Epi.Consult GmbH Prof. Dr. med. Eberhard Greiser

Süddeutsche Nasenkrebs-Studie
Abschlußbericht

Bremen, Februar 2007

Diese Fall-Kontroll-Studie wurde im Rahmen eines Gutachtenauftrages an Prof. Dr. Eberhard Greiser finanziert durch die Pöschl Tabak GmbH & Co KG, Geisenhausen.

Die Durchführung des Gutachtens erfolgte unter der Projektleitung von Prof. Greiser durch die Arbeitsgruppe Feldforschung der Abteilung epidemiologische Methoden und Ursachenforschung (Leiter: Prof. Dr. Wolfgang Ahrens) des Bremer Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) sowie durch die Epi.Consult GmbH, Bremen.

	Inhaltsverzeichnis	3
	Verzeichnis der Tabellen	5
	Verzeichnis der Abbildungen	7
	Zusammenfassung	**8**
I.	**Einleitung**	**10**
II.	**Material und Methoden**	**11**
II.1.	Stichprobenumfang	11
II.2..	Studienregion	11
II.3.	Selektion von Patienten und Kontrollpersonen	
II.4.	Ethische Probleme	12
II.5.	Vorgehen im Feld	12
II.5.A.	Pilotstudie	12
II.5.B.	Felderschließung	13
II.5.C.	Rekrutierung der Patienten	13
II.6.	Erhebungsinstrumente	14
II.7.	Interviews	16
II.7.A.	Ermittlung von Telefonnummern	16
II.7.B.	Probandenanschreiben	16
II.7.C.	Durchführung der Interviews und Qualitätssicherung der Interviews.	17
II.8.	Kodierungen	17
II.8.A.	Kodierung von Branchen und Berufsangaben	17
II.8.B.	Kodierung von Erkrankungen	17
II.8.C.	Klassifikation von der pathologisch-histologischen Befunde	17
II.9.	Statistische Auswertungen	18
III.	**Ergebnisse**	**21**
III.1.	Response	21
III.2.	Deskription der Studienpopulation	21
III.3.	Schnupftabak als Risikofaktor	23
III.4.	Rauchen als Risikofaktor	31
III.5.	Asbest als Risikofaktor	34

III.6.	Lösungsmittel als Risikofaktoren	38
III.7.	Exposition gegenüber Hartholzstaub als Risikofaktor	39
III.8.	Nasensprays, Nasentropfen und Nasenspülungen als Risikofaktoren	40
III.9.	Ernährungsverhalten als modifizierende Faktoren	41
III.10.	Risiken durch berufliche Tätigkeiten	42
III.11.	Analysen ohne erhöhte Erkrankungsrisiken	44
IV.	**Explorative Analysen nach Lokalisation und histologischen Befund**	**45**
IV.1.	Lokalisation Nasenhaupthöhle	45
IV.2 .	Lokalisation Nasennebenhöhlen	46
IV.3 .	Lokalisation Nasopharynx	46
IV.4 .	Histologische Klassifikation Plattenepithel-Carcinom	47
IV.5 .	Histologische Klassifkation Adeno-Carcinom	47
IV.6 .	Histologische Klassifikation Schmincke-Regaud-Maligome	48
IV.7.	Histologische Klassifikation undifferenzierte Carcinome	48
V.	**Diskussion**	**66**
VI.	**Literatur**	**78**
VII.	**Anhänge**	**83**
VII.1.	Wissenschaftlicher Beirat	83
VII.2 .	Beteiligte Tumorregister und Kliniken	84
VII.3 .	Beteiligte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler	86
VII.4 .	Tabellenanhang	87
VII.4.A.1.	Prävalenz relevanter Risikofaktoren	87
VII.4.A.2.	Zeitliche Quantifizierung der Exposition gegenüber relevanten Risikofaktoren	88
VII.4.A.3.	Prävalenz des am längsten ausgeübten Berufs	89
VII.6.	Erhebungsfragebögen Basisfragebogen unter 35 Jahre Fragebogen Angehörige unter 35 Jahre Zusatzfragebogen Forstwirtschaft Zusatzfragebogen Holzbearbeitung Zusatzfragebogen Landwirtschaft Zusatzfragebogen Metallbearbeitung	92

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1.	Altersverteilung nach Fall-Status	21
Tabelle 2.	Verteilung von Fällen und Kontrolle nach Gemeindegrössen-Klasse	22
Tabelle 3.	Schulbildung nach Fall-Status	22
Tabelle 4.	Lokalisation der Malignome	23
Tabelle 5.	Histologische Klassifikation	23
Tabelle 6.	Schnupftabak als Risikofaktor	26
Tabelle 7.	Risiko durch Schnupftabak bei Rauchern	28
Tabelle 8.	Risiko durch Schnupftabak bei Nie-Rauchern	29
Tabelle 9.	Rauchen als Risikofaktor	32
Tabelle 10.	Einfluss des Zeitraum seit Rauchstop auf das Risiko durch Rauchen	33
Tabelle 11.	Risiko durch Asbest-Exposition	36
Tabelle 12.	Risiken durch Asbest-Exposition (beschränkt auf Raucher bei Fällen und Kontrollen)	37
Tabelle 13.	Risiko durch Exposition gegenüber Lösungsmitteln	38
Tabelle 14.	Hartholz-Staub als Risikofaktor	39
Tabelle 15.	Nasenspülungen/Nasensprays als Risikofaktor	40
Tabelle 16.	Einfluss von Ernährungsgewohnheiten auf das Erkrankungsrisiko	41
Tabelle 17.	Erkrankungsrisiko nach Berufsgruppen	42
Tabelle 18.1.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasenhaupthöhle nach Quantilen	49
Tabelle 18.2.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasenhaupthöhle	50
Tabelle 18.3.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasenhaupthöhle (Fälle und Kontrollen beschränkt auf Raucher)	50

Tabelle 19.1.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasennebenhöhlen nach Quantilen	51
Tabelle 19.2.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasennebenhöhlen	52
Tabelle 19.3.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasennebenhöhlen (Fälle und Kontrollen beschränkt auf Raucher)	52
Tabelle 19.4.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasennebenhöhlen (Fälle und Kontrollen beschränkt auf Nie-Raucher)	53
Tabelle 20.1.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasopharynx nach Quantilen	54
Tabelle 20.2.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasopharynx	55
Tabelle 20.3.	Risikofaktoren für die Lokalisation Nasopharynx (Fälle und Kontrollen auf Raucher beschränkt)	55
Tabelle 21.1.	Risikofaktoren für die Histologie Plattenepithel-Carcinome nach Quantilen	56
Tabelle 21.2.	Risikofaktoren für die Histologie Plattenepithel-Carcinom	57
Tabelle 21.3.	Risikofaktoren für die Histologie Plattenepithel-Carcinom (beschränkt auf Nie-Raucher bei Fällen und Kontrollen	57
Tabelle 21.4.	Risikofaktoren für die Histologie Plattenepithel-Carcinom. (beschränkt auf Raucher bei Fällen und Kontrollen)	58
Tabelle 22.1.	Risikofaktoren für die Histologie Adeno-Carcinome nach Quantilen	59
Tabelle 22.2.	Risikofaktoren für die Histologie Adeno- Carcinome	60
Tabelle 22.3.	Risikofaktoren für die Histologie Adeno-Carcinome (Fälle und Kontrollen auf Nie-Raucher beschränkt)	60
Tabelle 22.4.	Risikofaktoren für die Histologie Adeno-Carcinome (Fälle und Kontrollen auf Raucher beschränkt)	61
Tabelle 23.1.	Risikofaktoren für die Histologie Schmincke-Regaud-Malignome nach Quantilen	62
Tabelle 23.2.	Risikofaktoren für die Histologie Schmincke-Regaud-Malignome	63
Tabelle 24.1.	Risikofaktoren für die Histologie der undifferenzierten Carcinome.nach Quantilen	64
Tabelle 24.2.	Risikofaktoren für die Histologie der undifferenzierten Carcinome	65

