder Standardpopulation	19
4.1.2.1	Daten der Krebsregister	19
4.1.2.2	Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Schleswig-Holstein	19

4.2	Datenauswertung	20
4.3	Literaturrecherche, Quellensuche	24
5	Ergebnisse	25
5.1	M. Hodgkin bei Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK) in Schleswig-Holstein	25
5.1.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	25
5.1.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	25
5.1.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate bzw. direkt method incidence rate (DMIR)	28
5.2	M. Hodgkin bei Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK) in Niedersachsen	28
5.2.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	29
5.2.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	29
5.2.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. direkt method incidence rate (DMIR) bei Versicherten der LKK Niedersachsen	32
5.3	M. Hodgkin bei Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) in Schleswig-Holstein	32
5.3.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	33
5.3.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	34
5.3.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. direkt method incidence rate (DMIR)	36
5.4	Vergleich der rohen und direkt standardisierten Inzidenzraten (DMIR) der LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen für M. Hodgkin mit den Daten der Krebsregister Schleswig-Holstein, Münster, Saarland und des Robert-Koch-Instituts (geschätzt), sowie der AOK Schleswig-Holstein.	37
5.4.1	LKK Schleswig-Holstein	37
5.4.2	LKK Niedersachsen	38
5.5	Relatives Risiko (RR)	40
5.5.1	Relatives Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung (Vergleich mit Krebsregisterdaten)	41
5.5.2	Relatives Risiko gegenüber den Versicherten der AOK Schleswig-Holstein	42
6	Diskussion	44
6.1	Daten der landwirtschaftlichen Krankenkassen (LKK) in Schleswig-Holstein und Niedersachsen	44
6.2	Daten der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Schleswig-Holstein	46

6.3	Daten der epidemiologischen Krebsregister	48
6.4	Abschließende Beurteilung des Gesamtergebnisses	48
7	Zusammenfassung	51
8	Literaturverzeichnis	52
9	Anhang	56
9.1	Stadieneinteilung des M. Hodgkin nach der Ann-Arbor-Klassifikation	56
9.2	Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Frauen	57
9.3	Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Männern	58
10	Danksagung	59
11	Lebenslauf	60

1.2 Abbildungsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
1.1	Tabellenverzeichnis	2
1.2	Abbildungsverzeichnis	4
1.3	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Einleitung	1
3	Einführung in die Thematik	2
3.1	Registrierung von Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland	2
3.1.1	Krebsregister	2
3.1.2	Begriffsbestimmung epidemiologischer Maßzahlen und anderer für die Krebsregistrierung wichtiger Begriffe	3
3.1.3	Meldung von Krebserkrankungen an die Krebsregister	4
3.1.4	Erfassungsquote	5
3.1.5	Krebshäufigkeiten in der BRD	6
3.2	1.2. M. Hodgkin	6
3.2.1	Definition und Ätiologie	6
3.2.2	Pathologische und klinische Daten zu M. Hodgkin	7
3.2.3	Differenzialdiagnose	10

3.2.4	Therapie und Prognose	10
3.2.5	Epidemiologie des M. Hodgkin	11
3.3	Krebshäufigkeiten in landwirtschaftlichen Berufen	13
3.3.1	Häufigkeit des M. Hodgkin in landwirtschaftlichen Berufen	14
3.4	Arbeitsmedizinische Aspekte des M. Hodgkin	16
3.5	Zielstellung und Hypothesen der Arbeit	16
4	Material und Methode	
	18	
4.1	Datenerhebung und –auswahl	18
4.1.1	Daten der Untersuchungspopulation	18
4.1.2	Daten der Vergleichs- oder Standardpopulation	19
4.1.2.1	Daten der Krebsregister	19
4.1.2.2	Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Schleswig-Holstein	19
4.2	Datenauswertung	20
4.3	Literaturrecherche, Quellensuche	24
5	Ergebnisse	
	25	
5.1	M. Hodgkin bei Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK) in Schleswig-Holstein	25
5.1.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	25
5.1.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	25
5.1.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate bzw. direkt method incidence rate (DMIR)	28
5.2	M. Hodgkin bei Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK) in Niedersachsen	28
5.2.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	29
5.2.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	29
5.2.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. direkt method incidence rate (DMIR) bei Versicherten der LKK Niedersachsen	32
5.3	M. Hodgkin bei Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) in Schleswig-Holstein	32
5.3.1	Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate	33

5.3.2	Alterspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten	34
5.3.3	Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. direkt method incidence rate (DMIR)	36
5.4	Vergleich der rohen und direkt standardisierten Inzidenzraten (DMIR) der LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen für M. Hodgkin mit den Daten der Krebsregister Schleswig-Holstein, Münster, Saarland und des Robert-Koch-Instituts (geschätzt), sowie der AOK Schleswig-Holstein.	37
5.4.1	LKK Schleswig-Holstein	37
5.4.2	LKK Niedersachsen	38
5.5	Relatives Risiko (RR)	40
5.5.1	Relatives Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung (Vergleich mit Krebsregisterdaten)	41
5.5.2	Relatives Risiko gegenüber den Versicherten der AOK Schleswig-Holstein	42
6	Diskussion	44
6.1	Daten der landwirtschaftlichen Krankenkassen (LKK) in Schleswig-Holstein und Niedersachsen	44
6.2	Daten der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Schleswig-Holstein	46
6.3	Daten der epidemiologischen Krebsregister	48
6.4	Abschließende Beurteilung des Gesamtergebnisses	48
7	Zusammenfassung	51
8	Literaturverzeichnis	52
9	Anhang	56
9.1	Stadieneinteilung des M. Hodgkin nach der Ann-Arbor-Klassifikation	56
9.2	Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Frauen	57
9.3	Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Männern	58
10	Danksagung	59
11	Lebenslauf	60

1.3 Abkürzungsverzeichnis

AIR	Altersspezifische Inzidenzrate	KR	Krebsregister
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse	KRG	Krebsregistergesetz
BKV	Berufskrankheitenverordnung	L	lower, untere Grenze des Konfidenzintervalls
BRD	Bundesrepublik Deutschland	LKK	Landeskrankenkasse
CMV	Zytomegalievirus	M.	Morbus
DCO	death certificate only	N	rohe Populationszahl
DGAUM	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin	PSU	Primary site unknown
DMIR	Direct-method incidence rate, direkt standardisierte Inzidenzrate	R.E.A.L.	Revised European American Lymphoma
EBV	Ebstein-Barr-Virus	RIR	rohe Inzidenzrate
F	rohe Fallzahl	RKI	Robert-Koch-Institut
HIV	Humanes Immundefizienzvirus	RR	relatives Risiko

HV	Histologically verified	SGB	Sozialgesetzbuch
ICD	International Classification of Diseases	U	upper, obere Grenze des Konfidenzintervalls
KI	Konfidenzintervall	Z	Untersuchungszeitraum

2 Einleitung

Die berufliche Tätigkeit im Bereich der Landwirtschaft kann zu verschiedenen Erkrankungen führen. Arbeitsmedizinisch relevant sind neben den typischen Problemfeldern wie Hautschutz, Lärm und schwere körperliche Tätigkeit spezielle Einwirkungen z. B. durch organische Stäube, Chemikalien oder Krankheitserreger.

Jeder Arzt oder Zahnarzt muss nach § 202 SGB VII Beschäftigte mit dem Verdacht auf eine Berufskrankheit dem Unfallversicherungsträger oder der für den Arbeitsschutz zuständigen Stelle melden. Um die Ursachen arbeitsbedingter Erkrankungen zu untersuchen, planen und führen diese Stellen auch Schwerpunktaktionen einschließlich der arbeitsmedizinischen Untersuchungen von Beschäftigten durch. Anlässlich einer Zusammenstellung der Erkrankungshäufigkeiten von Versicherten aus landwirtschaftlichen Berufen war dem Landesgewerbearzt Schleswig-Holsteins eine auffällige Häufung von Krebserkrankungen, insbesondere der Lymphogranulomatose (M. Hodgkin), aufgefallen.

In der hier vorgelegten Studie soll diese Auffälligkeit in mehreren Kollektiven näher untersucht werden, um die Qualität der zugrunde liegenden Krankenkassendaten besser einschätzen zu können und gegebenenfalls das weitere Vorgehen zu planen.

Die Lymphogranulomatose macht in Deutschland zwar für Männer und Frauen allgemein den vergleichsweise kleinen Anteil von 0,5 % aller Krebserkrankungen aus (Batzler et al. 2002), es wurde jedoch in der Vergangenheit wiederholt über eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos für Landwirte berichtet, an einer Lymphogranulomatose zu erkranken (Cerhan et al. 1998, Pukkala und Notkola 1997, Davis et al. 1993, Ronco et al. 1992, Balarajan 1988, Giles et al. 1984). Vor allem aus dem deutschsprachigen Bereich liegen in dieser Hinsicht gegenwärtig nur wenige Erkenntnisse vor.

3 Einführung in die Thematik

3.1 Registrierung von Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland

Für arbeitsmedizinisch-epidemiologische Untersuchungen, die sich mit der Häufigkeit von Krebserkrankungen in definierten Berufsgruppen beschäftigen, sind durch die Arbeit der Krebsregister der Bundesrepublik Deutschland umfassende Datenbanken als Vergleichsbasis für Inzidenz- und Mortalitätsraten entweder vorhanden oder im Aufbau befindlich.

3.1.1 Krebsregister

Das wesentliche Ziel der Krebsregistrierung ist die Erfassung, Verarbeitung und Interpretation von Daten bezüglich der absoluten Häufigkeit von Krebserkrankungen sowie der Anzahl der Neuerkrankungen und der Todesfälle durch Krebs. Es sollen räumliche und zeitliche Trends der jeweiligen Krebshäufigkeiten im Hinblick auf Veränderungen durch Zu- oder Abnahme von Neuerkrankungs- und Sterberaten aufgezeigt werden.

Diese Tätigkeiten gehören in den Bereich der Epidemiologie, der Lehre von den zeitlichen und örtlichen Häufigkeiten, Verteilungen und Ursachen von Gesundheitsstörungen in definierten Bevölkerungsgruppen.

Prinzipiell unterscheidet man zwei Arten von Krebsregistern:

1. Epidemiologische Krebsregister: Diese dienen der Erhebung und Bereitstellung von Krebs-Daten bezüglich einer räumlich definierten Bevölkerungsgruppe, z.B. der Einwohner eines Bundeslandes der Bundesrepublik Deutschland.
2. Klinische Krebsregister: Hier werden Daten von Krebserkrankungen in bestimmten Therapiezentren erfasst, wobei die regionale Herkunft der betroffenen Patienten nicht berücksichtigt wird.

Die exakte Bestimmung von regionalen und überregionalen Krebshäufigkeiten ist vor allem durch die Einsetzung von epidemiologischen Krebsregistern möglich. Wegen der Größe der Bevölkerung Deutschlands existiert zur Zeit, mit Ausnahme des in Mainz beheimateten Deutschen Kinderkrebsregisters, kein eigenständiges bundesweit agierendes Krebsregister.

Um eine bundesweit flächendeckende Erhebung von Krebshäufigkeiten zu gewährleisten, wurde das Krebsregistergesetz (KRG) des Bundes verabschiedet, das am 1. Januar 1995 in

Kraft trat und allen Bundesländern die Einrichtung einer Registrierungsstelle für Krebserkrankungen vorschreibt. Bis Ende 1999 waren danach in jedem Bundesland, soweit noch nicht vorhanden, Krebsregister zu schaffen, die durch eine vorgeschriebene Datenvergleichbarkeit untereinander eine bundesweite Aussage zu den Häufigkeiten von Krebserkrankungen möglich machen sollten.

Durch einen Dachverband, die „Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland“, wird in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut in Berlin (RKI) aus den in den einzelnen Bundesländern aquirierten Daten jährlich ein zusammenfassender Bericht zu den Häufigkeiten von Krebserkrankungen in der gesamten Bundesrepublik erstellt.

Aufgrund der gegenwärtig bundesweit unvollständigen Datenlage beruht dieser Bericht auf Schätzungen. Die Schätzungen gehen weitgehend auf Daten des saarländischen Krebsregisters zurück, die aufgrund der dortigen demographischen und soziologischen Gegebenheiten sowie auch der hohen Erfassungsquote an Neuerkrankungen am geeignetsten dafür scheinen. Die gewonnenen Informationen werden dann Wissenschaft und Forschung, Gesundheitswesen und Politik sowie dem interessierten Bürger durch Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.

3.1.2 Begriffsbestimmung epidemiologischer Maßzahlen und anderer für die Krebsregistrierung wichtiger Begriffe

Im Folgenden werden einige Maßzahlen und Begriffe definiert, die für epidemiologische Betrachtungen von Krebserkrankungen von Bedeutung sind:

- **Inzidenz**; beschreibt die Anzahl der an einem bestimmten Leiden Neuerkrankten in einer definierten Region pro Zeitraum (meist 1 Jahr). Die Inzidenz kann angegeben werden als absolute Zahl, als „rohe Rate“ (Neuerkrankungen/100000), als „altersspezifische Rate“ (verteilt auf 17 Altersgruppen a 5 Jahre sowie eine Altersgruppe > 84 Jahre) und als „direkt standardisierte Rate“ (zum Vergleich der Inzidenzen unterschiedlicher Regionen oder Zeiträume; auf eine Standardbevölkerung bezogen, z.B. auf Europa,).
- **Mortalität**; beschreibt die Anzahl der an einem bestimmten Leiden Verstorbenen in einer definierten Region pro Zeitraum (meist 1 Jahr). Die Mortalität kann ebenso wie die Inzidenz als absolute Zahl sowie als rohe, altersspezifische und altersstandardisierte Rate angegeben werden.

- **Verhältnis Mortalität zu Inzidenz (M/I)**; ein Maß für die Therapierbarkeit einer Erkrankung. Ein M/I nahe dem Wert „1“ bedeutet eine schlechte Prognose, ein solcher deutlich kleiner als „1“ eine entsprechend bessere Behandlungsmöglichkeit und Überlebenschance. Ist M/I größer als 1, so deutet dies auf eine mangelnde Erfassung von Neuerkrankungen durch das Krebsregister hin, da mehr Todesfälle als Neuerkrankungen registriert wurden.
- **Absolute/ relative Überlebensrate**; gibt an, wie viele Patienten einen bestimmten Zeitraum nach Erstdiagnose überleben. Die relative Überlebensrate berücksichtigt dabei das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.
- **Relatives Risiko (RR)**; ein Maß für das Risiko einer definierten Bevölkerungsgruppe, an einem bestimmten Leiden zu erkranken (oder zu sterben), verglichen mit der Normalbevölkerung.
- **HV** („histologically verified“); gibt an welcher Anteil der registrierten Tumorerkrankungen histologisch gesichert ist.
- **PSU** (“primary site unknown”); Anteil der Krebsdiagnosen mit unbekanntem Primarius.
- **DCO** (“death certificate only”); Anteil der Tumoren, der nur aufgrund von Totenscheinen registriert wurde.
- **ICD-9/-10**; “International Classification of Diseases”, 9./10. Revision
- **ICD-O**; “International Classification of Diseases for Oncology”, dient der histologischen Einteilung von Tumoren.
- **TNM-Klassifikation**; Instrument für die Stadieneinteilung von Krebserkrankungen (Katalinic et al. 2001).

3.1.3 Meldung von Krebserkrankungen an die Krebsregister

Die zuständigen Krebsregister in Deutschland beziehen ihre Daten über Meldungen durch Ärzte und Zahnärzte in den jeweils für die einzelnen Registrierungsstellen geltenden Einzugsbereichen. Nach dem KRG der Bundesrepublik Deutschland bzw. den Landeskrebsregistergesetzen sind alle Ärzte und Zahnärzte zu einer Meldung an das zuständige Krebsregister verpflichtet, sobald sie Patienten mit einer Krebserkrankung behandeln bzw. eine solche Erkrankung diagnostizieren.

Die Meldung erfolgt in jedem Fall anonym, nur nach vorausgegangenem Einverständnis durch die Patienten darf und soll auch eine namentliche Meldung erfolgen. Im Falle einer

namentlichen Meldung wird diese aus datenschutzrechtlichen Gründen in einer eigenständigen Vertrauensstelle dokumentiert, unabhängig von der in allen Fällen belieferten anonymisierten epidemiologischen Datenbank.

Die Meldung von Krebserkrankungen soll folgende Angaben enthalten:

- Zur Person: Geschlecht, Mehrlingseigenschaft, Geburtsort und -datum, Postleitzahl, Gemeindegrenznummer sowie Staatsangehörigkeit
- Zur Krebserkrankung: Diagnose (ICD-10), Histologie und Lokalisation des Tumors (ICD-O), Zeitpunkt der Erstdiagnose, Stadium der Erkrankung (TNM-Klassifikation), Art der Diagnose und der Therapie, sowie mögliche Erkrankungsursachen, eventuelle Berufskrankheiten-Anzeige und vorherige Krebserkrankungen
- Bei Todesfall: Sterbedatum, Todesursache und eventuell durchgeführte Autopsie (Katalinic et al. 2001).