Tabelle 25. Fall-Kontroll-Studien zu Risikofaktoren für Malignome der Nasenhaupthöhle, der Nasennebenhöhlen und des Nasenrachens 1981-2001 (Literatur-Recherche Juni 2006) 67

Tabelle 26. Rauchen als Risikofaktor – Fall-Kontroll-Studien 1981 – 2006 71

Tabelle 27. Holz-Exposition als Risikofaktor - Fall-Kontroll-Studien 1981-2006 72

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1. Lebenszeit-Prävalenz des Schnupftabak-Gebrauchs 24

Abbildung 2. Durchschnittliches Alter bei Beginn des Tabak-Schnupfens 25

Abbildung 3. Durchschnittliche Anzahl von Schnupftabak-Dosenjahren (1 Dose pro Woche) 26

Abbildung 4. Lebenszeit-Prävalenz des Schnupftabak-Gebrauchs nach Rauchstatus 27

Abbildung 5. Durchschnittliches Alter bei Beginn des Tabak-Schnupfens nach Rauchstatus 27

Abbildung 6. Durchschnittliche Anzahl von Schnupftabak-Packungsjahren (1 Dose pro Woche) nach Raucherstatus 30

Abbildung 7. Prävalenz des Rauchens 31

Abbildung 8. Durchschnittliche Anzahl von Packungsjahren bei Rauchern 31

Abbildung 9. Exposition gegenüber Asbest (jemals täglich oder mehrmals pro Woche) 34

Abbildung 10. Durchschnittliche Expositionsdauer bei Asbest-Exponierten 35

Zusammenfassung

1. Die Süddeutsche Nasenkrebsstudie wurde initiiert, um mögliche carcinogene Effekte des Gebrauchs von Schnupftabak zu verifizieren.
2. Sie wurde als bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie in den Bundesländern Bayern und Baden-Württemberg durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten stützte sich in Bayern weitgehend auf Tumorregister, in Baden-Württemberg auf alle relevanten Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten.
3. Alle Patienten, deren Erkrankung an einem Tumor der Nasenhöhle, der Nasennebenhöhlen oder des Nasopharynx zwischen dem 1.1.1990 und dem 31.12.2003 diagnostiziert worden war, und die zum Zeitpunkt des Interviews das 75. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, erfüllten die Einschlusskriterien.
4. Das primäre Ziel, zu jedem Fall drei Vergleichspersonen zu interviewen, wurde fallen gelassen, nachdem sich im Laufe der Studie herausstellte, dass die angestrebte Anzahl von 700 Fällen nicht erreichbar war. Es wurden insgesamt 427 Fälle und 2.401 Kontrollen in die Studie einbezogen, bei Gruppenmatching nach Geburtsjahr und Gemeindegrößenklasse.
5. Die Interviews wurden in der Regel als Telefoninterviews durchgeführt. Patienten, die aufgrund durchgeführter Therapie zu einem Telefoninterview nicht in der Lage waren, erhielten den Fragebogen zum Selbstausfüllen. Bei verstorbenen Patienten wurden Interviews mit Angehörigen ersten Grades angestrebt. Die Responserate betrug 55% bei Fällen und 62% bei Kontrollen.
6. Der Fragebogen umfasste u.a. eine lebenslange Berufsanamnese, Fragen nach spezifischen Expositionen, dem Rauchverhalten, dem Gebrauch von Schnupftabak und nach dem Ernährungsverhalten. Bei einigen Berufsgruppen wurden zusätzliche Fragebögen zur Erhebung spezieller beruflicher Belastungen angewendet.
7. Die Analysen wurden für alle Tumorlokalisationen gemeinsam durchgeführt, sowie als explorative Analyse für die drei Lokalisationen und für 4 histologische Klassifikationen getrennt und mit jeweiliger Nutzung sämtlicher Kontrollen. Die Analyse erfolgte mittels konditionaler logistischer Regression. Zum Teil erfolgten zusätzliche Analysen stratifiziert nach Rauchstatus.
8. Der Gebrauch von Schnupftabak führt lediglich bei Rauchern zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko (Odds Ratio 1.02 pro Jahr des Gebrauchs von 1 Packung Schnupftabak pro Woche). Bei Nie-Rauchern ist keine Erhöhung des Erkrankungsrisikos nachzuweisen. Dieser Befund gilt auch für sämtliche Lokalisationen, sowie für die histologi-

schen Klassifikationen, bei denen eine Stratifikation nach Rauchstatus möglich war (Plattenepithel-Carcinome, Adeno-Carcinome).

9. Rauchen war in jeder Form der Analyse ein konsistenter Risikofaktor. Jemals geraucht zu haben, führte zu einer Odds Ratio OR) von 1.54 (95% CI 1.19-2.00). Pro Packungsjahr stieg das Erkrankungsrisiko um 5.8% (95% CI 4.7-6.9%). Mit der Dauer der Rauch-Abstinenz fiel das Erkrankungsrisiko, um nach 28 und mehr Jahren auf 35.6% des Risikos von aktuellen Rauchern gefallen zu sein (95% CI 20.8-60.7%).
10. Die Exposition gegenüber Asbest führte ausschließlich bei Rauchern zu erhöhten Erkrankungsrisiken. Die stärksten Risiko-Erhöhungen fanden sich bei der Gruppe der undifferenzierten Carcinome, bei denen pro Jahr der Asbest-Exposition zu ein Risiko-Anstieg um 9.6% (95% CI 3.3-16.2%) zu verzeichnen war.
11. Hartholzstaub führt zu einem starken Risiko-Anstieg: Jemals exponiert OR 2.35 (95% CI 1.41-3.92). Pro Jahr der Exposition (täglich oder mehrmals wöchentlich) stieg das Risiko um 3.8% (95% CI 1.9-5.6%).
12. Weitere relevante Risikofaktoren waren die Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln: jemals exponiert OR 1.56 (95% CI 1.19-2.06), Risiko-Anstieg der Jahr der Exposition 1.7% (95% CI 0.5-2.8%) und die Anwendung von Insektiziden im Haushalt: jemals angewendet OR 1.80 (95% CI 1.30-2.48).
13. Die Analyse der Erkrankungsrisiken für den am längsten ausgeübten Beruf zeigte erhöhte Odds Ratios für Berufe Holzbearbeitung und Holzverarbeitung (OR 2.52; 95% CI 1.57-4.03), der Schmiede, Werkzeugmaschienenbauer und Werkzeugmaschienenbediener (OR 2.27; 95% CI 1.19-4.32) und der Werkzeugmaschinenbediener allein (OR 3.75; 95% CI 1.59-8.81)) und der Schweißer (OR 5.84; 95% CI 1.44-23.71)
14. Eine Ernährung, die täglich den Verzehr von Gegrilltem und Gebratenem beinhaltet, führt nahezu zu einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos (OR 1.97; 95% CI 1.29-3.01). Dieser Effekt zeigt sich stärker bei Malignomen des Nasopharynx (OR 2.39; 95% CI 1.30-4.41). Bei dieser Lokalisation ist auch ein protektiver Effekt einer an Gemüse und Obst reichen Ernährung zu beobachten: täglicher Verzehr führt zu einer Senkung des Erkrankungsrisikos um 22% (95% CI 2.9-37.9%)

I. **Einleitung**

Der Anlass für die Konzipierung der Süddeutschen Nasenkrebsstudie war eine Verfügung der EU-Kommission, nach der auf den Packungen aller Tabakprodukte Warnungen vor einer Krebsgefährdung obligat wurden.

Da sich in der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur kaum Hinweise auf eine Carcinogenität des Schnupftabaks fanden, wandte sich der Mitinhaber des größten Schnupftabak produzierenden Betriebes in Deutschland, Dr. E. Pöschl, sukzessive an Vertreter der EU-Kommission, des Bundesministeriums für Gesundheit, des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg und des Europäischen Krebsforschungs-Institutes in Mailand.
Sein Hinweis auf die dürftige wissenschaftliche Beleglage, die kaum als Beleg für Carcinogenität ausreichen könnte, wurde in jeder Institution mit der Anregung begegnet, es stünde ihm frei, zur Verbesserung der wissenschaftlichen Evidenz eine Fall-Kontroll-Studie durchführen zu lassen.

Dr. Pöschl suchte, der Anregung folgend, verschiedene Forschungsinstitutionen auf, die ihm von Vertretern des Deutschen Krebsforschungszentrums als potentielle Auftragnehmer für eine solche Studie genannt worden waren.

Der Auftrag erging 1998 an Prof. Greiser, damals Direktor des Bremer Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS). Zuvor war Einvernehmen darüber hergestellt worden, dass vom Auftraggeber der Studie zu keinem Zeitpunkt auf Design, Durchführung, Auswertung, Interpretation und Publikation der Studie Einfluss genommen werden würde. Außerdem stimmte Dr. Pöschl der Durchführung einer Pilotstudie und der Einrichtung eines Studienbeirates aus unabhängigen Wissenschaftlern zu.

Die Durchführung einer Pilotstudie erschien zum damaligen Zeitpunkt essentiell, weil weder verlässliche Informationen über die Prävalenz des Gebrauchs von Schnupftabak verfügbar waren, noch klar zu übersehen war, wie sich die Rekrutierung von Patienten mit Malignomen der Nase, der Nasennebenhöhlen und des Nasenrachens, allesamt seltene Krebserkrankungen, operationalisieren ließe.

Marktforschungsrecherchen von Außendienst-Mitarbeitern des Auftragsgebers legten bei Männern eine Prävalenz des Schnupftabak-Gebrauchs im Bereich von etwa 8-10% in Bayern und Baden-Württemberg nahe.

Die Entwicklung eines Erhebungsinstrumentes für die Studie startete im Jahre 1998, eine Pilotstudie mit Felderschließung im Jahre 1999. Die Hauptphase der Studie begann im Jahre 2002.

II. Material und Methoden

II.1 Stichprobenumfang

Für die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde festgelegt, dass die minimale zu entdeckende Odds Ratio vergleichbar sein sollte zur Risiko-Erhöhung für Bronchial-Carcinom durch Passivrauchen, also in der Größenordnung von 1.4. Die Prävalenz des Gebrauchs von Schnupftabak in der männlichen Bevölkerung wurde mit 10% angenommen. Die Fehler I. und II. Art wurden mit 0.05 und 0.8 festgelegt.

Daraus ergaben sich Stichprobenumfänge von 1.062 bei 1:1-Matching, 797 bei 1:2-Matching, 708 bei 1:3-Matching und 664 bei 1:4-Matching.

Nachdem Rückfragen bei einem großen Tumorregister in Bayern für die Lokalisationen Nasenhaupthöhle, Nasennebenhöhlen und Nasopharynx einen potentiellen Patientenpool von ca. 700 ergeben hatten, wurde als Zielgröße eine Zahl von 700 Patienten bei 1:3-Matching mit populationsbezogenen Kontrollpersonen festgelegt.

II.2 Studienregion

És wurden die Bundesländer Bayern und Baden-Württemberg als Studienregion definiert. Die Beschränkung auf diese beiden Bundesländer erfolgte, weil die Umsatz-Statistiken des Auftraggebers lediglich für diese Länder eine relevante Prävalenz des Schnupftabak-Gebrauchs erwarten ließen.

II.3 Selektion von Patienten und Kontrollpersonen

Für Fälle wurden folgende Auswahlkriterien festgelegt:

Geschlecht: männlich

Geburtsjahr: 1926 –

Erstdiagnose-Datum: ab 1.1.1990

Diagnosen: Alle Primärtumore mit der Lokalisation Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Nasopharynx, unabhängig von der histologischen Klassifikation.

Hauptwohnsitz: Gemeinden in den Bundesländern Bayern und Baden-Württemberg (Von diesem Kriterium wurde bei Patienten aus der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg in einigen Fällen abgewichen.)

Kontrollen sollten zu Fällen nach Geburtsjahr und Gemeindegrößenklasse gematcht werden. Um parallel zur Rekrutierung der Fälle bereits Interviews bei Kontrollen durchführen zu können, wurden von den Tumorregistern in Bayern und den kooperierenden HNO-Kliniken in Baden-Württemberg Informationen über die Geburtsjahre und Postleitzahlen ihrer Wohnorte erbeten. Aufgrund dieser Daten wurden aus den Melderegistern der entsprechenden Gemeinden im Verhältnis 1:6 zu den projektierten 700 Fällen gezogen, um am Ende ein reales Matching-Verhältnis von 1:3 erzielen zu können.

II.4 Ethische Probleme

Das Design der Studie wurde den Ethik-Kommissionen der Ärztekammern in Bremen, Bayern und Baden-Württemberg zur Genehmigung vorgelegt. Darüber hinaus wurden die Ethik-Kommissionen des Klinikums Augsburg und des Universitätsklinikums Tübingen damit befasst. Schließlich war es erforderlich, den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Freiburg um ein Votum zu bitten. Alle Voten waren positiv. Lediglich die Ethik-Kommission der Ärztekammer Baden-Württemberg regte minimale Modifikationen der Einverständnis-Erklärung für Fälle an.

II.5 Vorgehen im Feld

A. Pilotstudie

Der Pilotstudie ging die Entwicklung des Erhebungsinstrumentes und ein Pretest an 30 Patienten mit Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen der HNO-Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Ulm voraus. Die im Pretest noch angewendete Methode der persönlichen Interviews wurde vor allem aus logistischen Gründen in der Pilotstudie zu-

gunsten von Telefoninterviews verlassen. Im Rahmen der Pilotphase wurden 43 Telefoninterviews mit Patienten aus 4 Kliniken (je 2 in Bayern und Baden-Württemberg) durchgeführt.

B. Felderschließung

Durch die unterschiedliche Organisationsdichte der Tumordokumentation in Bayern und Baden-Württemberg war ein differenziertes Vorgehen erforderlich. In Bayern waren zu Beginn der Studie bereits der größte Teil des Bundeslandes mit Tumorregistern erschlossen. Deshalb erfolgte hier der erste Kontakt über die Leiter der Tumorregister (München, Erlangen-Nürnberg, Regensburg). Zusätzlich erfolgte in Regionen, die damals nicht im Einzugsbereich eines Tumorregisters lagen, eine unmittelbare Kontaktaufnahme mit den Klinikdirektoren bzw. von diesen benannten Ärzten (Klinikum Augsburg, Universitätsklinikum Würzburg). Da in Baden-Württemberg kein den bayerischen vergleichbares Tumorregister existierte, wurden die Klinikdirektoren der relevanten Universitätskliniken bzw. Kliniken durch den Projektleiter unmittelbar angesprochen. Alle Verantwortlichen dieser Institutionen wurden über das Design der Studie und die Voten der Ethik-Kommissionen informiert. In der Regel erfolgte eine Vereinbarung über die Vergütung der Kosten, die den Kliniken durch die Zuarbeit für die Studie entstanden. (Liste der kooperierenden Kliniken im Anhang)

C. Rekrutierung der Patienten

Mit den Tumorregistern wurde vereinbart, dass über sie den kooperierenden Kliniken Listen derjenigen Patienten zur Verfügung gestellt werden sollten, deren Krebserkrankungen infolge der Lokalisation der Primärmalignome als Fälle im Sinne der Fall-Kontroll-Studie definiert worden waren. Diese Patienten sollten von den Direktoren der Kliniken mit einem persönlichen Brief um die Teilnahme an der Studie gebeten werden. Den Kliniken wurden Entwürfe für entsprechende Anschreiben vom Projektleiter zur Verfügung gestellt. Erst wenn von den Patienten eine unterzeichnete Einverständniserklärung für die Teilnahme beim Klinikdirektor einging, konnten die Daten der Patienten an den Projektleiter weitergegeben werden.