3.1.4 Erfassungsquote

Die Erfassungsquote, also die Anzahl der gemeldeten Neuerkrankungsfälle geteilt durch die Anzahl der tatsächlich stattgefundenen bzw. erwarteten Krebsneuerkrankungen ist ein wesentliches Maß für die Aussagekraft krebsepidemiologischer Daten.

Erst eine Vollständigkeit der Meldungen von etwa 90 % und mehr lässt eine verlässliche Aussage über die absolute Häufigkeit einer Krebserkrankung sowie über die entsprechende Rate der Neuerkrankungen und Todesfälle in einer definierten Bevölkerungsgruppe zu (Schön et al. 1995).

Um eine möglichst hohe Erfassungsquote im Sinne einer Vollständigkeit der Krebsmeldungen zu erreichen, ist jede Behandlung von Krebspatienten mit einer Meldepflicht durch die jeweiligen Ärzte und Zahnärzte verbunden.

Zur Registrierung durch das Krebsregister kommt es jedoch nur bei erstmalig dokumentierter Erkrankung der Patienten an Krebs oder an einer sog. obligaten Präkanzerose.

Nicht in den epidemiologischen Datenbanken registriert werden Mehrfachmeldungen der gleichen Krebserkrankung pro Patient sowie Rezidive, Metastasen bereits gemeldeter Krebsfälle und fakultative Präkanzerosen (Katalinic et al. 2001).

3.1.5 Krebshäufigkeiten in der BRD

Im Jahre 1998 erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland nach Schätzung des RKI insgesamt etwa 347 500 Menschen neu an Krebs, davon ca. 178 700 Frauen und ca. 168 500 Männer.

In der Reihenfolge der Häufigkeit dominierten bei den Frauen bösartige Neubildungen der Brustdrüse mit 25,9 % aller Neuerkrankungen, gefolgt von Dickdarm (10,7 %), Rektum (6,0 %), Corpus uteri (5,7 %), Magen (5,1 %) und Lunge (5,0 %).

Bei den Männern waren am häufigsten neuauftretene Tumoren der Prostata mit 18,7 %, des Weiteren Lunge (16,6 %), Dickdarm (9,0 %), Rektum (7,1 %), Harnblase (6,3 %) und Magen (5,6 %).

Im gleichen Jahr starben etwa 103 700 Frauen und 108 600 Männer an Krebs. Die häufigsten Krebstodesfälle gingen bei den Frauen auf Malignome der Brustdrüse (17,1 %), des Dickdarms und Rektums (15,4 %), der Lunge (9,0 %) und des Magens (6,6 %) zurück, bei den Männern auf Malignome der Lunge (26,4 %), des Dickdarms und Rektums (12,4 %), der Prostata (10,5 %) und des Magens (6,5 %) (alle Daten: Batzler et al. 2002).

3.2 1.2. M. Hodgkin

3.2.1 Definition und Ätiologie

Der M. Hodgkin (ICD-9: 201; ICD-10: C81), auch Hodgkin-Lymphom oder Lymphogranulomatose genannt, ist eine maligne Systemerkrankung, die ihren Ursprung in den Zellen des lymphoretikulären Gewebes hat, und die unbehandelt direkt oder indirekt den Tod der von ihr Betroffenen zur Folge hat.

Die Ätiologie der Lymphogranulomatose ist bis heute weitestgehend unklar.

Bei der Entstehung der Erkrankung und der mit ihr verbundenen Dysfunktion des Immunsystems im Sinne einer monoklonalen Vermehrung einzelner zellulärer Bestandteile geht man davon aus, dass eine lymphozytäre Hyperaktivität von größerer Bedeutung ist, die durch chronische Antigenstimulation hervorgerufen wird. Die Art der Antigenstimulation ist momentan jedoch nicht genauer definiert (Romagnani et al. 1985).

Während der letzten zehn Jahre verdichteten sich Hinweise auf eine Beteiligung des Epstein-Barr-Virus (EBV) an der Pathogenese des M. Hodgkin (IARC 1997, Klein et al. 1999). Im

Genom der für die Erkrankung typischen Sternberg-Reed-Zelle konnten mittels PCR Gensequenzen des EBV nachgewiesen werden (Weiss et al. 1989). Es konnte jedoch zwischen dem Durchseuchungsgrad einzelner Bevölkerungsschichten mit EBV und den entsprechenden Inzidenzraten für M. Hodgkin kein Zusammenhang hergestellt werden (Fritschi et al. 1996).

Des Weiteren wird in der Fachliteratur ein kausaler Zusammenhang zwischen Belastungen durch chemische Gefahrstoffe und der Entwicklung einer Lymphogranulomatose postuliert (Grufferman et al. 1984, McCunney et al. 1999), in einigen Studien zeigte sich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nach Exposition durch Fabrikstäube (Fritschi et al. 1996), Kreosot (Persson et al. 1989), Benzol und organische Lösungsmittel (Persson et al. 1989, Hardell et al. 1981, Band et al. 1997), Chlorbenzene (Hardell et al. 1981) und Phenoxy-carbonsäuren (Persson et al. 1989, Hardell et al. 1981). Letztgenannte Stoffgruppe kommt beispielsweise in Herbiziden zum Einsatz.

Eine 1994 veröffentlichte Studie beschreibt im Zusammenhang mit einer beruflichen Pestizidbelastung ein relatives Risiko von 3,2 (95 %- Konfidenzintervall 1,6-6,5) gegenüber der Normalbevölkerung für M. Hodgkin (Franceschi et al. 1994).

Als für Non-Hodgkin-Lymphome ätiologisch relevante Faktoren, die besonders in der Landwirtschaft bedeutsam sind, gelten die Exposition durch Fungizide, Herbizide und Insektizide (Woods et al. 1987, Zahm et al. 1993, Amadori et al. 1995). Es konnte im Zusammenhang mit durch landwirtschaftliche Tätigkeit bedingten Belastungen durch Organophosphate (Waddell et al. 2001), bzw. Carbamate (Zheng et al. 2001) festgestellt werden, dass sich das relative Risiko, an Non-Hodgkin-Lymphomen zu erkranken, jeweils um ca. 50 % erhöhte.

Außerdem wurden Zusammenhänge zwischen dem Auftreten maligner Lymphome bei Landwirten und Tierhaltung (nicht näher definiert) beobachtet (Ronco et al. 1992, Linet et al. 1993). Im Speziellen besteht eine mäßige Assoziation zu viralen Leukämieerkrankungen bei Rindern (Donham et al. 1987).

Die Spezifität der Assoziation zwischen o.g. ätiologischen Faktoren und Erkrankungshäufigkeit ist insgesamt unklar. Ebenso ist nicht geklärt, ob die für Non-Hodgkin-Lymphome relevanten Faktoren auch für die Lymphogranulomatose von ätiologischer Bedeutung sind.

3.2.2 Pathologische und klinische Daten zu M. Hodgkin

Es handelt sich beim M. Hodgkin um ein malignes Lymphom, d.h. um eine bösartige Tumorerkrankung, die von Teilen des lymphoepithelialen Gewebsverbandes ausgeht.

Ihr wesentliches histologisches Merkmal ist die Sternberg-Reed-Riesenzelle (SRR), eine große Tumorzelle, die charakteristischerweise mehrkernig ist und über prominente Nukleoli verfügt (Abb.1). Diese ist wahrscheinlich monoklonalen Ursprungs und leitet sich von B-Lymphozyten ab (Stein und Hummel 1999).

Des Weiteren fallen mononukleäre, blastäre Zellen mit exzentrischem Kern und prominentem Nucleolus auf, sog. „Hodgkin-Zellen“, die als Vorstufen der Sternberg-Reed-Riesenzellen betrachtet werden. Diese sind jedoch im Gegensatz zur Sternberg-Reed-Riesenzelle nicht pathognomonisch für die Erkrankung. Außerdem findet sich eine "bunte" Histologie mit Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten, Vernarbungstendenzen und Granulombildung in den betroffenen Gewebsstrukturen.

Die histologische Einteilung des M. Hodgkin erfolgt nach der R.E.A.L.- (Revised European American Lymphoma-) Klassifikation. Diese unterscheidet 4 Subtypen:

Subtyp	ICD-9	ICD-10	Häufigkeit
<input type="checkbox"/> Lymphozytenreiche Form	201.0	C81.0	5 %
<input type="checkbox"/> noduläre Sklerose	201.1	C81.1	50 - 60 %
<input type="checkbox"/> gemischtzellige Form	201.2	C81.2	30 - 40 %
<input type="checkbox"/> lymphozytenarme Form	201.3	C81.3	< 5 %
<input type="checkbox"/> nicht klassifizierbar	201.9	C81.9	bis zu 10 %

Tabelle 1: R.E.A.L.-Klassifikation des M. Hodgkin

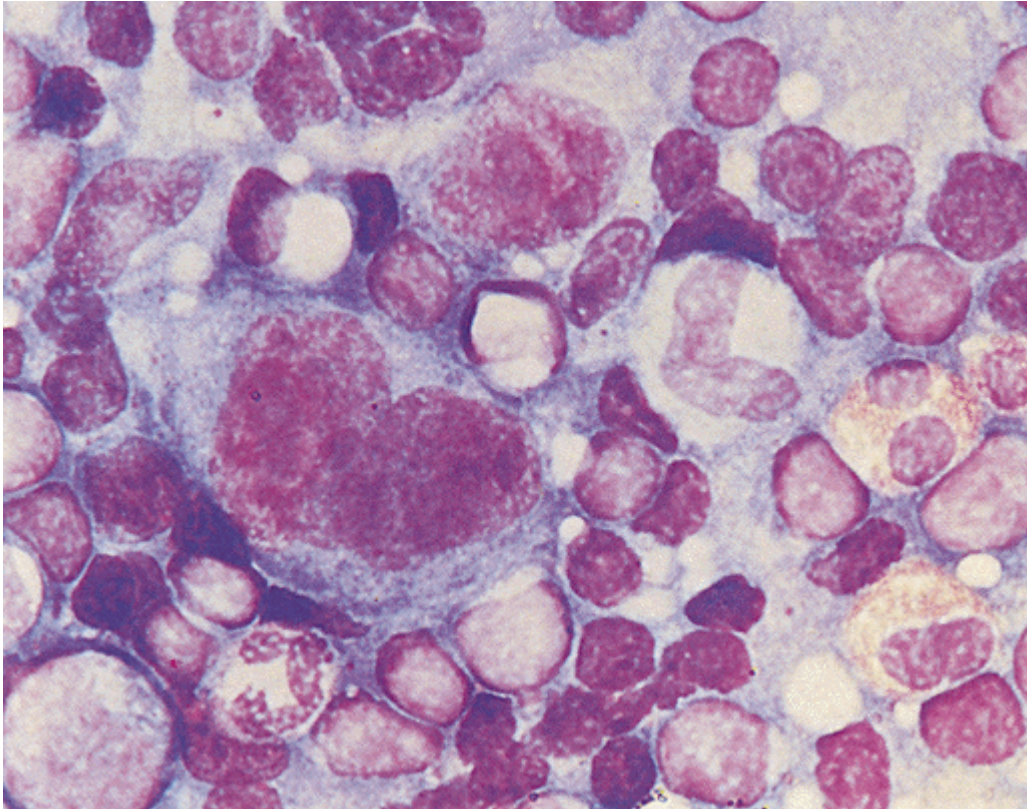


Abbildung 1: Lymphogranulomatose mit mehrkernigen Sternberg* Riesenzellen und Eosinophilen, histologisches Bild, Vergrößerung ca. 700-fach (aus: Roche, Lexikon Medizin, Version 3.5)

Makropathologisch verläuft die Erkrankung in verschiedenen Stadien, welche auch von großer klinischer und prognostischer Bedeutung sind.

Im Frühstadium handelt es sich dabei vornehmlich um eine lokalisierte, meist cervical oder mediastinal, aber auch subphrenisch auftretende Lymphknotenerkrankung. Es zeigen sich einzelne vergrößerte, nicht druckdolente Lymphknoten oder Konglomerattumoren aus mehreren verbackenen Lymphknoten, die im Innern nebst den o.g. histologischen Kriterien eine zunehmende Fibrosierung aufweisen.

In fortgeschrittenen Stadien entwickelt sich aus diesem lokalisierten Lymphknotenbefall eine systemübergreifende Erkrankung. Hierbei kommt es im Sinne einer Metastasierung zu lymphogener Aussaat der Tumorzellen in andere, vom Ursprungsort weiter entfernte Lymphknotenareale oder lymphatische Organe wie etwa die Milz, sodass sich die Erkrankung nun z.B. beiderseits des Zwerchfell ausbreiten kann, oder es findet eine Ausbreitung per continuitatem statt, was die direkte Infiltration und Zerstörung unmittelbar angrenzender Strukturen oder Organe zur Folge hat, und es kann zu hämatogener Metastasierung in nicht-lymphatische Organsysteme kommen. Davon sind in häufigem Maße die Leber und das Knochenmark betroffen.

Die Stadieneinteilung (Staging) des M. Hodgkin erfolgt in Deutschland nach einer durch die „Deutschen Hodgkin-Studiengruppe“ erstellten Klassifikation, die eine modifizierte Form der 1971 entwickelten „Ann-Arbor-Klassifikation“ darstellt (siehe Kapitel 9.1.).

3.2.3 Differenzialdiagnose

Von differenzialdiagnostischer Bedeutung für den M. Hodgkin sind alle Erkrankungen oder körperlichen Zustände, die mit einer lokalen oder generalisierten Lymphknotenschwellung einhergehen. Hier sind in erster Linie folgende wichtig:

- Non-Hodgkin Lymphome
- Metastasen solider Tumoren (z.B. Bronchialkarzinom, gastrointestinale Tumoren, Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs)
- lokale Infektionen
- systemische Infektionskrankheiten (z.B. Toxoplasmose, Tuberkulose, CMV, EBV, HIV)
- Sarkoidose (M. Boeck)
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, v.a. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses und Sjögren-Syndrom

3.2.4 Therapie und Prognose

Der M. Hodgkin ist eine chemotherapie- und strahlensensible Erkrankung. Die Heilungschancen betragen 50 - 60 % in fortgeschrittenen und bis zu 90 % in lokalisierten Stadien.

Die Therapie wird immer mit kurativer Zielsetzung im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes durchgeführt.

Wie bei den meisten bösartigen Erkrankungen ist die Medizin auch beim M. Hodgkin bemüht, verbesserte Therapiekonzepte zu entwickeln. Diese können vor allem im Rahmen multizentrischer Studiengruppen erarbeitet werden. Die Behandlung von Patienten mit M. Hodgkin sollte deshalb immer im Rahmen von Studien (z.B. Deutsche Studiengruppe M. Hodgkin, aktuelle Studien HD7 – 10, HDR1) erfolgen.

Die Behandlung erfolgt entsprechend dem Stadium und dem Vorliegen von Risikofaktoren. In lokalisierten Stadien ohne Risikofaktoren erfolgt in der Regel eine primäre Bestrahlung (insbesondere beim älteren Patienten). Fortgeschrittene Stadien werden primär systemisch durch Chemotherapie behandelt, ggf. mit anschließender Radiatio.

Im Anschluss an die Behandlung wird ein gehäuftes Auftreten von sog. Zweitneoplasien, d.h. therapieinduzierten Malignomen, beobachtet. Diese entwickeln sich besonders nach kombinierter Radio-Chemotherapie. Verglichen mit der Normalbevölkerung ist das Risiko, an einer Leukämie zu erkranken, um das 20 bis 30-fache erhöht, an einem soliden Tumor zu erkranken, um das 2 bis 3-fache. Das Risiko, 10 bis 15 Jahre nach Therapieende an einem Zweittumor zu erkranken, beträgt mit aktuellen Therapieprotokollen 1 - 2 %.

3.2.5 Epidemiologie des M. Hodgkin

Die Lymphogranulomatose macht in Deutschland für Männer und Frauen ca. 0,5 % aller Krebserkrankungen aus.

Nach Schätzung des Robert-Koch-Instituts (RKI) erkrankten 1998 in Deutschland knapp 1900 Menschen neu an M. Hodgkin, davon etwas mehr Männer als Frauen. Die geschätzte altersstandardisierte Inzidenzrate (Europa-Standard) betrug laut RKI 1998 für Frauen 2,2 und für Männer 2,4 pro 100 000 Einwohner und Jahr. Dabei war das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen rund 42 Jahre, bei Männern rund 43 Jahre. Etwa zwei Drittel der an M. Hodgkin erkrankten Frauen sind unter 60 Jahre alt, bei Männern sind dies etwa vier Fünftel.

Die jährlichen Inzidenzraten für M. Hodgkin in Deutschland schwanken in ihrem zeitlich Verlauf mehr oder weniger stark, was auf die relativ kleinen Fallzahlen zurückzuführen ist.