In Kliniken, die nicht im Einzugsbereich eines Tumorregisters lagen, war z.T. ein erheblich größerer Aufwand erforderlich. Eine Dokumentationsassistentin besuchte die einzelnen Kliniken und extrahierte aus den Klinikarchiven Daten von potentiellen Studien-

teilnehmern. Die zuständigen Klinikmitarbeiter, in der Regel Oberärzte, sichteten die auf diese Weise ermittelten Patientenunterlagen und legten fest, welche Patienten nach der Lokalisation der Malignome den Studienkriterien genügten. Diese so ermittelten Patienten sollten dann Anschreiben der Klinikdirektoren mit vorbereiteten Einverständniserklärungen erhalten.

Mit den Tumorregistern wie mit den kooperierenden Kliniken war vereinbart worden, dass der Studienleitung auch anonymisierte Informationen über die nicht teilnahmewilligen Patienten zur Verfügung gestellt werden sollten (Geburtsjahr, pathologische Befunde), um auf diese Weise die Responserate abschätzen zu können.

II.6 Erhebungsinstrumente

Das Erhebungsinstrument musste geeignet sein, neben dem interessierenden potentiellen Risikofaktor „Schnupftabak-Gebrauch“ alle relevanten in der wissenschaftlichen Literatur vorzufindenen Risikofaktoren zu erheben. Dieses führte zur Konstruktion eines Erhebungsinstrumentes, das im Wesentlichen folgende Komplexe umfasste:

1. Soziodemographische Variable,
2. Lebenslange Arbeitsanamnese,
3. Schnupftabak-Gebrauch,
4. Rauchen,
5. Passiv-Rauchen,
6. Nasenerkrankungen,
7. Krebserkrankungen des Probanden,
8. Krebserkrankungen in der Familie,
9. Ernährungsgewohnheiten, darunter Alkoholkonsum,
10. Belastung mit speziellen Expositionen, u.a.
    - Insektizide im Haushalt,
    - Lösungsmittel,
    - Asbest,
    - Ionisierende Strahlen.

Nach Abschluss der Pilotstudie regte der Beirat der Studie eine Modifikation der Food-Frequency-List an. Für die Hauptphase wurde außerdem festgelegt, für vier Tätigkeitsbereiche umfangreiche Zusatzfragebögen einzusetzen. Diese Zusatzfra-

gebögen waren zuvor in einer umfangreichen Fall-Kontroll-Studie des Bremer Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) zu Risikofaktoren für Bronchial-Carcinome entwickelt und standardisiert worden. Diese Zusatzfragebögen bezogen sich auf folgende Tätigkeitsbereiche:

- Landwirtschaft und Gartenbau,
- Forstwirtschaft,
- Holzbearbeitung und Holzverarbeitung,
- Metallbearbeitung.

Um für die Fälle, die im Laufe der Pilotphase befragt worden waren, einen vergleichbaren Informationsstand zu gewährleisten wie für die Fälle der Hauptstudie, wurde bei denjenigen Fällen der Pilotphase, in denen ein Zusatzfragebogen angezeigt gewesen wäre, ein Zusatzinterview mit diesen Zusatzfragebögen durchgeführt.

Bei den Fragen zur Ernährung stellte sich ein besonderes Problem: Es war klar, dass Ernährungsgewohnheiten als mögliche modifizierende Faktoren nicht im aktuellen Zustand abgefragt werden konnten, sondern für einen Zeitraum zehn bis fünfzehn Jahre vor dem Interview-Datum. Da einige der Fälle jedoch relativ jung waren, wurde entschieden, bei Fällen unter 35 Jahren nach dem Ernährungsverhalten etwa im 18. Lebensjahr zu fragen.

Es war außerdem festgelegt worden, bei verstorbenen Fällen nach Möglichkeit Familienangehörige 1. Grades zu interviewen. Dieses bedeutete eine weitere Modifikation des Fragebogens.

Schließlich stellte sich im Laufe der Studie heraus, dass einige Patienten infolge chirurgischer Maßnahmen in ihrem Sprechvermögen derartig behindert waren, dass die Durchführung eines Telefoninterviews nicht möglich war. Um diese Patienten als mögliche Fälle nicht zu verlieren, wurde ihnen die Zusendung eines Fragebogens zum Selbstausfüllen angeboten.

Im Anhang finden sich exemplarisch

- der Fragebogen für Fälle und Kontrollen unter 35 Jahre,
- der Fragebogen für Familienangehörige
- sämtliche Zusatzfragebögen.

II.7. Interviews

A. Ermittlung von Telefonnummern

Die Ermittlung von Telefonnummern erfolgte anhand der Verzeichnisse DInfo 1997 und DInfo 2000, Klicktel 2002, sowie Telefonbuch.de der DeTeMedien GmbH.
Wenn aus diesen Quellen keine Telefonnummern zu ermitteln waren, wurden die Probanden angeschrieben und um Bekanntgabe einer Telefonnummer gebeten, unter der die Interviews durchgeführt werden könnten. Am Ende dieser Recherchen waren für 554 potentielle Kontrollen und für 6 Fälle keine Telefonnummer verfügbar.

B. Probandenanschreiben

Alle Probanden erhielten ein vom Projektleiter unterzeichnetes Anschreiben, in dem sie um die Teilnahme an der Studie gebeten wurden. Neben wesentlichen Informationen über Ziele und Durchführung der Studie enthielt dieses Schreiben bereits das Angebot einer Vergütung von € 20 für die Teilnahme am Interview.
Bei Probanden mit Telefon erfolgte 3 Tage nach Absendung des Schreibens der erste Versuch einer telefonischen Kontaktaufnahme, um einen Termin für das Telefoninterview zu vereinbaren bzw. das Interview direkt durchzuführen. Es erfolgten bis zu 10 Telefonanrufe zu verschiedenen Tageszeiten, um die potentiellen Probanden direkt zu erreichen.
Wenn eine Zielperson auf diese Weise nicht persönlich erreicht werden konnte bzw. überhaupt kein Kontakt aufgenommen werden konnte, wurde ein Erinnerungsschreiben mit Fragebogen und Freiumschlag für die Rücksendung zugeschickt. Erfolgte hierauf keine Reaktion wurden bis zu drei weitere Erinnerungsschreiben versandt.
Probanden, die um Zusendung eines Fragebogens zum Selbstausfüllen gebeten hatten, wurden nach sechs Wochen Wartefrist sowohl telefonisch als auch schriftlich an die Rücksendung erinnert.

C. Durchführung der Interviews und Qualitätssicherung der Interviews.

Die Interviews wurden PC-gestützt durch geschulte Interviewerinnen durchgeführt.
Es wurden ausschließlich Interviewerinnen eingesetzt. Zum größten Teil waren sie bereits über mehrere Jahre bei Fall-Kontroll-Studien und Querschnitts-Studien des BIPS eingesetzt worden. Zur Schulung der Interviewerinnen wurde vor Beginn der Aufnah-

me der Arbeit eine zweitägige Einführung in die Studie sowie in die Struktur des Fragebogens durchgeführt. Innerhalb von 6 Monaten fand eine eintägige Nachschulung statt. Zusätzlich fanden regelmäßige Besprechungen mit allen Interviewerinnen über bei den Interviews auftretende Probleme statt. Stichprobenweise wurden einzelne Interviews aufgezeichnet, um die Einhaltung der Interviewer-Anweisungen durch die einzelnen Interviewerinnen zu überprüfen. Außerdem fanden Supervisionen während laufender Interviews statt.