Tendenzen im Sinne einer Zu- oder Abnahme der Neuerkrankungsraten für Deutschland lassen sich für die letzten Jahre und Jahrzehnte dahingehend deuten, dass für Männer ein Rückgang zu bemerken ist, bei den Frauen lassen sich weder Zu- noch Abnahme eindeutig belegen.

Vergleicht man die für Deutschland ermittelten Inzidenzraten mit denen aus anderen EU-Staaten, so liegen diese für die Frauen im oberen Drittel, für die Männer etwa im mittleren Bereich. Für beide Geschlechter findet man die höchsten Neuerkrankungsraten in Griechenland und Österreich, die niedrigsten in Belgien und Frankreich (Batzler et al. 2002).

In Schleswig-Holstein erkrankten 1999 laut dort zuständigem Krebsregister 49 Personen neu an M. Hodgkin, 30 Männer und 19 Frauen. Die alterstandardisierte Inzidenzrate nach Europastandard betrug dementsprechend für Männer 2,1/100 000 und für Frauen 1,3/100 000 Einwohner und Jahr, was einem Verhältnis von männlichen zu weiblichen Betroffenen von 1,6 : 1 entspricht. Der Anteil an allen bösartigen Neubildungen betrug für Männer 0,7 %, für

Frauen 0,4 %. Das mittlere Erkrankungsalter lag für Männer bei 45 Jahren, für Frauen bei 31 Jahren.

Die Mortalität der Erkrankung ist in den letzten Jahren stetig gesunken. Diese Entwicklung ist v.a. auf die Verbesserung der Effektivität der Therapie zurückzuführen (siehe auch: Therapie und Prognose). Das RKI schätzt die Mortalitätsrate in Deutschland für 1998 auf 0,6/100 000 für Männer und auf 0,4/100 000 Einwohner und Jahr für Frauen. In Schleswig-Holstein starben 1999 5 Männer und 10 Frauen an M. Hodgkin, die europa-standardisierte Mortalitätsrate lag dort für Männer bei 0,3/100 000 und für Frauen bei 0,4/100 000 Einwohner und Jahr.

Anmerkung: Im Jahr 1999 lag die Vollzähligkeit der Erfassung für M. Hodgkin in Schleswig-Holstein für Männer bei geschätzten 43 %, für Frauen bei geschätzten 46 %. Das Verhältnis von registrierter Mortalität zu Inzidenz betrug bei Männern 0,17, bei Frauen 0,53. Für beide Geschlechter lag der HV-Anteil der registrierten Fälle bei 100 % (Katalinic et al. 2001).

Hodgkin-Inzidenz Frauen

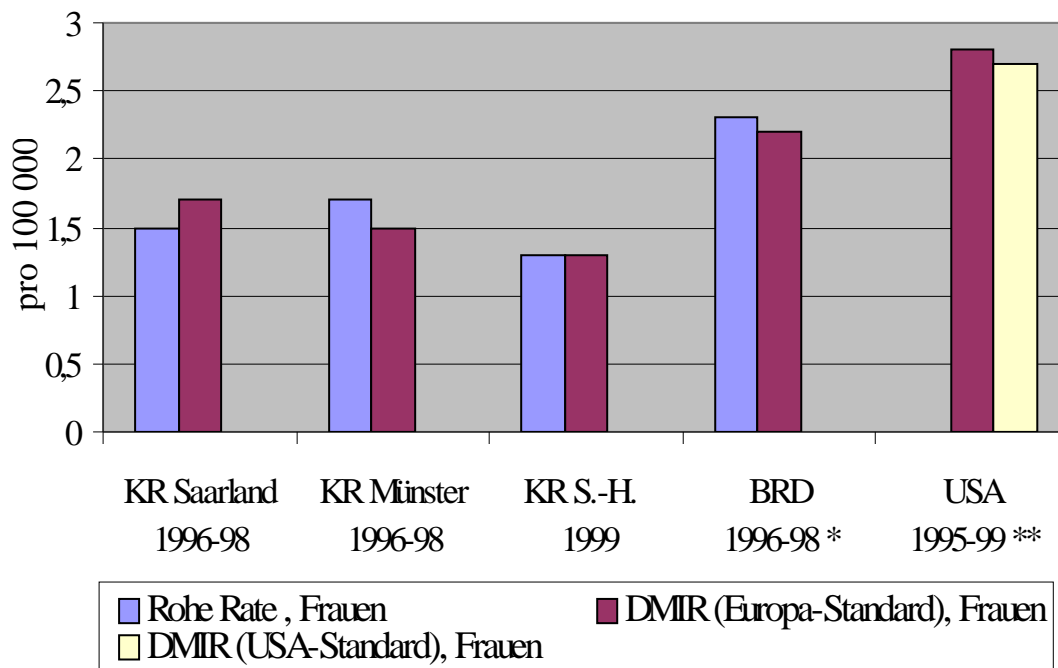


Abbildung 2: Rohe und direkt standardisierte Inzidenzraten des M. Hodgkin bei Frauen, ermittelt durch die Krebsregister Saarland, Münster und Schleswig-Holstein. *Schätzung RKI. ** National Cancer Institute, USA

Hodgkin-Inzidenz Männer

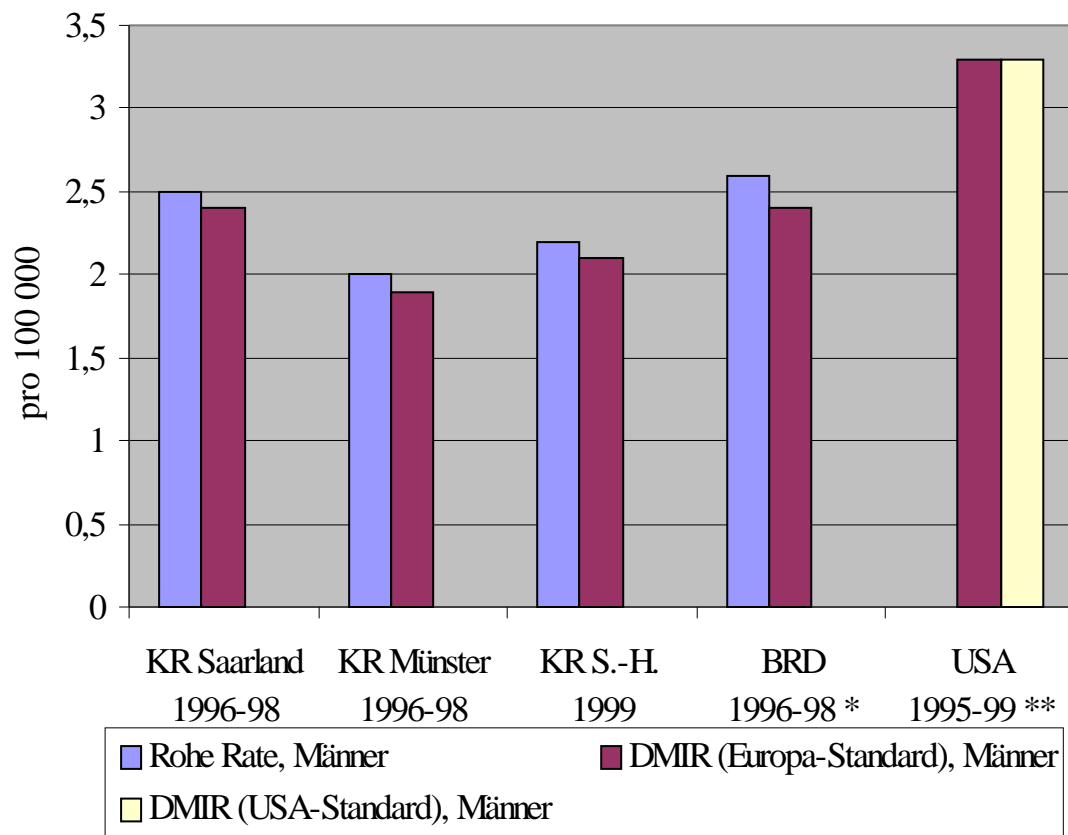


Abbildung 3: Rohe und direkt standardisierte Inzidenzraten des M. Hodgkin bei Männern, ermittelt durch die Krebsregister Saarland, Münster und Schleswig-Holstein. *Schätzung RKI. ** National Cancer Institute, USA

3.3 Krebshäufigkeiten in landwirtschaftlichen Berufen

Die Arbeit in der Landwirtschaft stellt eine Beschäftigung mit einer Vielzahl von subsumierten Tätigkeiten dar. Landwirte, deren Angehörige und Angestellte in landwirtschaftlichen Betrieben bedienen Maschinen, verwenden Pestizide und Düngemittel, führen Reparaturen an Maschinen und Geräten aus und kommen häufig mit diversen Tieren und deren Produkten und Ausscheidungen in Kontakt, so dass insgesamt mit einer vermehrten Exposition gegenüber kanzerogenen Substanzen gerechnet werden muss.

In der internationalen Literatur wird bei Landwirten im Vergleich zur Normalbevölkerung über erniedrigte, unveränderte sowie erhöhte Risiken (Alavanja et al. 1996) von verschiedenen malignen Erkrankungen berichtet.

Erniedrigte Risiken werden für Malignome der Lunge, der Blase und des Verdauungstraktes beschrieben (Blair und Zahm 1991, Ronco et al. 1992). Teilweise ist dieses Phänomen auf eine bei Landwirten geringere Anzahl an Rauchern zurückzuführen (Alavanja et al. 1996).

Erhöhte Krebsrisiken für Landwirte wurden für z. B. folgende Malignome des hämatopoetischen Systems beschrieben (Tabelle 2):

Erkrankung	Studie	Relatives Risiko	95 %- Konfidenzintervall
Non-Hodgkin- Lymphome	Ronco et al. 1992	RR 1,46- 3,02	nicht angegeben
	Amadori et al. 1995	RR 1,79	1,22- 2,63
Multiples Myelom	Davis et al. 1993	RR 1,12	1.04-1.21
Leukämie	Ronco et al. 1992	RR 1,43- 4,68	nicht angegeben

Tabelle 2: Malignomrisiko bei Landwirten

3.3.1 Häufigkeit des M. Hodgkin in landwirtschaftlichen Berufen

In der internationalen Literatur sind bezüglich des Risikos für Landwirte, an M. Hodgkin zu erkranken, Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen zu finden (Tabelle 3).

Über eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos (95 %-Konfidenzintervall) berichteten folgende Autoren (Tabelle 3):

Studie	Relatives Risiko	Anzahl registrierter Fälle	95 %- Konfidenzintervall
Cerhan et al. 1998	RR 1,62	38	1,04- 2,54
Pukkala und Notkola 1997	RR 1,22	105	1,01- 1,49
Davis et al. 1993	RR 1,16	325	1,03-1,29
Ronco et al. 1992	RR 2,37	12	1,35- 4,16
Balarajan 1988	RR 3,09	16	1,89- 5,25
Giles et al. 1984	RR 3,20	3	1,11- 11,20

Tabelle 3: M. Hodgkin bei Landwirten, Untersuchungen mit signifikant erhöhtem relativem Risiko

Nicht signifikante Erhöhung des Hodgkin-Risikos für Landwirte beobachteten z. B. folgende Autoren (siehe Tabelle4):

Studie	Relatives Risiko	Anzahl registrierter Fälle	95 %- Konfidenzintervall
Kristensen et al. 1996	RR 1,29	37	0,93- 1,79
Franceschi et al. 1993	RR 1,60	16	0,90- 2,80
Gunnarsdottir und Rafnsson 1991	RR 2,51	5	0,83- 7,63
La Vecchia et al. 1989	RR 2,00	15	1,00- 3,70

Tabelle 4: M. Hodgkin bei Landwirten, Untersuchungen mit nicht signifikant erhöhtem relativem Risiko

Über eine signifikante Erniedrigung des relativen Risikos für Landwirte, an M. Hodgkin zu erkranken, wird in der Literatur nicht berichtet.

Als Ursache für die gesteigerten relativen Risiken bei Landwirten, vor allem an Malignomen des hämatopoetischen und lymphoretikulären Systems wie dem M. Hodgkin zu erkranken, kommen verschiedene chemisch-toxische und biologische Faktoren in Betracht (siehe Kapitel 3.2.1.).

3.4 Arbeitsmedizinische Aspekte des M. Hodgkin

Im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Ausübung bestimmter Tätigkeiten, der Exposition gegenüber verschiedenen chemischen und biologischen Substanzen im Rahmen der Berufsausübung und der M. Hodgkin-Inzidenz wurden in der Vergangenheit diverse Studien durchgeführt (Petersen et al. 1974, Abramson et al. 1978, Fonte et al. 1982, Swaen et al. 1996).

Der M. Hodgkin zählt derzeit nicht zu den Berufskrankheiten spezifischer Berufsstände im Sinne des § 9 Abs.1 SGB VII. Lediglich eine nachgewiesene Exposition durch Benzol macht zur Zeit eine Anerkennung der Lymphogranulomatose als Berufskrankheit nach der Berufskrankheitenverordnung (BeKV) unter der BeKV-Nummer 1303 möglich. Jedoch fehlt auch hier bislang der Nachweis einer signifikant-positiven Assoziation zwischen M. Hodgkin und Benzolexposition. Lediglich Swaen et al. konnten in ihrer Fall-Kontroll-Studie von 1996 eine solche signifikant-positive Assoziation dokumentieren.

Neben den beobachteten möglichen Zusammenhängen zwischen der Hodgkin-Krankheit und Tätigkeiten im landwirtschaftlichen Bereich (s.o.) bzw. Berufen mit Benzolexposition wurde ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für M. Hodgkin v.a. bei Beschäftigten in holzverarbeitenden Berufen nachgewiesen (Petersen et al. 1974, Abramson et al. 1978, Fonte et al. 1982).

In keiner dieser als Fall-Kontroll-Studien durchgeführten Untersuchungen wurden jedoch Expositionsdauer und –intensität durch Holzstäube angegeben.

Beschäftigte in der Fischerei (Spinelli et al. 1990) und der Fleischverarbeitung (Franceschi et al. 1991) zeigten ebenfalls signifikante Erhöhungen des relativen Risikos, an M. Hodgkin zu erkranken. Auch in diesen Studien finden sich keine Angaben über etwaige Expositionsanalysen. Ein kausaler oder konsekutiver Zusammenhang zwischen der Ausübung bestimmter Berufe, der damit verbundenen Exposition durch kanzerogene Substanzen und der Lymphogranulomatose ist momentan nicht erwiesen

3.5 Zielstellung und Hypothesen der Arbeit

Trotz des in der Vergangenheit durch diverse Autoren beobachteten gehäuften Auftretens von M. Hodgkin bei Landwirten ist ein derartiger Zusammenhang wissenschaftlich zur Zeit nicht hinreichend gesichert. Vor allem aus dem deutschsprachigen Bereich liegen in dieser Hinsicht wenig Erkenntnisse vor.

Das wesentliche Ziel dieser Arbeit war es, die Datensätze bestimmter Krankenkassen bezüglich der Häufigkeiten von M. Hodgkin bei landwirtschaftlich Beschäftigten und der Allgemeinbevölkerung in definierten Regionen in Deutschland auszuwerten und zu vergleichen. Vorab zeigten sich Hinweise auf eine Erhöhung der rohen Inzidenzrate des M. Hodgkin bei Versicherten landwirtschaftlicher Krankenkassen, verglichen mit den Daten des Instituts für Krebs Epidemiologie in Schleswig-Holstein.

In der vorliegenden Dissertation wurden folgende Hypothesen bearbeitet:

- 1) Haupthypothese: Die Daten der Landwirtschaftlichen Krankenkassen in Schleswig-Holstein und in Niedersachsen geben Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von M. Hodgkin bei Landwirten in diesen beiden Bundesländern.
- 2) Nebenhypothese: Krankenkassendaten können bei bestimmten Diagnosen für basisepidemiologische Untersuchungen verwendet werden und sollten hierbei häufiger berücksichtigt werden.

Zentraler Punkt war zudem die Diskussion der Frage, ob die gewonnenen Ergebnisse weiterführende Untersuchungen rechtfertigen, die z.B. durch gezielte Arbeitsplatz- und Gefahrstoffanalysen im Rahmen z. B. von Fall-Kontroll-Studien eine spezifische Assoziation zwischen der Lymphogranulomatose und Beschäftigung in der Landwirtschaft prüfen.

4 Material und Methode

4.1 Datenerhebung und –auswahl

4.1.1 Daten der Untersuchungspopulation

Es wurden auf Anregung der staatlichen Gewerbeärzte des Landes Schleswig-Holstein, Herrn Dr. M. Hilbert und Herrn Dr. T. Nauert, die stationären Behandlungsfälle für M. Hodgkin bei Landwirten und deren Angehörigen in Schleswig-Holstein und Niedersachsen vom 01.01.1993 bis zum 31.12.1999 retrospektiv untersucht.

Als Quelle dienten die Versichertendatenbanken der landwirtschaftlichen Krankenkassen (LKK) Schleswig-Holstein und Niedersachsen. In diesen Krankenkassen sind die Landwirte Schleswig-Holsteins und Niedersachsens sowie deren Angehörige praktisch ausnahmslos versichert. Da eine landwirtschaftliche Krankenkasse nicht dem Kontrahierungszwang der übrigen gesetzlichen Krankenkassen unterliegt, befinden sich keine „Nicht-Landwirte“ unter den in der LKK Versicherten.

Die von der jeweiligen LKK für die Bundesländer Schleswig-Holstein und Niedersachsen zur Verfügung gestellten, anonymisierten Daten enthielten Geschlechtszugehörigkeit, Zeitpunkt der erstmalig aufgrund der Diagnose M. Hodgkin erfolgten stationären Behandlung der Patienten sowie das Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt.

Der Zeitpunkt der erstmalig aufgrund der Diagnose M. Hodgkin erfolgten stationären Behandlung wurde mit dem Zeitpunkt der entsprechenden Erstdiagnose der Patienten gleichgesetzt. Eine Doppelerfassung von Patienten mit Rezidiven wurde durch die Berücksichtigung der eindeutigen Versichertennummer der jeweiligen LKK verhindert.

Die Gesamtversichertenzahl der LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen wurde in Form einer Alterspyramide, aufgeteilt nach 17 Fünf-Jahres-Clustern (1.: 0-4 Jahre, 2.: 5-9 Jahre, 3.: 10-14 Jahre usw.) und einer Altersgruppe >84 Jahre, jeweils für weibliches und männliches Geschlecht getrennt, hinzugezogen. Maßgeblich für die Auswertung der Daten war der Stand der Gesamtversichertenzahl in der LKK zum 31.12.1999. Sowohl die Gesamtzahl der Personen als auch die Altersverteilung und prozentuale Geschlechtszugehörigkeit der Untersuchungspopulation wurden für den Untersuchungszeitraum von 7 Jahren als weitestgehend konstant angenommen.

4.1.2 Daten der Vergleichs- oder Standardpopulation

4.1.2.1 Daten der Krebsregister

Es wurden als Vergleichsdaten die Neuerkrankungszahlen für M. Hodgkin aus den Jahresberichten der Krebsregister des Saarlandes für 1993-1999 (Jahresberichte des Saarländischen Krebsregisters 1996, 1998, 2000, 2002), des Landes Schleswig-Holstein für 1999 und 2000 (Katalinic et al. 2001), des Regierungsbezirks Münster für 1991-1995 (Krebserkrankungen im Regierungsbezirk Münster 1999), sowie der „Dachdokumentation Krebs“ des Robert-Koch-Instituts in Berlin für 1993-1998 (Batzler et al. 2002) herangezogen. Durch diese Institutionen sind umfassende Datenbanken bezüglich Inzidenz und Mortalität von Tumorerkrankungen in der Gesamtbevölkerung entweder vorhanden oder im Aufbau befindlich (näheres zur Datenauswahl siehe Kapitel 4.2.).

4.1.2.2 Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Schleswig-Holstein

Als Vergleichsdaten dienten zudem die Neuerkrankungszahlen für M. Hodgkin bei Versicherten der AOK Schleswig-Holstein für den Zeitraum vom 01.01.1993 bis zum 30.06.2002.

Entsprechend der von der LKK zur Verfügung gestellten Daten für die Untersuchungspopulation der Landwirte enthielten die ebenfalls anonymisierten Daten der AOK Angaben bezüglich Geschlechtszugehörigkeit, Zeitpunkt der erstmalig aufgrund der Diagnose M. Hodgkin erfolgten stationären Behandlung der Versicherten sowie deren Alter zu diesem Zeitpunkt. Eine Doppelerfassung von Patienten konnte wiederum durch die Berücksichtigung der eindeutigen Versichertennummer ausgeschlossen werden.

Wiederum erfolgte die Angabe der Gesamtversichertenzahl in Form einer Alterspyramide, aufgeteilt nach 17 Fünf-Jahres-Clustern und einer Altersgruppe >84 Jahre, jeweils für weibliches und männliches Geschlecht getrennt. Entscheidend für die Beurteilung der Daten war hier der Stand der Gesamtversichertenzahl in der AOK zum 31.12.1998.

Analog zu den LKK-Zahlen wurden Gesamtzahl, Altersverteilung und prozentuale Geschlechtszugehörigkeit der Versicherten in der AOK Schleswig-Holstein für den Untersuchungszeitraum von 9,5 Jahren als weitestgehend konstant angenommen.

4.2 Datenauswertung

Für die Beschreibung und Auswertung der Häufigkeit von M. Hodgkin in den jeweiligen Studien- und Vergleichspopulationen kamen verschiedene epidemiologische Maßzahlen zur Anwendung. Die Bestimmung der Signifikanz von Unterschieden dieser Variablen in den einzelnen Studienpopulationen erfolgte durch die Berechnung von 95 %-Konfidenzintervallen.

Entscheidend für die Registrierung eines Erkrankungsfalls aus einer der unter 2.1. aufgeführten Datenbanken war für diese Untersuchung das Datum der erstmalig aufgrund der Diagnose M. Hodgkin erfolgten stationären Krankenhausbehandlungen der Personen. Dieser Zeitpunkt wurde mit dem der Erstdiagnose gleichgesetzt, zur Registrierung kamen also nur Neuerkrankungsfälle.

Nachfolgend sind die für die Beschreibung der Studienergebnisse gebrauchten epidemiologischen Variablen, deren Berechnung (sämtlich nach: Rohde et al. 1999), sowie die Ermittlung der jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle aufgeführt:

- **Rohe Fallzahl der Neuerkrankungen (F):** Sie gibt die absolute Anzahl neu aufgetretener Erkrankungsfälle in einer definierten Population in einem bestimmten Untersuchungszeitraum (Z) an. Die rohe Fallzahl wurde zusammen mit der rohen Populationszahl (N), welche die Gesamtgröße einer Populationen angibt, für alle Untersuchungspopulationen von den jeweiligen Datenbanken zur Verfügung gestellt, getrennt nach Geschlechtszugehörigkeit und Altersgruppe.

Die Berechnung des zur rohen Fallzahl gehörigen 95 %-Konfidenzintervalls wurde wie folgt durchgeführt:

$$95 \% - KI (F) = [L, U] \quad , \text{wobei gilt}$$

$$L = F \times \left(1 - \frac{1}{9 F} - \frac{0,975}{\sqrt[3]{F}} \right)^3$$

und

$$U = (F + 1) \times \left(1 - \frac{1}{9(F + 1)} + \frac{0,975}{\sqrt[3]{F + 1}} \right)^3.$$

Dabei steht der Buchstabe L für „Lower“ gleich unterer und der Buchstabe U für „Upper“ gleich oberer Grenze des Konfidenzintervalls.

- **Rohe Inzidenzrate (RIR):** Diese gibt in Form eines Verhältnisses die Anzahl neu aufgetretener Erkrankungsfälle (F) in einer definierten Population (N) in einem bestimmten Untersuchungszeitraum (Z) an, bezogen auf 100 000 Einwohner. Die Berechnung erfolgte nach der Formel

$$RIR = \frac{F \times 100000}{N \times Z}.$$

Die zugehörige obere und untere Grenze des 95 %-KI errechnete sich jeweils aus dem 95 %-KI für die rohe Fallzahl mit

$$95\% - KI(RIR) = \frac{KI(F) \times 100000}{N \times Z}.$$

- **Altersspezifische Inzidenzrate (AIR):** Die AIR gibt die Anzahl neuauftretender Erkrankungsfälle (F_A) in einer definierten Altersgruppe der untersuchten Population (N_A) in einem bestimmten Untersuchungszeitraum (Z) bezogen auf 100 000 Einwohner an. Die Berechnung der AIR und des entsprechenden KI erfolgt analog zum Vorgehen bei der rohen Inzidenzrate.
- **Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. *direct method incidence rate* (DMIR):** Die DMIR dient dazu, Häufigkeiten von Neuerkrankungen in Populationen unterschiedlicher regionaler Herkunft, soziologischer Struktur (z.B. im Hinblick auf die Alterspyramide) bzw. in unterschiedlichen Zeiträumen zu vergleichen. Dabei werden die AIR's der für jedes Geschlecht insgesamt 18 Altersgruppen auf eine vorher festzulegende Standardpopulation mit einer definierten Größe der jeweiligen Alterscluster (G_A) übertragen:

$$DMIR = \frac{\sum AIR \times G_A}{\sum G_A}$$

$$95\% - KI(DMIR) = DMIR \pm 0,975 \times \sqrt{\frac{\sum \frac{AIR \times G_A^2 \times (100000 - AIR)}{N_A}}{(\sum G_A)^2}}$$

Alter kleiner	BRD 1987	EUROPA	WELT
5	4887	8000	12000
10	4796	7000	10000
15	4894	7000	9000
20	7189	7000	9000
25	8721	7000	8000
30	8004	7000	8000
35	7062	7000	6000
40	6886	7000	6000
45	6161	7000	6000
50	8043	7000	6000
55	6654	7000	5000
60	5920	6000	4000
65	5438	5000	4000
70	4338	4000	3000
75	3801	3000	2000
80	3646	2000	1000
85	2251	1000	500
>85	1269	1000	500
Summe	100 000	100 000	100 000

Tabelle 5: Standardpopulationen zur Bestimmung der DMIR

- **Relatives Risiko, bzw. *risk ratio* (RR)**; teilt man die Inzidenzrate der Studien- durch die der Vergleichspopulation, so erhält man als Ergebnis das relative Risiko für Personen der Studien- gegenüber der Vergleichspopulation, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken. Das Risiko der Vergleichspopulation ist hierbei gleich 1. Ist $RR > 1$, so weisen wie bereits erwähnt die Mitglieder der Studienpopulation gegenüber derer der Vergleichspopulation ein entsprechend erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Ist $RR < 1$, verhält sich das Erkrankungsrisiko entsprechend umgekehrt. Die Bestimmung der KI's erfolgt analog zu o.g. Vorgehen: Man teile obere bzw. untere Grenze des der betrachteten Inzidenzrate der Studienpopulation zugehörigen Konfidenzintervalls durch die Inzidenzrate der Vergleichspopulation. Schließen obere, bzw. untere Grenze des neu ermittelten KI den Wert 1 nicht ein, so ist das RR der Studienpopulation als signifikant abweichend von dem RR der Vergleichspopulation zu betrachten.

Die Berechnung der 95 %-KI's basierte auf einer Poisson-Verteilung der Fälle. Ermittelt wurde jeweils die untere (L) bzw. obere (U) Grenze der KI's. Der Unterschied zwischen den einander entsprechenden Variablen von Untersuchungs- und Standardpopulation ist dann als statistisch signifikant zu betrachten, wenn das KI einer Variablen der untersuchten Population den Wert der entsprechenden Variablen der Vergleichspopulation nicht mit einschließt. Der Wert „95 %“ bedeutet dabei, dass die Aussage bezüglich der Signifikanz des Ergebnisses mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet ist.

Beispiel: Die rohe Inzidenzrate (RR) der Untersuchungspopulation A für die Erkrankung X habe den Wert 2.0, die RR der Vergleichspopulation B für dieselbe Erkrankung X habe den Wert 1.5,

also $RR[A,X] = 2.0$

und $RR[B,X] = 1.5$.

Ist in diesem Beispiel die untere Grenze L des 95 %-Konfidenzintervalls von $RR[A,X]$ größer als $RR[B,X]$, also $L > 1.5$, so ist der Unterschied zwischen den beiden rohen Inzidenzraten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % statistisch signifikant. Hat L einen Wert ≤ 1.5 , unterscheiden sich diese beiden Variablen nicht signifikant voneinander.

4.3 Literaturrecherche, Quellensuche

Die Literatursuche wurde insgesamt auf die deutsche und die englische Sprache begrenzt. Dabei fand die Nutzung dreier verschiedener Medien statt:

1. Recherche über die Datenbank **Medline**; analysiert wurden über den Zeitraum vom 01.01.1970 bis zum 31.12.2002 publizierte Studien zu der Frage der Pathologie, Ätiologie und Epidemiologie des M. Hodgkin, besonders des eventuellen Zusammenhangs zwischen beruflicher Exposition und der Erkrankung. Die Suche wurde mit Hilfe von Begriffen wie *Hodgkin*, *Lymphogranulomatose*, *Ätiologie*, *Epidemiologie*, *Inzidenz*, *Mortalität*, *Arbeit*, *Beruf*, *Landwirtschaft*, *Chemikalien*, *Pestizide* (jeweils in deutscher und englischer Sprache) sowie durch entsprechende Verknüpfungen durchgeführt.
2. Recherche über das **World Wide Web**; über das Internet erfolgte der Zugang zu den Datenbanken der verschiedenen Krebsregister der Bundesrepublik Deutschland, der „Dachdokumentation Krebs“ des Robert-Koch-Instituts, sowie des National Cancer Institute der USA. Des weiteren diente das Internet der Suche nach Informationen bezüglich statistischer Verfahren zur Auswertung der verwendeten epidemiologischen Datensätze.
3. Manuelle Recherche in den **Bibliotheken** der Universität zu Lübeck; durch die manuelle Recherche in arbeits- und sozialmedizinischen Fachzeitschriften der Jahrgänge 1990 bis 2002 wie z.B. *American Journal of Industrial Medicine*, *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, *British Journal of Industrial Medicine* und *Journal of Occupational and Environmental Medicine* kamen verschiedene relevante Artikel zur Bearbeitung. Auf diesem Wege kam es auch zur Einsicht in die statistischen Jahrbücher verschiedener Bundesländer der Bundesrepublik Deutschland, in relevante Bücher zur angewandten Methodik, sowie in die Berichte wissenschaftlicher Fachgesellschaften, z.B. der deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM).

5 Ergebnisse

5.1 M. Hodgkin bei Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK) in Schleswig-Holstein

In der LKK Schleswig-Holstein waren zum 31.12.1999 67311 Personen krankenversichert, davon 31 456 Frauen und 35 855 Männer.

Im Zeitraum vom 01.01.1993 bis zum 31.12.1999 erkrankten insgesamt 41 Personen neu an M. Hodgkin, davon 19 Frauen und 22 Männer.

5.1.1 Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate

Es folgt die tabellarische Übersicht über die Anzahl der Versicherten zum Zeitpunkt 31.12.1999, die rohe Fallzahl an Neuerkrankungen vom 01.01.1993 bis zum 31.12.1999, sowie die rohen Inzidenzraten mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall für die LKK Schleswig-Holstein, getrennt nach Geschlecht (Tabelle 6).

Geschlecht	Anzahl der Versicherten Ende 1999	Rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1993-99 , ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Rohe Inzidenzrate (pro Jahr)	95 %-Konfidenzintervall
Weiblich	31 456	19	8,629	2,145 – 22,529
Männlich	35 855	22	8,765	2,374 – 21,951

Tabelle 6: M. Hodgkin in der LKK Schleswig-Holstein, rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate

5.1.2 Altersspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 7 und 8) sind die Anzahl der Versicherten, die rohe Fallzahl an Neuerkrankungen über den Zeitraum von 1993 bis 1999 sowie die entsprechenden altersspezifischen Inzidenzraten pro Alterscluster aufgeführt. Zur besseren Übersicht wurde für jedes Geschlecht eine separate Tabelle erstellt.

Alter kleiner (in Jahren)	Anzahl der Versicherten Ende 1999	Altersspezifische rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1993-99, ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Altersspezifische Inzidenzrate (pro Jahr)
5	899	0	0
10	1565	0	0
15	1849	0	0
20	1221	0	0
25	528	1	27,0562771
30	536	0	0
35	1559	0	0
40	2351	1	6,07644164
45	2398	0	0
50	2104	2	13,5795763
55	2069	0	0
60	2066	1	6,91467294
65	3751	3	11,4255246
70	2156	3	19,8780811
75	1879	1	7,60282825
80	1911	5	37,3775884
85	1170	0	0
>85	1444	2	19,7863079

Tabelle 7: M. Hodgkin in der LKK Schleswig-Holstein, altersspezifische Fallzahl und Inzidenzrate, Frauen

Alter kleiner (in Jahren)	Anzahl der Versicherten Ende 1999	Altersspezifische rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1993-99, ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Altersspezifische Inzidenzrate (pro Jahr)
5	922	0	0
10	1653	1	8,64229539
15	1918	0	0
20	1237	0	0
25	819	0	0
30	1114	0	0
35	1900	2	15,037594
40	2787	1	5,12583936
45	2625	1	5,44217687
50	2610	1	5,47345375
55	2521	2	11,3333711
60	2212	1	6,45827951
65	3862	6	22,1942739
70	3535	5	20,2061022
75	3110	0	0
80	1798	2	15,8906722
85	780	0	0
>85	452	0	0

Tabelle 8: M. Hodgkin in der LKK Schleswig-Holstein, altersspezifische Fallzahl und Inzidenzrate, Männer

5.1.3 Direkt standardisierte Inzidenzrate bzw. *direkt method incidence rate* (DMIR)

Die entsprechenden direkt standardisierten Inzidenzraten wurden erstellt durch Übertragung der altersspezifischen Inzidenzraten auf die Standardbevölkerung Europas (Tabelle 9). Angegeben wurden zusätzlich die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle.