Die Interviews dauerten im Mittel 30 Minuten (Range: 17 – 54 Minuten).

II.8 Kodierungen

A. Kodierung von Branchen und Berufsangaben

Es wurde eine lebenslange Arbeitsanamnese erhoben, wobei jede Berufstätigkeit, die mindestens ein Jahr andauerte, als eine Berufsphase kodiert wurde.

Berufstätigkeiten wurden unter Verwendung der „Internationalen Standardklassifikation der Berufe“ (Statistisches Bundesamt 1971) vorgenommen, die die offizielle Übersetzung der „International Standard Classification of Occupations“ der ILO (1968) darstellt.

Die Kodierung der Branchen erfolgte unter Heranziehung der europäischen Systematik NACE in dedr 1. Revision (deutschsprachige Fassung „Klassifikation der Wirtschaftszweige mit Erläuterungen“, Statistisches Bundesamt, 1993).

B. Kodierung von Erkrankungen

Es wurde durchgängig nach der Internationalen Klassifikation von Erkrankungen und Todesursachen, 10. Revision (ICD-10) verfahren.

C. Klassifikation von der pathologisch-histologischen Befunde

Die pathologisch-histologischen Befunde der Fälle wurden vom Projektleiter nach Lokalisation und nach Histologie unter Verwendung folgenden Schlüssels klassifiziert:

1. Plattenepithel-Carcinome
2. Adeno-Carcinome
3. Schmincke-Regaud-Malignome
4. Aesthesio-Neuroblastom
5. Non-Hodgkin Lymphom
6. Transitionalcell-Carcinom
7. Undifferenziertes Carcinom
8. Gering differenziertes Carcinom
9. Solides Carcinom
10. Melanom
11. sonstige Malignome
12. Carcinom o.n.A.

Unter Beratung durch Prof. Heinz Maier, Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Studie, wurden Malignome der Nasenhaupthöhle, die ihren Ursprung in der mittleren Muschel nahmen, zu den Malignomen der Nasennebenhöhlen umklassifiziert. Auf seinen Rat hin erfolgte auch bei der explorativen Auswertung nach histologischen Gruppen eine gemeinsame Auswertung von gering differenzierten Carcinomen mit den Plattenepithel-Carcinomen.

II.9 Statistische Auswertungen

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Auswertungspaket SAS Versikon 8.2 im Wesentlichen unter Verwendung der Prozeduren PHREG, LOGISTIC, SUMMARY durchgeführt.

Als Stratifizierungsvariable wurden Geburtsjahr, Gemeindegrössenklasse (5 Kategorien) und Schulabschluss (3 Kategorien) verwendet. Lediglich bei der Auswertung nach Berufstätigkeiten erfolgte eine Stratifizierung lediglich nach Geburtsjahr und Gemeindegrößenklasse.

Für alle identifizierten Risikofaktoren wurden logistische Regressionen mit folgender Kategorisierung gerechnet:

1. Jemals exponiert,
2. Quantifizierung der Exposition als stetige Variable
   - nach Expositionsjahren für Asbest, Lösungsmittel, Hartholzstaub, Anwendung von Nasenspray/Nasenspülungen
   - nach Packyears für Rauchen,
   - nach Packungs-Dosenjahren für Schnupftabak (1 Dose/Woche).

   Probatorisch wurden statt dieser Quantifizierungen auch die log-transformierten Werte (z.B. für Packyears: ln[Packyears + 0.001]) eingesetzt.

   Diese Transformation erbrachte jedoch keine zusätzliche Information, so dass die Ergebnisse dieser Berechnungen im nachfolgenden Ergebnisteil nicht aufgeführt sind.
3. Quantifizierung der Exposition als Percentile

   Es wurden aus der Gruppe exponierter Kontrollen die Perzentilgrenzen für Tertile bzw. Quartile für folgende Einflussfaktoren gebildet:

Quantilbildung für relevante Risikofaktoren

Schnupftabak-Dosenjahre (1 Packung/Woche)	< 2 / 2 -< 4 / 4 -< 12.5 / 12.5 +
Packyears	< 8.6 / 8.6 - < 14.5 / 14.6 -< 21.75 / 21.75+
Hartholzstaub*	< 8 / 8 -< 24 / 24+
Lösungsmittel*	< 7 / 7 -< 20 / 20+
Asbestjahre*	< 5 / 5 -< 14 / 14+
Jahre Nasenspülung / Nasenspray / Nasentropfen (mindestens 1 Monat / Jahr regelmässig)	< 4 / 4 -< 10 / 10+

* Exposition täglich oder mehrmals pro Woche

Zur Analyse des Ernährungsverhaltens wurden aus der verwendeten Food-Frequency-List Indexvariable für folgende Kategorien gebildet:

1. Gemüse (gekocht, aus Konserven), Obst, Salat (inkl. Gemüse, roh), Fruchtsaft,
2. gebratene bzw. gegrillte Nahrungsmittel,
3. geräucherte Nahrungsmittel.

Bei der Indexbildung wurden nach dem nachfolgenden Schema Indexpunkte zugeordnet:

Kategorie	Indexpunkte
Täglich	30
Mehrmals/Woche	15
Etwa 1x/Woche	4
Mehrmals/Monat	2
1x/Monat oder seltener	1
Fast nie oder nie	0

Nach einer Anregung des wissenschaftlichen Beirates wurde H. Boeing, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, konsultiert zur Problematik einer solchen Index-Bildung. Angesichts des Fehlens von Alternativen hielt Herr Boeing die Index-Bildung für vertretbar. In den multivariaten logistischen Regressionen wurden die Indizes, die aufgrund ihrer Konstruktion Werte über 30 annehmen konnten, als stetige Variable dividiert durch den Faktor 30 verwendet.

Bei der Analyse einzelner Einflussfaktoren wurden zunächst univariate logistische Regressionen gerechnet, danach sequentiell für weitere Einflussfaktoren adjustiert.

Interaktionsterme zwischen Einflussfaktoren mit signifikanter Odds Ratio wurden für sämtliche Einflussfaktoren gebildet. Allerdings erwiesen sich lediglich Interaktionsterme zwischen Asbest-Exposition und Rauchen (Packyears) bzw. Gebrauch von Schnupftabak (Packungsdosen-Jahre) als signifikant.

Zur Analyse des Einflusses des Gebrauchs von Schnupftabak auf das Erkrankungsrisiko sind zusätzlich stratifizierte Auswertungen für Nie-Raucher bzw. Raucher (jeweils in der Gruppe der Fälle und Kontrollen) gerechnet worden.

Im Sinne einer Sensitivtätsanalyse zur Bestimmung des Einflusses des Tabakschnupfens wurden die Risiken für Nie-Raucher zusätzlich auf zwei Arten analysiert:

a. Durch Gewichtung von Fällen und Kontrollen mit dem Faktor 10, durch die fiktiv eine Erhöhung der Anzahl von Fällen und Kontrollen auf das Zehnfache erzielt wurde
b. Durch Anwendung der SAS-Prozedur LOGISTIC, d.h. Einbeziehung der Stratifikationsvariablen als Einflussvariable.

III. Ergebnisse

III.1 Response

Bei den Recherchen in Kliniken und durch Informationen der Tumorregister waren 917 Patienten identifiziert und von Mitarbeitern der Institutionen nach Prüfung als konform mit den Auswahlkriterien definiert worden. Bei einer Klassifikation der der pathologischen Befunde (E.G.) nach Lokalisation und histologischer Beurteilung stellte sich heraus, dass lediglich 707 die Kriterien der Studie für die Beteiligung an Interviews erfüllten.