Geschlecht	Direkt standardisierte Inzidenzrate (DMIR) nach Europa-Standard	95 %- Konfidenzintervall
Weiblich	6,225	0,516 – 11,931
Männlich	6,197	2,378 – 10,016

Tabelle 9: M. Hodgkin in der LKK Schleswig-Holstein, DMIR

5.2 M. Hodgkin bei Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK) in Niedersachsen

Die Mitgliederstatistiken der LKK Niedersachsen weisen zum Zeitpunkt 31.12.1999 einen Gesamtumfang an Versicherten von 191 971 Personen aus, davon 89 617 Frauen und 102 354 Männer.

Im Zeitraum vom 01.01.1993 bis zum 31.12.1999 erkrankten unter den in Niedersachsen über die LKK Versicherten insgesamt 127 Personen neu an M. Hodgkin, davon 58 Frauen und 69 Männer.

5.2.1 Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate

Wie schon bei der LKK Schleswig-Holstein folgt für die LKK Niedersachsen die tabellarische Übersicht über die Anzahl der Versicherten zum Zeitpunkt 31.12.1999, die rohe Fallzahl an Neuerkrankungen vom 01.01.1993 bis zum 31.12.1999, sowie die rohen Inzidenzraten mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall, getrennt nach Geschlecht (Tabelle 10).

Geschlecht	Anzahl der Versicherten Ende 1999	Rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1993-99 , ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Rohe Inzidenzrate (pro Jahr)	95 %-Konfidenzintervall
Weiblich	89 617	58	9,246	3,842 – 18.306
Männlich	102 354	69	9,63	4,239 – 18,403

Tabelle 10: M. Hodgkin in der LKK Niedersachsen, rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate

5.2.2 Altersspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten

Die Tabellen 11 und 12 zeigen die Anzahl der Versicherten, die rohe Fallzahl an Neuerkrankungen und die altersspezifischen Inzidenzraten, wie sie sich für die Versicherten der LKK Niedersachsen über den Zeitraum von 1993 bis 1999 ergeben.

Alter kleiner (in Jahren)	Anzahl der Versicherten Ende 1999	Altersspezifische rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1993-99 , ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Altersspezifische Inzidenzrate (pro Jahr)
5	4112	0	0
10	4357	0	0
15	4482	0	0
20	4667	0	0
25	1802	0	0
30	1308	0	0
35	2587	1	5,52211607
40	4556	5	15,677913
45	4543	0	0
50	4685	2	6,09849062
55	4536	0	0
60	7422	5	9,62389806
65	11087	7	9,01957247
70	6472	11	24,2804167
75	6878	10	20,7701574
80	6953	8	16,4368926
85	3485	3	12,297602
>85	5685	6	15,077271

Tabelle 11: M. Hodgkin in der LKK Niedersachsen, altersspezifische Fallzahl und Inzidenzrate, Frauen

Alter kleiner (in Jahren)	Anzahl der Versicherten Ende 1999	Altersspezifische rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1993-99 , ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Altersspezifische Inzidenzrate (pro Jahr)
5	4380	0	0
10	4620	0	0
15	4807	1	2,97185652
20	4514	2	6,32951453
25	2526	2	11,3109377
30	3964	3	10,81159
35	5569	3	7,69566221
40	6591	0	0
45	6152	0	0
50	6662	3	6,43307458
55	5344	1	2,67322498
60	6508	7	15,3657037
65	10734	5	6,65442253
70	10489	6	8,17182627
75	9468	19	28,6679944
80	5784	8	19,7589409
85	2036	5	35,0827954
>85	2206	4	25,9033804

Tabelle 12: M. Hodgkin in der LKK Niedersachsen, altersspezifische Fallzahl und Inzidenzrate, Männer

5.2.3 Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. *direkt method incidence rate* (DMIR) bei Versicherten der LKK Niedersachsen

Die direkt standardisierten Inzidenzraten sind nachfolgend dargestellt (Tabelle 13: M.Hodgkin), berechnet durch Übertragung der altersspezifischen Inzidenzraten auf die Standardbevölkerung Europas, jeweils unter Angabe der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle.

Geschlecht	Direkt standardisierte Inzidenzrate (DMIR) nach Europa-Standard	95 %-Konfidenzintervall
Weiblich	5,136	2,941 – 7,331
Männlich	6,822	4,109 – 9,535

Tabelle 13: M. Hodgkin in der LKK Niedersachsen, DMIR

5.3 M. Hodgkin bei Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) in Schleswig-Holstein

Laut den Mitgliederstatistiken registrierte die AOK Schleswig-Holstein am 31.12.1998 insgesamt 561 100 Versicherte, davon 286 952 Frauen und 274 148 Männer.

Im Zeitraum vom 01.01.1993 bis zum 30.06.2002 erkrankten unter den Versicherten der AOK Schleswig-Holstein insgesamt 541 Personen neu an M. Hodgkin, davon 219 Frauen und 322 Männer.

5.3.1 Rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate

Analog zum Vorgehen bei der Darstellung der LKK-Daten folgt die tabellarische Übersicht über die Anzahl der Versicherten zum Zeitpunkt 30.06.2002, die rohe Fallzahl an Neuerkrankungen vom 01.01.1993 bis zum 30.06.2002, sowie die rohen Inzidenzraten mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall für die AOK Schleswig-Holstein, getrennt nach Geschlecht (Tabelle 14).

Bei der Untersuchung der stationären Behandlungsfälle der AOK fiel u. a. auf, dass ab 1999 eine erhebliche Zunahme der Diagnosenrate festzustellen ist. Es handelt sich hier nicht um einen temporären oder geschlechtsspezifischen Trend; die geänderten Häufigkeiten blieben in den Jahren 1999, 2000, 2001 und 2002 weitgehend konstant.

Aus diesem Grund erfolgte die Darstellung der Daten der AOK Schleswig-Holstein getrennt für 2 Zeiträume, nämlich von 1993 bis 06/ 2002, sowie von 1999 bis 06/ 2002.

Geschlecht	Anzahl der Versicherten Ende 1998	Rohe Fallzahl der Neuerkrankungen, ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Rohe Inzidenzrate (pro Jahr)	95 %-Konfidenzintervall
Weiblich, für den Zeitraum 1993 – 06/ 2002	286 952	219	8,034	4,723 – 12,630
Weiblich, für den Zeitraum 1999 – 06/ 2002	286 952	172	17,123	9,583 – 27,896
Männlich, für den Zeitraum 1993 – 06/ 2002	274 148	322	12,364	7,793 – 18,459
Männlich, für den Zeitraum 1999 – 06/ 2002	274 148	201	20,948	12,108 – 33,340

Tabelle 14: M. Hodgkin in der AOK Schleswig-Holstein, rohe Fallzahl und rohe Inzidenzrate

5.3.2 Altersspezifische rohe Fallzahlen und altersspezifische Inzidenzraten

Auch für die Versicherten der AOK Schleswig-Holstein folgt in Form einer tabellarischen Übersicht die Anzahl der Versicherten, die rohe Fallzahl an Neuerkrankungen über den Zeitraum von 1993 bis 06/2002, sowie die entsprechenden altersspezifischen Inzidenzraten pro Alterscluster, zur besseren Übersicht ebenfalls für jedes Geschlecht getrennt (Tabelle 15 und 16).

Alter kleiner (in Jahren)	Anzahl der Versicherten Ende 1998	Altersspezifische rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1993-06/2002 , ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Altersspez. Inzidenzrate (pro Jahr) 93 - 2002	Altersspezifische rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1999-06/2002 , ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Altersspez. Inzidenzrate (pro Jahr) 99 - 2002
5	14244	0	0	0	0
10	15315	0	0	0	0
15	13924	0	0	0	0
20	13719	2	1,53456021	2	4,16523487
25	14393	8	5,85079735	6	11,9105518
30	19395	8	4,34186782	4	5,89253489
35	23946	11	4,83544115	10	11,931608
40	21958	16	7,6701454	11	14,3130392
45	18937	16	8,89375575	10	15,0876214
50	18164	16	9,27224469	9	14,1567307
55	16878	21	13,0970868	9	15,2353867
60	21256	22	10,8947567	13	17,4740577
65	18474	20	11,3958166	19	29,3849271
70	13533	22	17,1121664	22	46,4473087
75	13845	23	17,4868374	23	47,4642728
80	12549	13	10,9046223	13	29,5982605
85	7403	10	14,2189866	10	38,5943922

>85	9019	11	12,8383938	11	34,8470689
-----	------	----	------------	----	------------

Tabelle 15: M. Hodgkin, AOK Schleswig-Holstein, altersspez. Fallzahl und Inzidenzrate, Frauen

Alter kleiner (in Jahren)	Anzahl der Versicherten Ende 1998	Altersspez. rohe Fallzahl der Neuerkrankungen , 1993-06/2002 , ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Altersspez. Inzidenzrate (pro Jahr) 93 - 2002	Altersspezifische rohe Fallzahl der Neuerkrankungen 1999-06/2002 , ICD-9: 201 bzw. ICD-10: C81	Altersspez. Inzidenzrate (pro Jahr) 99 - 2002
5	15114	2	1,39292256	2	3,78078981
10	16156	1	0,6515422	1	1,76847169
15	14730	5	3,5730875	5	9,69838037
20	14413	5	3,65167411	2	3,96467475
25	15138	17	11,8210707	10	18,8739784
30	21140	18	8,96280436	10	13,5153399
35	26016	34	13,7567165	19	20,8662801
40	22797	21	9,69656672	8	10,0263819
45	19279	31	16,9259707	22	32,6039436
50	18618	37	20,919201	17	26,0884244
55	17071	34	20,9650716	17	28,4525971
60	21810	43	20,7533966	18	23,5802712
65	18341	25	14,3480669	22	34,2713826
70	11898	15	13,2706956	14	33,6190956
75	9126	13	14,9947518	13	40,7000407
80	6417	14	22,9653142	14	62,3344242
85	3134	4	13,4349914	4	36,4664053
>85	2950	3	10,7047279	3	29,0556901

Tabelle 16: M. Hodgkin, AOK Schleswig-Holstein, altersspez. Fallzahl und Inzidenzrate, Männer

5.3.3 Direkt standardisierte Inzidenzrate, bzw. *direkt method incidence rate* (DMIR)

Die entsprechenden direkt standardisierten Inzidenzraten für die Versicherten der AOK Schleswig-Holstein wurden analog zum Vorgehen bei der LKK Schleswig-Holstein durch Übertragung der altersspezifischen Inzidenzraten auf die Standardbevölkerung Europas erstellt (Tabelle 17). Angegeben wurden zusätzlich die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle.

Geschlecht	Direkt standardisierte Inzidenzrate (DMIR) nach Europa-Standard	95 %- Konfidenzintervall
Weiblich, für den Zeitraum 1993 – 06/ 2002	6,806	5,354 – 8,258
Weiblich, für den Zeitraum 1999 – 06/ 2002	13,614	11,612 – 15,616
Männlich, für den Zeitraum 1993 – 06/ 2002	11,520	9,558 – 13,482
Männlich, für den Zeitraum 1999 – 06/ 2002	19,509	16,958 – 22,060

Tabelle 17: M. Hodgkin, AOK Schleswig-Holstein, DMIR

5.4 Vergleich der rohen und direkt standardisierten Inzidenzraten (DMIR) der LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen für M. Hodgkin mit den Daten der Krebsregister Schleswig-Holstein, Münster, Saarland und des Robert-Koch-Instituts (geschätzt), sowie der AOK Schleswig-Holstein.

Der Vergleich der rohen Inzidenzraten zwischen den Untersuchungspopulationen hatte lediglich orientierenden Charakter bezüglich der Unterschiede der Neuerkrankungshäufigkeit von M. Hodgkin (siehe Abb. 6, bzw. 7 in der Anlage) .

Entscheidend für die Beurteilung der Häufigkeiten des M. Hodgkin war der Vergleich der direkt standardisierten Inzidenzraten nach Europa-Standard.

5.4.1 LKK Schleswig-Holstein

Bei den *Frauen* (Abb. 4) ist eine nicht signifikante Erhöhung der DMIR gegenüber den Daten der Krebsregister Schleswig-Holstein, Münster ,Saarland und des Robert-Koch-Instituts festzustellen.

Eine nicht signifikante Erniedrigung zeigt sich im Vergleich mit der DMIR der AOK Schleswig-Holstein für den Zeitraum von 1993 bis 06/2002 und 1999 bis 06/2002.

Bei den *Männern* (Abb. 5) findet sich eine signifikante Erhöhung der DMIR, verglichen mit den Daten der Krebsregister Schleswig-Holstein und Saarland.

Eine nicht signifikante Erhöhung zeigt sich bezogen auf die DMIR des Krebsregisters Münster, bzw. des Robert-Koch-Instituts.

Im Vergleich mit der DMIR der AOK Schleswig-Holstein stellt sich für den Zeitraum von 1993 bis 06/2002 eine nicht-signifikante Erniedrigung heraus, gegenüber der DMIR der männlichen Versicherten der AOK Schleswig-Holstein im Zeitraum von 1999 bis 06/2002 für M. Hodgkin ist die entsprechende Rate der LKK Schleswig-Holstein signifikant vermindert.

5.4.2 LKK Niedersachsen

Bei den *Frauen* (Abb. 4) ist eine signifikante Erhöhung der DMIR gegenüber den Daten aller o.g. Krebsregister festzustellen.

Eine nicht signifikante Erniedrigung zeigt sich im Vergleich mit der DMIR der AOK Schleswig-Holstein für den Zeitraum von 1993 bis 06/2002.

Die DMIR der weiblichen Versicherten der LKK Niedersachsen für M. Hodgkin ist verglichen mit der AOK Schleswig-Holstein für den Zeitraum von 1999 bis 06/2002 signifikant vermindert.

Bei den *Männern* (Abb. 5) findet sich ebenfalls eine signifikante Erhöhung der DMIR gegenüber den Daten aller o.g. Krebsregister.

Im Vergleich mit der DMIR der AOK Schleswig-Holstein lässt sich sowohl für den Zeitraum von 1993 bis 06/2002 als auch von 1999 bis 06/2002 eine signifikante Erniedrigung der DMIR für die männlichen Versicherten der LKK Niedersachsen feststellen.

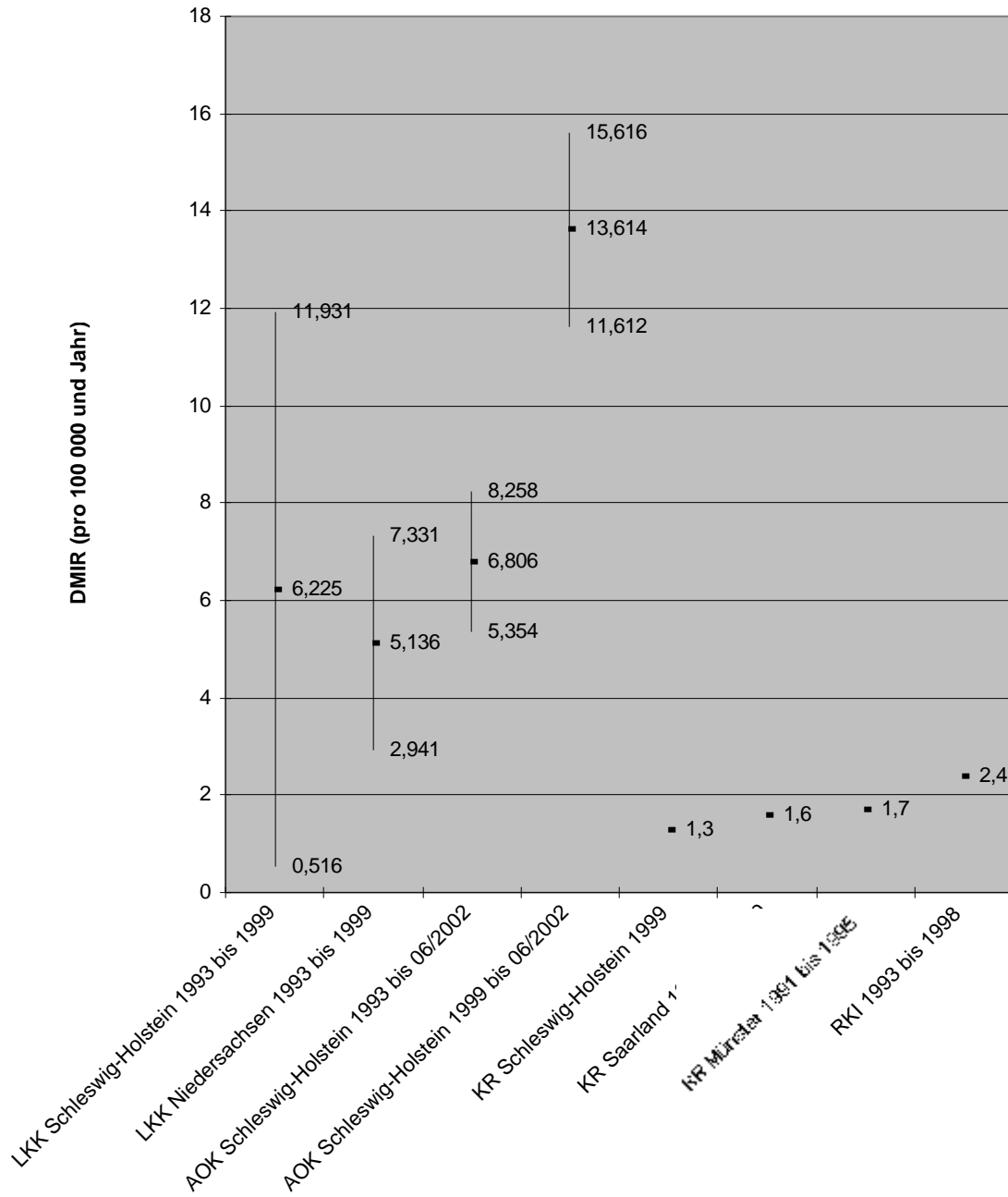


Abbildung 4: Vergleich der direkt standardisierten Inzidenzraten (DMIR, Europa-Standard), Frauen

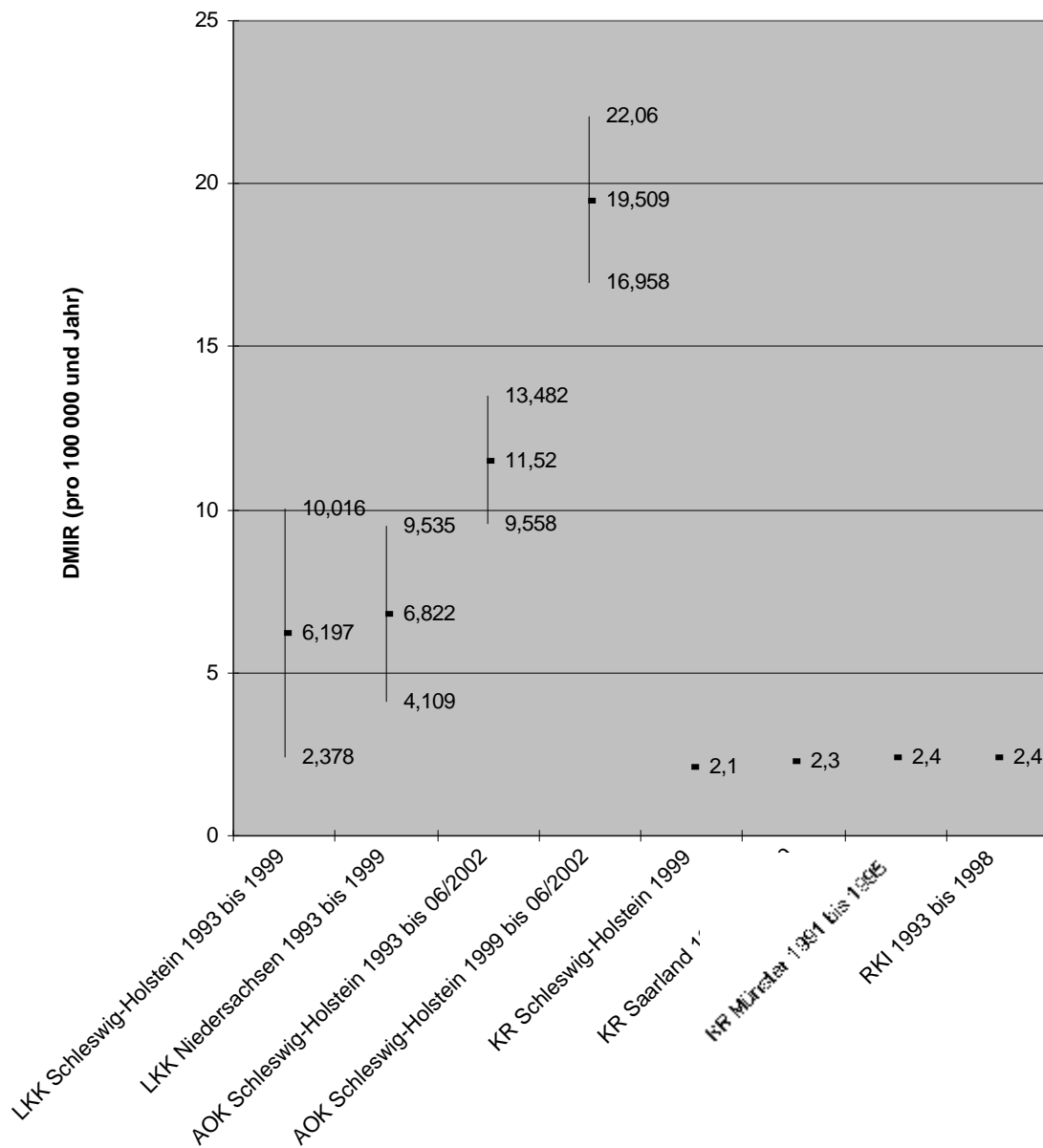


Abbildung 5: Vergleich der direkt standardisierten Inzidenzraten (DMIR, Europa-Standard), Männer

5.5 Relatives Risiko (RR)

Die Ermittlung der relativen Risiken für die nachfolgend betrachteten Untersuchungsgruppen erfolgte unter Verwendung der direkt standardisierten Inzidenzraten sowie der jeweils zugehörigen 95 %- Konfidenzintervalle.

Signifikante Erhöhungen bzw. Verminderungen sowie nicht signifikante Veränderungen der relativen Risiken lassen sich unmittelbar aus den direkt standardisierten Inzidenzraten in Kapitel 3.4.1. bzw. 3.4.2. ableiten, entsprechen demzufolge den dort getroffenen Erörterungen zur DMIR.

5.5.1 Relatives Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung (Vergleich mit Krebsregisterdaten)

Das relative Risiko für Versicherte der LKK Schleswig-Holstein, bzw. Niedersachsen gegenüber der Krebsregisterdaten (KR) des Landes Schleswig-Holstein, des Saarlandes, des Regierungsbezirks Münster und der Deutschlands insgesamt (vom RKI geschätzt), an M. Hodgkin zu erkranken, wird in Tabelle 18 - 21 dargestellt, getrennt nach Geschlechtszugehörigkeit und Bundesland.

**Abweichung statistisch signifikant ($p < 0,05$)*

LKK Schleswig-Holstein verglichen mit	RR	95 % - KI
KR Schleswig-Holstein 1999	4,788	0,40 - 9,178
KR Saarland 1993 bis 1999	3,891	0,323 - 7,457
KR Münster 1991 bis 1995	3,662	0,304 - 7,018
RKI 1993 bis 1998	2,594	0,215 - 4,971

Tabelle 18: Vergleich mit Krebsregisterdaten; relatives Risiko für LKK Schleswig-Holstein, Frauen

LKK Schleswig-Holstein verglichen mit	RR	95 % - KI
KR Schleswig-Holstein 1999	2,951*	1,132 - 4,770
KR Saarland 1993 bis 1999	2,694*	1,034 - 4,355
KR Münster 1991 bis 1995	2,582	0,998 - 4,173
RKI 1993 bis 1998	2,582	0,998 - 4,173

Tabelle 19: Vergleich mit Krebsregisterdaten; relatives Risiko für LKK Schleswig-Holstein, Männer

LKK Niedersachsen verglichen mit	RR	95 % - KI
KR Schleswig-Holstein 1999	3,951*	2,262 - 5,639
KR Saarland 1993 bis 1999	3,210*	1,838 - 4,582
KR Münster 1991 bis 1995	3,021*	1,730 - 4,312
RKI 1993 bis 1998	2,140*	1,225 - 3,055

Tabelle 20: Vergleich mit Krebsregisterdaten; relatives Risiko für LKK Niedersachsen, Frauen

LKK Niedersachsen verglichen mit	RR	95 % - KI
KR Schleswig-Holstein 1999	3,249*	1,957 - 4,540
KR Saarland 1993 bis 1999	2,966*	1,787 - 4,146
KR Münster 1991 bis 1995	2,843*	1,712 - 3,973
RKI 1993 bis 1998	2,843*	1,712 - 3,973

Tabelle 21: Vergleich mit Krebsregisterdaten; relatives Risiko für LKK Niedersachsen, Männer

5.5.2 Relatives Risiko gegenüber den Versicherten der AOK Schleswig-Holstein

Das relative Risiko für Versicherte der LKK Schleswig-Holstein, bzw. Niedersachsen gegenüber den Versicherten der AOK Schleswig-Holstein, an M. Hodgkin zu erkranken, wird getrennt nach Geschlecht und Bundesland in Tabelle 22 – 25 dargestellt.

*Abweichung statistisch signifikant

LKK Schleswig-Holstein verglichen mit	RR	95 % - KI
AOK Schleswig-Holstein 1993 bis 06/2002	0,915	0,076 - 1,753
AOK Schleswig-Holstein 1999 bis 06/2002	0,457*	0,038 - 0,876

Tabelle 22: Vergleich mit der AOK Schleswig-Holstein; relatives Risiko für LKK Schleswig-Holstein, Frauen

LKK Schleswig-Holstein verglichen mit	RR	95 % - KI
AOK Schleswig-Holstein 1993 bis 06/2002	0,538*	0,206 - 0,869
AOK Schleswig-Holstein 1999 bis 06/2002	0,318*	0,122 - 0,513

Tabelle 23: Vergleich mit der AOK Schleswig-Holstein; relatives Risiko für LKK Schleswig-Holstein, Männer

LKK Niedersachsen verglichen mit	RR	95 % - KI
AOK Schleswig-Holstein 1993 bis 06/2002	0,755	0,432 - 1,077
AOK Schleswig-Holstein 1999 bis 06/2002	0,377*	0,216 - 0,538

Tabelle 24: Vergleich mit der AOK Schleswig-Holstein; relatives Risiko für LKK Niedersachsen, Frauen

LKK Niedersachsen verglichen mit	RR	95 % - KI
AOK Schleswig-Holstein 1993 bis 06/2002	0,592*	0,357 - 0,828
AOK Schleswig-Holstein 1999 bis 06/2002	0,35*	0,211 - 0,489

Tabelle 25: Vergleich mit der AOK Schleswig-Holstein; relatives Risiko für LKK Niedersachsen, Männer

6 Diskussion

6.1 Daten der landwirtschaftlichen Krankenkassen (LKK) in Schleswig-Holstein und Niedersachsen

Die in dieser Studie ermittelten direkt standardisierten Inzidenzraten und relativen Risiken bei den Versicherten der LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen für den Zeitraum von 1993 bis 1999 lassen zunächst eine Interpretation dahingehend zu, dass eine signifikante Assoziation zwischen M. Hodgkin und Beschäftigung in der Landwirtschaft in diesen beiden Bundesländern bestehen könnte.

In der Landwirtschaft tätige Frauen und Männer in Schleswig-Holstein und Niedersachsen weisen entsprechend der verwendeten Daten gegenüber den Vergleichspopulationen in Schleswig-Holstein, im Saarland, im Regierungsbezirk Münster und in der gesamten Bundesrepublik ein erhöhtes relatives Risiko auf, an M. Hodgkin zu erkranken.

Für das Land Niedersachsen ist die Erhöhung des relativen Risikos für den o.g. Zeitraum bei Frauen und Männern durchweg statistisch signifikant ($p < 0,05$). Für das Land Schleswig-Holstein war die Erhöhung des relativen Risikos lediglich bei Männern im Vergleich mit den Zahlen der Krebsregister von Schleswig-Holstein und dem Saarland statistisch signifikant ($p < 0,05$). Frauen in der Landwirtschaft zeigen in Schleswig-Holstein kein signifikant erhöhtes Risiko, an M. Hodgkin zu erkranken.

Die internationale Literatur bestätigt diese Tendenz in zwei umfangreichen Meta-Analysen der Jahre 1992 und 1999, in denen epidemiologische Studien über M. Hodgkin bei Landwirten zusammenfassend ausgewertet wurden.

Blair et al. berichteten im Jahre 1992 über ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für M. Hodgkin bei Landwirten (odds ratio: 1,16; 95 %-KI: 1,03 – 1,29).

Khuder et al. kamen in ihrer 1999 durchgeführten Meta-Analyse zu ähnlichen Ergebnissen. Das relative Risiko betrug demnach unter Landwirten für Männer 1,25 (signifikant mit 95 %-KI 1,11 – 1,42) und für Frauen 1,08 (nicht signifikant mit 95 %-KI 0,91 – 1,29). Die Autoren berücksichtigten dabei insgesamt 30 zwischen 1981 und 1998 veröffentlichte Studien zum Thema der Häufigkeit der Hodgkin-Krankheit bei Landwirten mit insgesamt 1225 registrierten Fällen. Betrachtet man hierbei jedoch nur die 7 berücksichtigten Kohortenstudien (dieser Studientyp liegt auch dieser Studie zugrunde) mit insgesamt 335 Inzidenzfällen, so finden diese Autoren keine signifikante Erhöhung des relativen Risikos.

Keine der von Blair et al. und Khuder et al. berücksichtigten Studien klärt hierbei die Frage, ob und in welchem Maße chemische und/oder biologische Faktoren für die beobachteten gesteigerten relativen Risiken für M. Hodgkin bei Landwirten verantwortlich zu machen sind.

Ausgehend von den Ergebnissen, die durch die Datenbanken der LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen gewonnen wurden, und denen der Autoren Blair et al. (1992) und Khuder et al. (1999), ist zunächst die in dieser Studie in Kapitel 3.5. formulierte Haupthypothese zu halten, dass die verwendeten Krankenkassendaten Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von M. Hodgkin bei Landwirten in Schleswig-Holstein und Niedersachsen geben.

In der Folge soll Umstände diskutiert werden, die die Haupthypothese verifizieren bzw. diese entkräften.

Es stellt sich zunächst die Frage nach der Verwendbarkeit von Krankenkassendaten im Rahmen basisepidemiologischer Untersuchungen. Die Verwendbarkeit der Daten wird als Voraussetzung dafür betrachtet, Aussagen und Vergleiche über Erkrankungshäufigkeiten und relative Risiken treffen zu können.

Im Vorwege konnten keine nennenswerten Arbeiten oder Veröffentlichungen gefunden werden, die der Frage, ob Krankenkassendaten im Rahmen basisepidemiologischer Untersuchungen verwendet werden können, im Rahmen einer Studie nachgegangen sind.

Kommen wie in der hier vorgelegten Arbeit Krankenkassendaten bei epidemiologischen Betrachtungen zur Anwendung, so muss man einige mögliche Fehlerquellen diskutieren, die dieses Vorgehen birgt.

Die Datenbank einer Krankenkasse ist primär nicht dafür ausgelegt, als Basis für epidemiologische Untersuchungen zu dienen. Zwar können Doppelerfassungen von Patienten mit definierten Diagnosen durch die Berücksichtigung der eindeutigen Versichertennummer vermieden werden. Gerade beim M. Hodgkin stellen sich hier jedoch konkrete Probleme.

1. Durch den bekannten langen Krankheits- und Behandlungsverlauf (70 % 5-Jahres-Überlebensrate) wurden wahrscheinlich auch Patienten in der Statistik registriert, die nicht in dem betrachteten Zeitraum von 1993 bis 1999 neu an M. Hodgkin erkrankten, sondern die im Rahmen der langjährigen Therapie und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen stationär aufgenommen wurden, und bei denen der Zeitpunkt der Erstdiagnose vor 1993 liegt.
2. Die Diagnose M. Hodgkin wird histologisch gestellt und bringt die Gefahr mit sich, dass Erkrankungen fälschlicherweise als M. Hodgkin klassifiziert und verschlüsselt

werden, obwohl es sich in Wahrheit um eine andere Erkrankung handelt, z.B. ein Non-Hodgkin-Lymphom (Wiklund und Dich 1994).

3. Patienten mit einer Rezidivkrankung könnten in die Statistik aufgenommen worden sein.

Um den Einfluss dieser oder eventuell weiterer nicht erkennbarer Fehlerquellen auf die Verwendbarkeit von Krankenkassendaten abschätzen zu können, wurden die stationären Behandlungsfälle der allgemeinen Ortskrankenkasse Schleswig-Holstein für Versicherte mit M. Hodgkin in die Untersuchung mit einbezogen.