Die letztendlich 389 durchgeführten Interviews ergeben eine Responserate von 55.0%. Mit den in der Pilotphase bei Fällen durchgeführten Interviews ergeben sich damit insgesamt 427 Interviews bei Krebspatienten.

Von den 4.207 aus den Einwohnermeldeämtern in Bayern und Baden-Württemberg gezogenen Anschriften potentieller Vergleichspersonen stellten sich 165 als unzutreffend heraus. 68 der potentiellen Kontrollen waren verstorben. Bei der Kontaktierung zur Vereinbarung von Interviews mussten 99 aus gesundheitlichen Gründen eine Teilnahme ablehnen; 2 stellten sich als Patienten mit Zieldiagnosen der Studie heraus. Die von den verbleibenden 3.873 für ein Interview tatsächlich zur Verfügung stehenden Personen ergaben eine Responserate von 62.0%.

III.2 Deskription der Studienpopulation

Die wesentlichen Charakteristika von Fällen und Kontrollen ergeben sich aus den Tabellen 1-3.

Tabelle 1. Altersverteilung nach Fall-Status

Geburtsjahr	Kontrollen		Fälle	
	N	%	N	%
< 1930	292	12.2	63	14.8
1930-39	859	35.8	160	37.5
1940-49	577	24.0	96	22.5
1950-59	367	15.3	64	15.0
1960-69	199	8.3	37	8.7
1970+	107	4.5	7	1.6
Summe	2.401	100.0	427	100.0

Dabei weisen sowohl die Altersverteilung als auch die Verteilung nach Gemeindegrößenklassen auf eine weitgehende Übereinstimmung von Fällen und Kontrollen und damit auf ein erfolgreiches Matching hin.

Tabelle 2. Verteilung von Fällen und Kontrollen nach Gemeindegrössen-Klasse

Gemeindegrösse	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
< 5.000	134	31.4	728	30.3
5.000 -< 10.000	83	19.4	435	18.1
10.000 -< 100.000	127	29.7	739	30.8
100.000 +	83	19.4	499	20.8
Summe	427	100.0	2.401	100.0

Die Ungleichverteilung hinsichtlich maximal erreichter Schulbildung (Tabelle 3) kann dagegen als Einfluss eines potentiellen Risikofaktors interpretiert werden, da sich unter den Fällen deutlich weniger Männer mit Realschul- oder Gymnasial-Abschluss finden als unter den Kontrollen.

Tabelle 3. Schulbildung nach Fall-Status

Schulabschluss	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Hauptschule	289	67.7	1329	55.4
Realschule	77	18.0	625	26.0
Gymnasium	61	14.3	447	18.6
Summe	427	100.0	2.401	100.0

Die Charakterisierung der Fälle in Bezug auf Lokalisation der Malignome und Histologische Klassifikation ergibt sich aus den Tabellen 4 und 5.

Tabelle 4. Lokalisation der Malignome

Lokalisation	N
Nasenhaupthöhle	87
Nasennebenhöhlen	159
Nasopharynx	181
Summe	427

Tabelle 5. Histologische Klassifikation

Histologie	N
Plattenepithel-Ca	162
Adeno-Ca	71
Schmincke-Regaud-Tumor	58
Aesthesioneuroblastom	22
Non-Hodgkin Lymphom	9
Malignes Melanom	9
Transitional-Cell-Ca	7
Undifferenziertes Carcinom	34
Gering differenziertes Carcinom	12
Solides Carcinom	3
Carcinom o.n.A.	6
Sonstige Malignome	34
Summe	427

Aus der Besetzung der einzelnen Klassen der histologischen Klassifikation ergibt sich, dass selbst unter dem Aspekt einer explorativen Analyse eine Auswertung lediglich für die ersten drei Kategorien und für die Klasse der undifferenzierten Carcinome sinnvoll sein kann.

III.3 Schnupftabak als Risikofaktor

Die Prävalenz des Tabakschnupfens ergibt sich aus Abbildungen 1-3. Dabei zeigt sich, dass die Lebenszeit-Prävalenz bei Fällen in allen Geburtsjahres-Klassen geringfügig über der der Kontrollen liegt mit Ausnahme der vor 1930 Geborenen, die eine nahezu