6.2 Daten der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Schleswig-Holstein

Zum Ende des Jahres 1998 waren in der AOK Schleswig-Holstein insgesamt 561 100 Personen aus allen Altersgruppen, Berufszweigen und sozialen Schichten versichert. Das entspricht ca. 20 % der Gesamtbevölkerung in diesem Bundesland zum gleichen Zeitpunkt (Statistisches Landesamt Schleswig-Holstein, Kiel, 2001). Die Summe der Versicherten wird somit als strukturelles Abbild der Gesamtpopulation Schleswig-Holsteins betrachtet. Somit sollen die AOK-Daten im Sinne einer Standardpopulation als Vergleichsbasis zu der Erkrankungshäufigkeit von M. Hodgkin bei Landwirten verwendet werden. Es wird im Vorwege erwartet, dass sich die Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Versicherten der AOK Schleswig-Holstein nicht signifikant von den entsprechenden Zahlen der Krebsregister in Deutschland, vornehmlich des Krebsregisters Schleswig-Holsteins, unterscheiden.

Im Vergleich mit den Neuerkrankungsraten der AOK Schleswig-Holstein von 1993 bis Juni 2002 zeigt sich für weibliche und männliche Versicherte der Landwirtschaftlichen Krankenkassen in jedem Fall eine Verminderung des relativen Risikos, an M. Hodgkin zu erkranken. Diese war bei Männern signifikant ($p < 0,05$) für die Bundesländer Schleswig-Holstein und Niedersachsen.

In der Betrachtung der AOK-Daten für den Zeitraum von 1999 bis Juni 2002 fällt die Verminderung des relativen Risikos für landwirtschaftlich Beschäftigte in beiden Bundesländern besonders deutlich aus.

Umgekehrt besagen die errechneten direkt standardisierten Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Versicherten der AOK, dass hier für den Zeitraum von 1993 bis Juni 2002 beispielsweise im Vergleich mit den Daten des saarländischen Krebsregisters eine Erhöhung des relativen Risikos um den Faktor 4,25 bei Frauen und um den Faktor 5 bei Männern vorliegt. Isoliert für den Zeitraum von 1999 bis Juni 2002 steigt das relative Risiko der AOK-Versicherten,

verglichen mit der Bevölkerung des Saarlandes, nochmals auf nun jeweils 8,5 bei Frauen und Männern, statistisch signifikant für alle vier Werte. Es ist retrospektiv nicht zu erfassen, warum es in der Zeit von 1999 bis Juni 2002 zu dieser auffälligen Erhöhung der Inzidenzraten in der Behandlungsstatistik der AOK kommt.

Im Sinne der oben vorgenommenen Überlegungen, die Gesamtheit der Versicherten der AOK Schleswig-Holstein könne als Standardpopulation Verwendung finden, werden die Ergebnisse für diese Krankenkassenpopulation als wahrscheinlich überhöht eingeschätzt. Man kann davon ausgehen, dass sich eine Erhöhung der Inzidenzrate für M. Hodgkin bei den Versicherten der AOK Schleswig-Holstein im beschriebenen Ausmaß auch in der durch das Krebsregister Schleswig-Holstein erhobenen Hodgkin-Statistik für den beschriebenen Zeitraum nachvollziehen lassen müsste, denn die Anzahl der in der betreffenden Institution Versicherten entspricht ca. 20% der Gesamtbevölkerung des Bundeslandes. Eine solche Erhöhung der Inzidenzrate für die Lymphogranulomatose lässt sich aber in den Zahlen des Krebsregisters Schleswig-Holstein nicht beobachten. Die Erkrankungshäufigkeit bleibt in den Jahren 1998 – 2000 konstant.

Die beschriebene Ergebnis- und Bewertungslage lässt daher eine Interpretation dahingehend zu, dass die Datenbank der AOK Schleswig-Holstein für basisepidemiologische Untersuchung bezüglich der Erkrankung M. Hodgkin als unbrauchbar bewertet werden kann, sofern nicht im Vorfeld die beschriebenen möglichen Fehlerquellen überprüft und gegebenenfalls reduziert werden.

Im Hinblick auf die Gleichartigkeit der Erstellung der Datenbanken bei der AOK und der LKK wird nun die Annahme getroffen, dass die Daten der landwirtschaftlichen Krankenkassen in Schleswig-Holstein und Niedersachsen für epidemiologische Betrachtungen des M. Hodgkin ebenfalls unbrauchbar sind und für derartige Untersuchungen vorerst keine Verwendung finden können, ohne dass hier Maßnahmen zur Reduzierung von Falsch-Registrierungen vorgenommen werden.

Die in Kapitel 3.5. aufgestellte Nebenhypothese, dass Krankenkassendaten bei bestimmten Diagnosen für basisepidemiologische Untersuchungen zum aktuellen Zeitpunkt verwendet werden können, muss hiermit für die AOK Schleswig-Holstein und die LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen betreffend M. Hodgkin verworfen werden.

Diese Folgerung bedeutet, dass die Haupthypothese erneut aufzugreifen ist. Die Behauptung, die Daten der landwirtschaftlichen Krankenkassen in Schleswig-Holstein und in Niedersachsen gäben Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von M. Hodgkin bei Landwirten

in diesen beiden Bundesländern, wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der mangelnden Verwendbarkeit der Datensätze für basisepidemiologische Untersuchungen aufgegeben.

6.3 Daten der epidemiologischen Krebsregister

Sofern methodisch anwendbar, stellen die epidemiologischen Krebsregister der Bundesrepublik Deutschland eine verlässliche und meist valide Quelle für Vergleichsdaten bei epidemiologischen Untersuchungen dar. Doch auch hier müssen verschiedene Kriterien geprüft werden, bevor von einer hohen Verlässlichkeit der bereitgestellten Daten ausgegangen werden kann. Ein Beispiel hierfür ist die bereits in Kapitel 3.1.4. angesprochene Erfassungsquote, die laut Schön et al. (1995) für die jeweiligen Krebserkrankungen am besten über 90 % liegen soll.

Im Jahre 1999 wies das Krebsregister Schleswig-Holstein beispielsweise für M. Hodgkin eine Erfassungsquote von 46 % bei Frauen und 43 % bei Männern aus (Katalinic et al. 1999). Diese Tatsache könnte ein Grund dafür sein, dass das Krebsregister Schleswig-Holstein in jenem Jahr die im Bundesvergleich niedrigsten direkt standardisierten Inzidenzraten für M. Hodgkin angibt (Frauen: 1,3; Männer: 2,1).

Für das Jahr 1999 kann also auch hier nicht unbedingt von einer verlässlichen Datenlage ausgegangen werden.

6.4 Abschließende Beurteilung des Gesamtergebnisses

Die formulierte Haupthypothese, dass die Daten der landwirtschaftlichen Krankenkassen in Schleswig-Holstein und in Niedersachsen Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von M. Hodgkin bei Landwirten in diesen beiden Bundesländern geben, wird in der abschließenden Beurteilung der Ergebnisse verworfen.

Zwar weisen die Datenbanken der landwirtschaftlichen Krankenkassen, verglichen mit den direkt standardisierten Inzidenzraten des Krebsregisters Saarland und aller anderen Krebsregister, auf eine signifikante Assoziation zwischen Beschäftigung in der Landwirtschaft in Schleswig-Holstein und Niedersachsen und M. Hodgkin hin. Es bestehen derzeit jedoch erhebliche Zweifel an der Verwendbarkeit der Daten, auf denen die hier durchgeführte Untersuchung beruht.

Hierfür wird vor allem folgendes verantwortlich gemacht:

Die direkt standardisierten Inzidenzraten für M. Hodgkin bei sowohl weiblichen als auch männlichen Versicherten der AOK Schleswig-Holstein sind im Vergleich mit den Daten aus allen Krebsregistern der Bundesrepublik Deutschland derart hoch (Abb. 4 und 5), dass sie als unrealistisch eingeschätzt werden. Somit wird die in Kapitel 3.5. formulierte Nebenhypothese, Krankenkassendaten könnten bei bestimmten Diagnosen für basisepidemiologische Untersuchungen zum aktuellen Zeitpunkt verwendet werden, in Frage gestellt und verworfen. Unter den in Kapitel 4.2. bereits formulierten Voraussetzungen, dass die Verwendung der Daten der AOK als Vergleichsgruppe zu rechtfertigen war, ist aus jetziger Sicht davon auszugehen, dass es sich im Falle der AOK Schleswig-Holstein um einen für die Zwecke dieser Studie wahrscheinlich nicht verwendbaren Datensatz handelt.

Daher kann man zu dem Schluss kommen, dass Krankenkassendaten bei M. Hodgkin für basisepidemiologische Untersuchungen derzeit nicht verwendet werden können, ohne dass es zu einer Überprüfung der Verwendbarkeit dieser Datensätze kommt.

Das bedeutet, dass im Falle der landwirtschaftlichen Krankenkassen ebenfalls von einer für epidemiologische Betrachtungen unbrauchbaren Datenlage ausgegangen werden kann, da die allgemeine Ortskrankenkasse und die landwirtschaftlichen Krankenkassen einen ähnlichen oder gleichen Modus der Datenzusammenstellung verfolgen.

Eine Aussage über ein erhöhtes relatives Risikos für die Versicherten der LKK Schleswig-Holstein und Niedersachsen, an M. Hodgkin zu erkranken, kann deshalb aufgrund der in dieser Untersuchung verwendeten Daten nicht getroffen werden.

Die in Kapitel 6.1. diskutierten Fehlermöglichkeiten, im wesentlichen die Fehlkodierung eines Non-Hodgkin-Lymphoms als M. Hodgkin durch ärztliche Fehldiagnose und die durch den langen Krankheitsverlauf begünstigte Möglichkeit der Registrierung von vor dem Untersuchungszeitraum neuerkrankten Patienten, könnten hier einen gewichtigen negativen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Krankenkassendaten für epidemiologische Untersuchungen haben. Auch die Möglichkeit, dass Patienten mit Rezidiven fälschlicherweise in die Statistik der Krankenkassen mit eingeflossen sind, kann nicht ausgeschlossen werden.

Um die in der einschlägigen Literatur wiederholt beschriebene Erhöhung des relativen Risikos für Landwirte und deren Angehörige, an M. Hodgkin zu erkranken, auch in Schleswig-Holstein und Niedersachsen überprüfen zu können, bedarf es in der Zukunft veränderter Vorgehensweisen.

Basis einer durchzuführenden Untersuchung könnten weiterhin die Datenbanken der landwirtschaftlichen Krankenkassen sein. Sinnvoll erscheint aber in jedem Fall der Kontakt

mit dem einzelnen Patienten und dem jeweiligen behandelnden Arzt. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen sollte dieses Vorgehen, das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt, durch einen kalkulierbaren Arbeitsaufwand zu bewältigen sein. Dadurch könnten Diagnose und Diagnosedatum kontrolliert und validiert werden, was der Aussagekraft der zu beschreibenden Inzidenz für M. Hodgkin entscheidende Sicherheit geben könnte.

Zusätzlich bestünde so die Möglichkeit, gezielte Gefahren- und Expositionsanalysen am Arbeitsplatz der erkrankten Personen vorzunehmen. Man könnte weitere Erkenntnisse darüber bekommen, welche Faktoren für ein eventuell gehäuftes Auftreten von M. Hodgkin in der Landwirtschaft ätiologisch relevant sind.

7 Zusammenfassung

Da die internationale Literatur in der Vergangenheit wiederholt über ein erhöhtes relatives Risiko für Landwirte, an M. Hodgkin zu erkranken, berichtete, wurden über die Versichertendatenbanken der landwirtschaftlichen Krankenkassen Schleswig-Holstein und Niedersachsen die stationären Behandlungsfälle für M. Hodgkin bei Landwirten und deren Angehörigen vom 01.01.1993 bis zum 31.12.1999 retrospektiv untersucht. Über diese Krankenkassen sind die Landwirte Schleswig-Holsteins und Niedersachsens sowie deren Angehörige praktisch ausnahmslos versichert. Als Vergleichsdaten dienten die Inzidenzraten verschiedener Krebsregister Deutschlands (Saarland, Schleswig-Holstein, Münster, RKI) sowie die stationären Behandlungsfälle der Versicherten der AOK Schleswig-Holstein vom 01.01.1993 bis zum 30.06.2002. Über den Vergleich der jeweiligen direkt standardisierten Inzidenzraten für M. Hodgkin standen die Hypothesen zur Diskussion, dass die Daten der landwirtschaftlichen Krankenkassen in Schleswig-Holstein und in Niedersachsen Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von M. Hodgkin bei Landwirten geben, und dass Krankenkassendaten bei bestimmten Diagnosen für basisepidemiologische Untersuchungen verwendet werden können und hierbei häufiger berücksichtigt werden sollten.

Die Untersuchung zeigte eine signifikante Erhöhung des RR bei männlichen Landwirten in Schleswig-Holstein gegenüber den Daten der KR Schleswig-Holstein und Saarland (2,95, bzw. 2,70) sowie eine signifikante Erhöhung des RR bei männlichen und weiblichen Landwirten in Niedersachsen gegenüber den Daten der KR Schleswig-Holstein, Saarland, Münster und RKI (2,14 – 3,95).

Im Vergleich mit den Daten der AOK Schleswig-Holstein ergab sich jedoch ausnahmslos eine Verminderung des RR für männliche und weibliche Landwirte in Schleswig-Holstein und Niedersachsen, an M. Hodgkin zu erkranken (0,32 – 0,92; überwiegend signifikant).

Der Vergleich mit den Daten der AOK Schleswig-Holstein sowie die in der AOK beobachteten sehr hohen direkt standardisierten Inzidenzraten (6,81 – 19,51) lassen nur die Schlussfolgerung zu, dass es sich bei der Datenbank der AOK und somit auch bei denen der anderen Krankenkassen um nicht valide Quellen handeln muss.

Somit ist ein erhöhtes relatives Risiko für Landwirte in Schleswig-Holstein und in Niedersachsen, an M. Hodgkin zu erkranken, nicht nachweisbar. Krankenkassendaten sind prinzipiell für basisepidemiologische Untersuchungen verwendbar. In der Zukunft muss hier jedoch eine Validierung der Daten durch den Kontakt mit dem einzelnen Patienten und dem behandelnden Arzt erfolgen, zusätzlich empfehlen sich Gefahrstoffanalysen an den jeweiligen Arbeitsplätzen, um weitere Erkenntnisse bezüglich der Ätiologie des M. Hodgkin zu erlangen.

8 Literaturverzeichnis

1. **Abramson JH, Pridan H, Sacks MI, Avitzour M, Peritz E.** A case-control study of Hodgkin's disease in Israel. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 307-314
2. **Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybaker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond AE, Blair A.** The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 362-369
3. **Amadori D, Nanni O, Falcini F, Saragoni A, Tison V, Callea A, Scarpi E, Ricci M, Riva N, Buiatti E.** Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on job titles. *Occup Environ Med* 1995; 52: 374-379
4. **Balarajan R.** Malignant lymphomas in agricultural and forestry workers in England and Wales. *Public Health* 1988; 102: 585-592
5. **Band PR, Le ND, Fang R, Threlfall WJ, Astrakianakis G, Anderson JT, Keefe A, Krewski D.** Cohort mortality study of pulp and paper mill workers in British Columbia, Canada. *Am J Epidemiol* 1997; 2: 186-194
6. **Batzler WU, Baumgardt-Elms C, Eisinger B, Lehnert M, Schön D, Schüz J, Stegmaier C.** Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. 3. aktualisierte Ausgabe, Eigenverlag, Saarbrücken 2002
7. **Blair A, Zahm SH.** Cancer among farmers. *Occup Med* 1991; 6: 335-354
8. **Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heinemann EF, Fraumeni JF.** Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 209-215
9. **Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF.** Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and life style factors (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 311-319
10. **Davis DL, Blair A, Hoel DG.** Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. *Environ Health Perspect* 1993; 100: 39-44
11. **Donham KJ, Burmeister LF, Van Lier SF, Greiner TC.** Relationship of bovine leukemia virus prevalence in dairy herds and density of dairy cattle to human lymphocytic leukemia. *Am J Vet Res* 1987; 48: 235-238
12. **Fonte R, Grigis L, Grigis P, Franco G.** Chemicals and Hodgkin's disease, a case-control study. *Lancet* 1982; 2: 50

13. **Franceschi S, Serraino D, La Vecchia C, Bidoli E, Tivelli U.** Occupation and risk of Hodgkin's disease in north-east Italy. *Int J Cancer* 1991; 48: 831-835
14. **Franceschi S, Barbone F, Bidoli E, Guarneri S, Serraino D, Talamini R, La Vecchia C.** Cancer risk in farmers: results from a multi-site case-control study in north-eastern Italy. *Int J Cancer* 1993; 53: 740-745
15. **Franceschi S, Bidoli E, La Vecchia C.** Pregnancy and Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1994; 58: 465-466
16. **Fritschi L, Siemiatycki J.** Lymphoma, myeloma and occupation: result of a case-control study. *Int J Cancer* 1996; 67: 498-503
17. **Giles GG, Lickiss JN, Baikie MJ.** Myeloproliferative and lymphoproliferative disorders in Tasmania, 1972-1980; occupational and family aspects. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 1233-1240
18. **Grufferman S, Delzell E.** Epidemiology of Hodgkin's disease; *Epidemiol Rev* 1984; 6: 76-106
19. **Gunnarsdottir H, Rafnsson V.** Cancer incidence among Icelandic farmers 1977-1987. *Scand J Soc Med* 1991; 19: 170-173
20. **Hardell I, Eriksson M, Lenner P, Lundgren E.** Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 1981; 43: 169-176
21. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1997; 70: 1-492
22. **Katalinic A, Holzmann M, Bartel C, Raspe H.** Krebs in Schleswig-Holstein, Band 1, Inzidenz und Mortalität im Jahr 1999, Institut für Krebs epidemiologie e.V., Eigenverlag, Lübeck 2001
23. **Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA, Tano BD.** Meta-analysis of Hodgkin's disease among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 436-441
24. **Klein R, Mullges W, Bendszus M, Woydt M, Kreipe H, Roggendorf W .** Primary intracerebral Hodgkin's disease: report of a case with Epstein-Barr virus association and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 477-481
25. **Krebserkrankungen im Regierungsbezirk Münster, Band 1: Bericht für die Jahre 1991 - 1995, Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster (Hrsg.), Münster, 1999**

26. **Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS.** Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: 14-26.
27. **La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B Franceschi S.** Occupation and lymphoid neoplasms. *Br J Cancer* 1989; 60: 385-388
28. **Linnet MS, Malker HS, McLaughlin JK, Weiner JA, Blot WJ, Ericsson JL, Fraumeni JF Jr.** Non-Hodgkin's lymphoma and occupation in Sweden: a registry based analysis. *Br J Ind Med* 1993; 50: 79-84
29. **McCunney RJ.** Hodgkin's disease, work, and the environment. A review. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 36-46
30. **Ministerium für Frauen, Arbeit, Gesundheit und Soziales, Saarland.** Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland 1996 und 1997. Jahresbericht des Saarländischen Krebsregisters, Eigenverlag, Saarbrücken 2000
31. **Ministerium für Frauen, Arbeit, Gesundheit und Soziales, Saarland.** Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland 1998 und 1999. Jahresbericht des Saarländischen Krebsregisters, Eigenverlag, Saarbrücken 2002
32. **Persson B, Dahlander A, Fredriksson M, Brage HN, Ohlson CG, Axelson O.** Malignant lymphomas and occupational exposures. *Br J Ind Med* 1989; 46: 516-520
33. **Petersen G, Milham S.** Hodgkin's disease mortality and occupational exposure to wood. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 957-958
34. **Pukkala E, Notkola V.** Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 25-33
35. **Rohde M, Wietek F, Wellmann I.** Benutzerdokumentation CARESS, Technischer Bericht. OFFIS, Oldenburg, 1999
36. **Romagnani S, Ferrini PLS, Ricci M.** The immune system derangement in Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1985; 22: 41-55
37. **Ronco G, Costa G, Lynge E.** Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br J Ind Med* 1992; 49: 220-225
38. **Schön D, Bertz J, Hoffmeister H.** Bevölkerungsbezogene Krebsregister in der Bundesrepublik Deutschland, Bd. 3. RKI-Schrift. Medizin Verlag München, 1995
39. **Spinelli JJ, Gallagher RP, Band PR, Threlfall WJ, Raynor D, Schellekens H.** Occupational associations among British Columbia male cancer patients. *Can J Public Health* 1990; 81: 254-258

40. **Statistisches Landesamt Saarland.** Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland 1993. Jahresbericht des Saarländischen Krebsregisters. Sonderheft Nr. 186, Eigenverlag, Saarbrücken 1996
41. **Statistisches Landesamt Saarland.** Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland 1994 und 1995. Jahresbericht des Saarländischen Krebsregisters. Sonderheft Nr. 191, Eigenverlag, Saarbrücken 1998
42. **Statistisches Landesamt Schleswig-Holstein.** Statistisches Jahrbuch Schleswig-Holstein, Eigenverlag, Kiel 2001
43. **Stein H, Hummel M.** Hodgkin's disease: biology and origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Treat Rev* 1999 ; 25: 161-168
44. **Swaen GM, Slangen JM, Ott MG, Kusters E, Van Den Langenberg G, Arends JW, Zober A.** Investigation of a cluster of ten cases of Hodgkin's disease in an occupational setting. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 224-228
45. **Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, Cantor KP, Blair A.** Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 509-517
46. **Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J.** Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989; 320(8): 502-506
47. **Wiklund K, Dich J.** Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 449-457
48. **Woods JS, Polissar L, Severson RK, Heusler LS, Kulander BG.** Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 899-910
49. **Zahm SH, Weisenburger DD, Saal RC, Vaught JB, Babbit PA, Blair A.** The role of agricultural pesticide use in the development of non-Hodgkin's lymphoma in women. *Arch Environ Health* 1993; 48: 353-358
50. **Zheng T, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Zhang Y, Blair A.** Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med* 2001; 43: 641-649

9 Anhang

9.1 Stadieneinteilung des M. Hodgkin nach der Ann-Arbor-Klassifikation

<i>Stadien</i>	<i>Definition</i>
I	Nodaler Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I N) oder Vorliegen eines einzelnen, lokalisierten extranodalen Herdes (I E)
II	Nodaler Befall (II N) und/oder lokalisierte extranodale Herde (II E) in ≥ 2 Regionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Nodaler Befall (III N) und/oder lokalisierte extranodale Herde (III E) auf beiden Seiten des Zwerchfells III(1) Infradiaphragmaler Befall nur oberhalb des Truncus coeliacus (Milzhilus, zöliakale und/oder portale Lymphknoten) III(2) Infradiaphragmaler Befall auch Unterhalb des Truncus coeliacus (paraaortale, iliakale, mesenteriale und/oder inguinale Lymphknoten)
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall
<i>A/B</i>	<i>Allgemeinsymptome</i>
A	keine Allgemeinsymptome
B	Allgemeinsymptome (Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß, Gewichtsverlust $> 10\%$ des Ausgangsgewichts innerhalb von 6 Monaten)
<i>CS/PS</i>	<i>Diagnosesicherheit</i>
CS	nur klinische Stadieneinteilung (ohne Laparotomie)
PS	pathologische Stadieneinteilung nach invasiver Diagnostik
<i>Symbole</i>	<i>Befallsmuster</i>
D	Haut
E	Extranodaler Befall
H	Leber
L	Lunge
M	Knochenmark
N	Nodaler Befall
O	Skelett
P	Pleura
S	Milz

Tabelle 26: Ann-Arbor-Klassifikation, M. Hodgkin

Eine Sonderform ist das sog. Bulky Disease, bei computertomographischer Messung definiert als massiver Befall eines Lymphknotens mit ≥ 5 cm Durchmesser oder Vorliegen eines Konglomerattumors mit ≥ 5 cm Ausdehnung in einer Achse.

9.2 Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Frauen

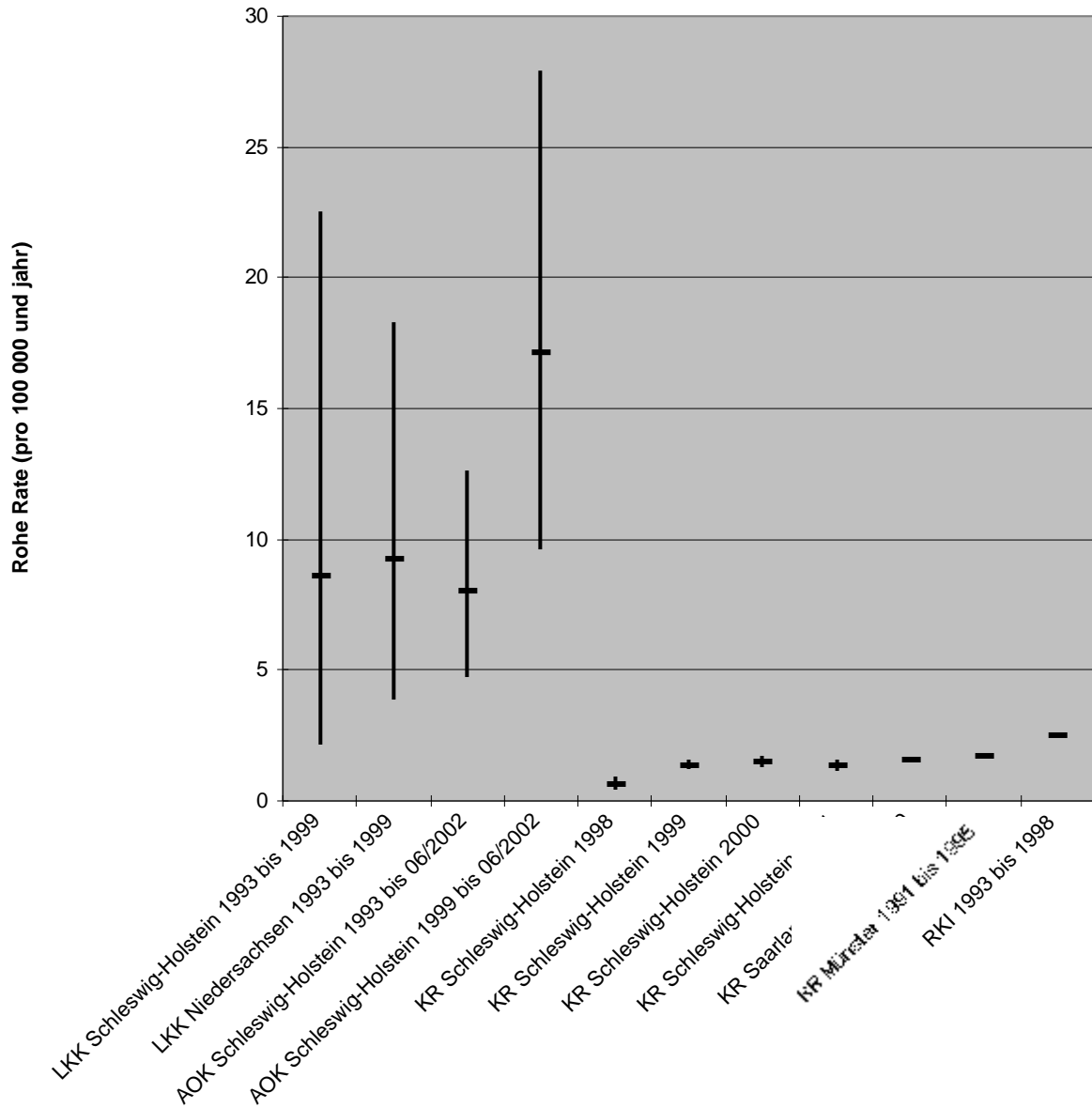


Abbildung 6: Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Frauen bei Berücksichtigung unterschiedlicher Datenquellen

Angegeben ist jeweils die Inzidenzrate und (soweit aus den vergänglichen Daten zu berechnen) das 95%-Konfidenzintervall

9.3 Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Männern

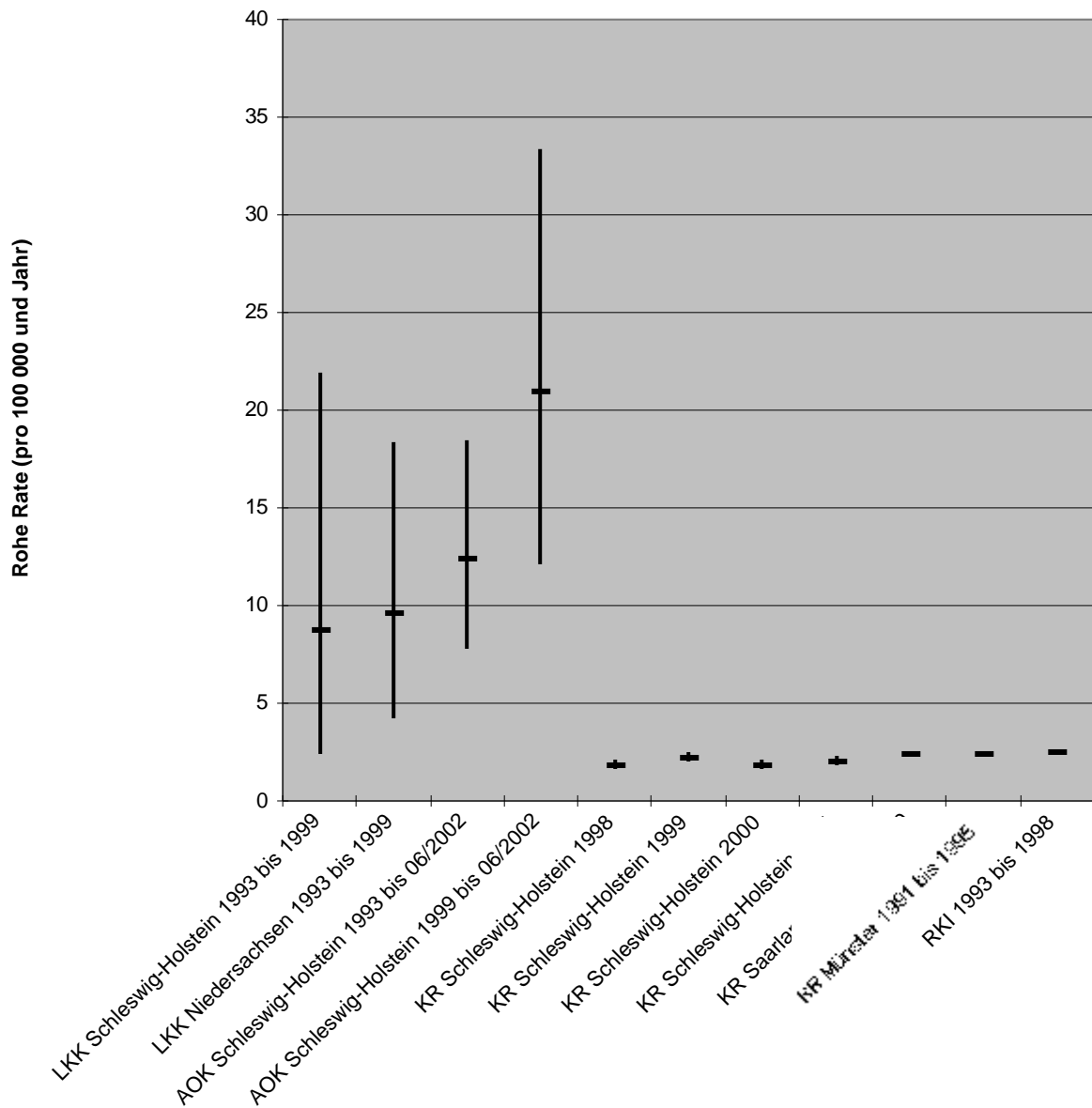


Abbildung 7: Rohe Inzidenzraten für M. Hodgkin bei Männern bei Berücksichtigung unterschiedlicher Datenquellen

Angegeben ist jeweils die Inzidenzrate und (soweit aus den vergänglichen Daten zu berechnen) das 95%-Konfidenzintervall

10 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. R. Kessel, Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin der Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas und die stets wohlwollende Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. S. Weiler vom Institut für Arbeitsmedizin der Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, der mir durch seine Betreuung und Hilfe während der Anfertigung der Dissertation oft zur Seite stand.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. med. A. Katalinic, Leiter der Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein, für seinen Rat bei der statistischen Erhebung der Daten danken. Ich danke auch Herrn Dr. med. M. Hilbert und Herrn Dr. med. T. Nauert, den staatlichen Gewerbeärzten des Landes Schleswig-Holstein, für die Hilfestellung bei der Datengewinnung, sowie den Vertretern der Krankenkassen, die aus datenschutzrechtlichen Erwägungen nicht namentlich erwähnt werden wollten.

Lieben Dank sage ich meiner Familie und meinen Freunden.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Tim Wrede,

geboren in Walsrode

27.10.1975

ledig

Schulbildung

Grundschule und Gymnasium in Winsen/Luhe

1982 bis 1995

Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

16.05.1995

Zivildienst

DRK-Rettungsdienst im Landkreis Harburg

1995 bis 1996

mit Ausbildung zum Rettungssanitäter

Hochschulbildung

Studium der Humanmedizin

10/1996 bis 05/2003

an der Medizinischen Universität zu Lübeck

Physikum

17.09.1998

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

31.08.1999

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

19.03.2002

Praktisches Jahr

15.04.2002 bis 23.03.2003

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

26.05.2003

Dissertation

Institut für Arbeitsmedizin, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Kessel,

seit 08/2002

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Beruflicher Werdegang

Abteilung für Allgemein- und Visceralchirurgie,

08/2003 bis 01/2004

Dr. med. E. Kleimann, St. Franziskus Hospital Köln-Ehrenfeld

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,

02/2004 bis 08/2004

Prof. Dr. med. E. Stennert, Klinikum der Universität Köln

Abteilung für hals-Nasen-Ohrenheilkunde,

seit 09/2004

Dr. med. H. H. Migdal, Kreiskrankenhaus Gummersbach