Abbildung 1. Lebenszeit-Prävalenz des Schnupftabak-Gebrauchs

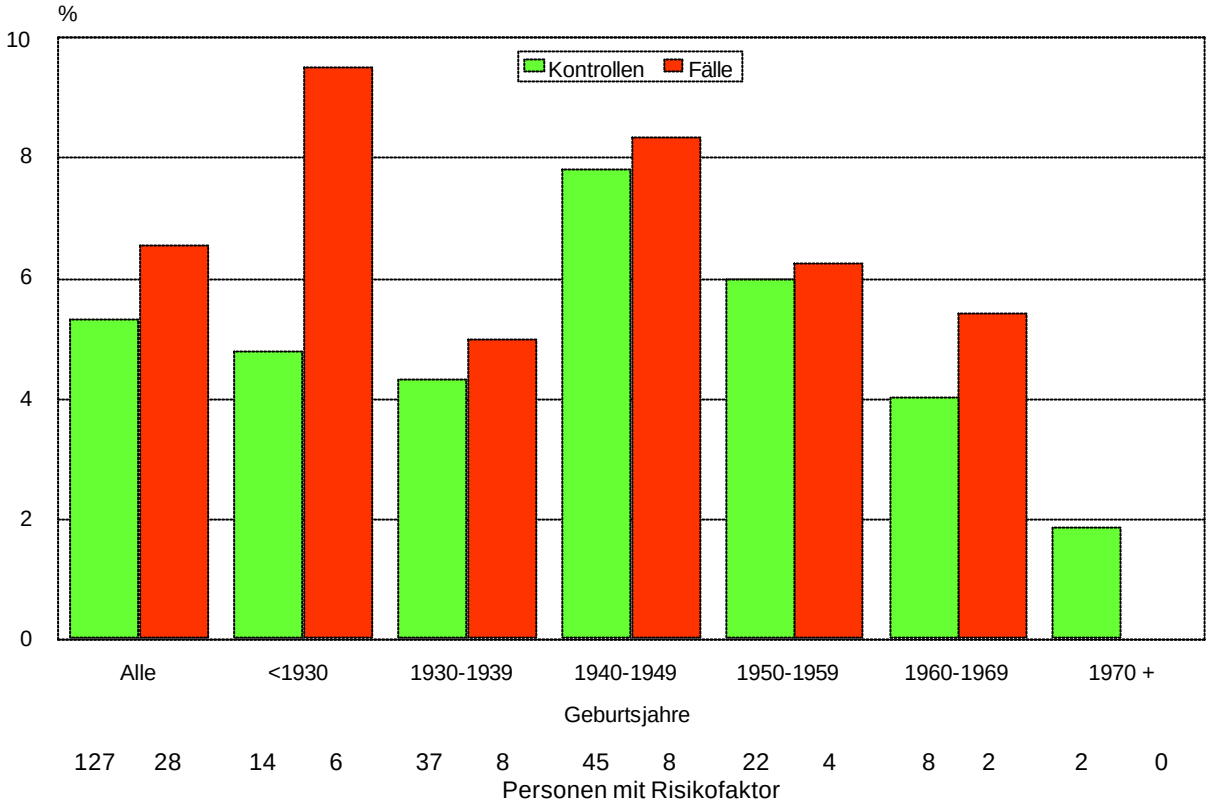


Abbildung 2. Durchschnittliches Alter bei Beginn des Tabak-Schnupfens

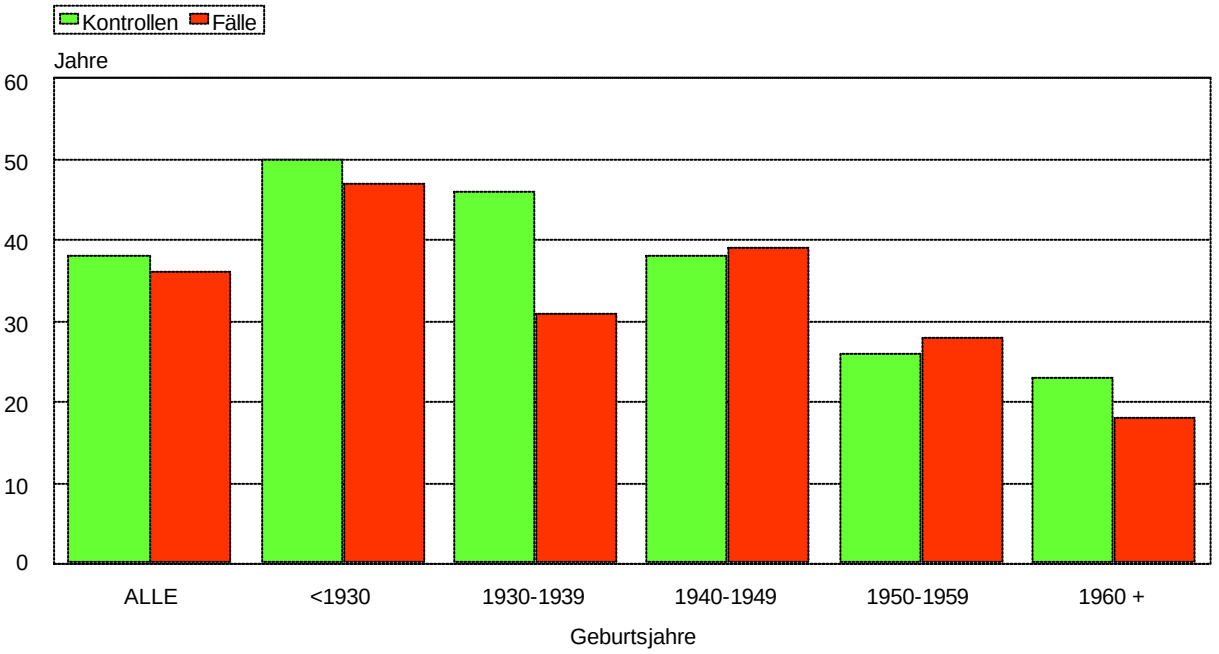
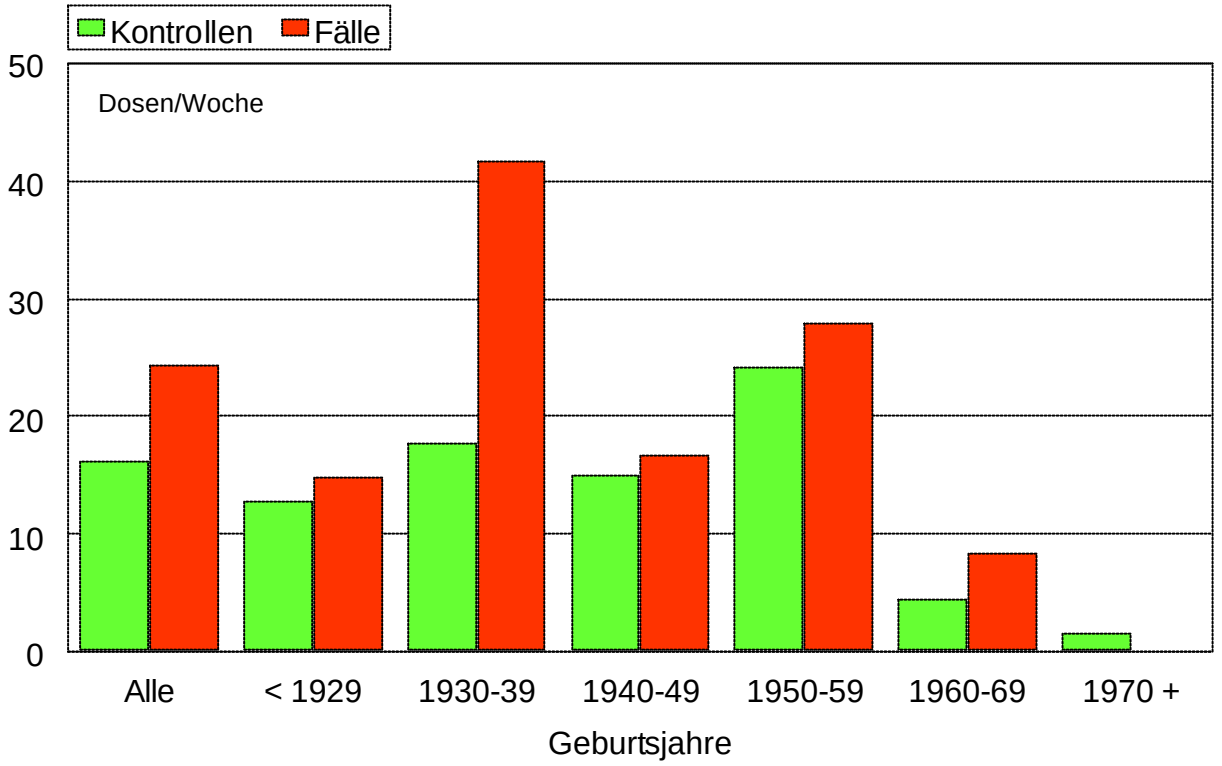


Abbildung 3. Durchschnittliche Anzahl von Schnupftabak-Dosenjahren
(1 Dose pro Woche)



doppelt so hohe Prävalenz aufweisen wie die gleich alten Kontrollen. Fälle haben im Durchschnitt früher im Leben mit dem Tabakschnupfen begonnen, weisen jedoch – vor allem in der Gruppe der zwischen 1930 und 1939 Geborenen - eine deutlich größere Menge von insgesamt verbrauchten Dosen von Schnupftabak auf als die Kontrollen.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionen für den potentiellen Risikofaktor Schnupftabak. In dieser, wie in allen folgenden Tabellen sind mehrere logistische Regressionen für denselben Einflussfaktor zusammengefasst, jedoch durch gefette Linien voneinander getrennt. Dabei wird deutlich, dass bei univariater Analyse wie bei Adjustierung für alle übrigen Einflussfaktoren weder die binäre Ausprägung (jemals Schnupftabak gebraucht) noch die Quantifizierung als stetige Variable (Dosenjahre) zu einer signifikant erhöhten Odds Ratio führen. Das Bild ändert sich erst, wenn als Analysevariable die Quartilen der Schnupftabak-Dosenjahre eingesetzt werden und für Rauchen adjustiert wird.

Nunmehr ist die Odds Ratio für die vierte Quartile auf 2.41 signifikant erhöht. Zur weiteren Abklärung dieses Phänomens wurden getrennte Analysen für Raucher und für Nie-Raucher durchgeführt.

Tabelle 6 . Schnupftabak als Risikofaktor

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak jemals	1	1.165 (0.733 - 1.850)	0.42	0.5180
Schupftabak jemals	2	1.445 (0.880 - 2.375)	2.11	0.1462
Schupftabak jemals	3	1.355 (0.823 - 2.229)	1.43	0.2322
Schnupftabak-Dosenjahre	1	1.002 (0.993 - 1.011)	0.25	0.6154
Schnupftabak-Dosenjahre	2	1.006 (0.997 - 1.016)	1.76	0.1842
Schnupftabak-Dosenjahre	3	1.006 (0.997 - 1.015)	1.60	0.2060
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	1	0.414 (0.093 - 1.843)	1.34	0.2472
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		1.051 (0.360 - 3.068)	0.01	0.9279
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.217 (0.526 - 2.815)	0.21	0.6470
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		1.707 (0.833 - 3.499)	2.13	0.1443
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	2	0.522 (0.102 - 2.675)	0.61	0.4352
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		1.162 (0.360 - 3.752)	0.06	0.8013
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.286 (0.531 - 3.115)	0.31	0.5780
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		**2.412 (1.130 - 5.149)**	5.18	0.0229
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	3	0.476 (0.094 - 2.404)	0.81	0.3689
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		1.103 (0.335 - 3.635)	0.03	0.8716
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.210 (0.499 - 2.932)	0.18	0.6729
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		**2.269 (1.062 - 4.845)**	4.48	0.0343

Adjustierung:
1: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung
2: zusätzlich Packyear, Jahre der Exposition gegen Hartholzstaub, Lösungsmittel, Asbest, Gebrauch von Nasenspray/Nasentropfen und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3. zusätzlich tägliche Ernährung mit Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft, Gegrilltem bzw. Gebratenem, Geräuchertem

Die Analyse der Lebenszeit-Prävalenz des Schnupftabak-Gebrauchs und des Einstiegsalters für diese Gewohnheit nach Raucherstatus (Abbildungen 4 und 5) zeigen deutliche Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen: Nie-Raucher weisen insgesamt eine niedrigere Prävalenz aus als Raucher. Dabei zeigen bei den Rauchern die Fälle in jeder Altersgruppe (bis auf die 1960 und später geborenen) eine höhere Prävalenz als die Kontrollen. Bei den Nie-Rauchern finden sich in der jüngsten und in der ältesten Altersgruppe deutlich

höhere Prävalenzen bei den Fällen als bei den Kontrollen, in den mittleren Altersgruppen dagegen höhere Prävalenzen bei den Kontrollen. Das Alter zu Beginn des Tabakschnupfens liegt bei den Rauchern insgesamt höher als bei den Nie-Rauchern, möglicherweise ein Hinweis darauf, dass Raucher von der Zigarette in späterem Alter auf Schnupftabak umgestiegen sein könnten.

Abbildung 4. Lebenszeit-Prävalenz des Schnupftabak-Gebrauchs nach Rauchstatus

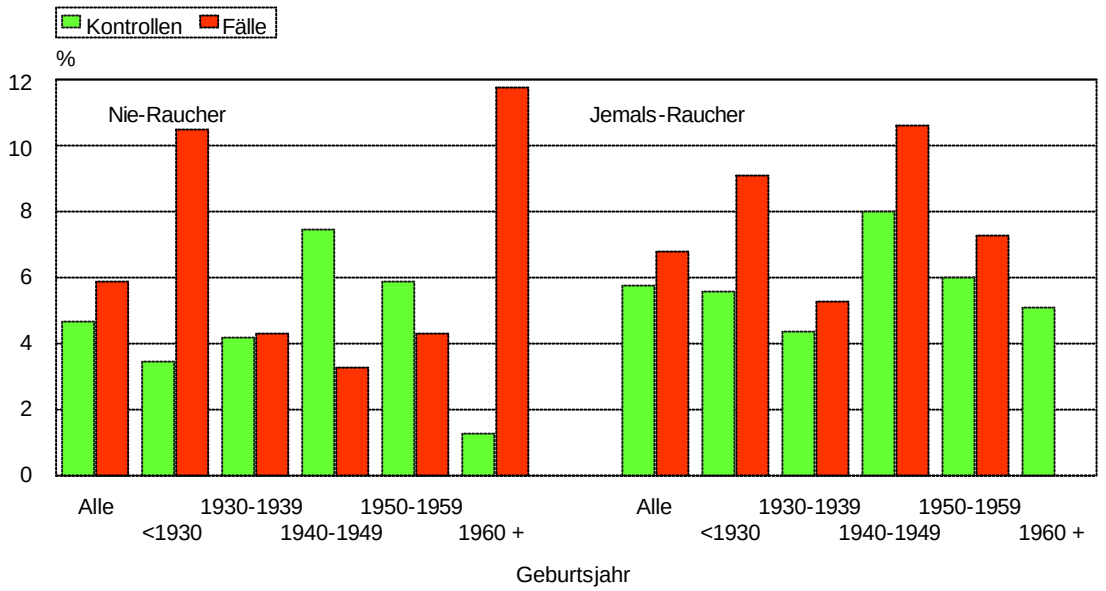


Abbildung 5. Durchschnittliches Alter bei Beginn des Tabak-Schnupfens nach Rauchstatus

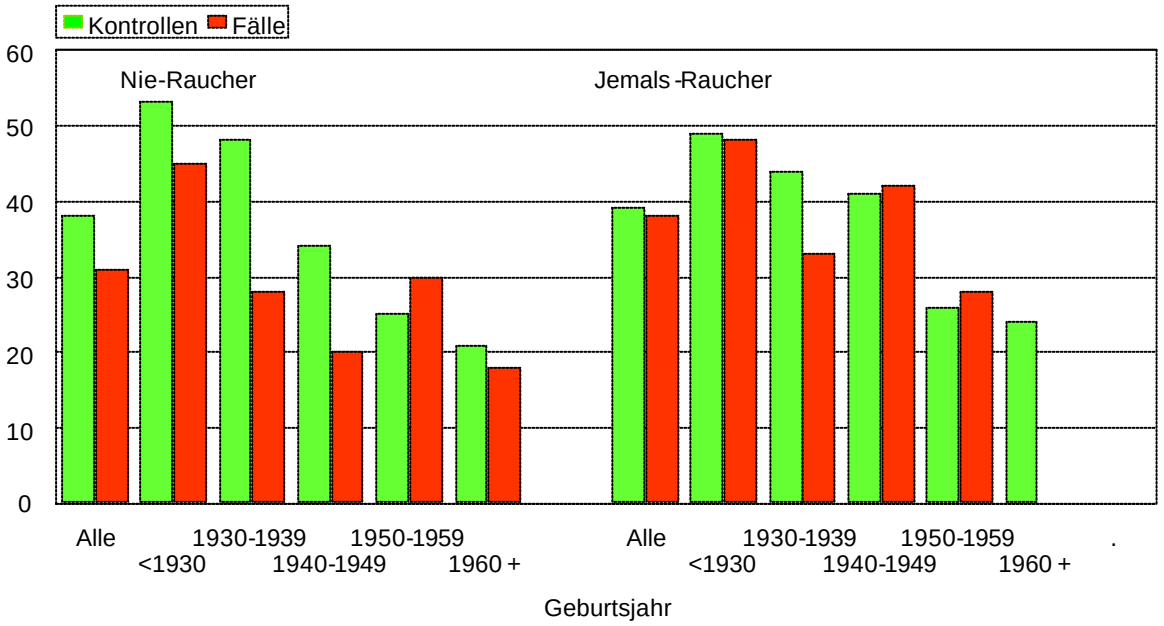


Tabelle 7. Risiko durch Schnupftabak bei Rauchern (292 Fälle, 1415 Kontrollen)

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre	1	1.007 (0.994 - 1.021)	1.14	0.2856
	2	1.008 (0.995 - 1.022)	1.49	0.2215
	3	**1.019 (1.004 - 1.034)**	6.27	0.0123
	4	**1.021 (1.005 - 1.036)**	7.16	0.0075
	5	**1.020 (1.005 - 1.035)**	7.09	0.0077
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	1	0.771 (0.085 -7.013)	0.053	0.8173
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		0.464 (0.091 -2.367)	0.853	0.3557
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.148 (0.439 -3.006)	0.079	0.7782
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		2.149 (0.871 -5.304)	2.754	0.0970
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	2	0.937 (0.096 -9.092)	0.003	0.9550
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		0.433 (0.082 -2.296)	0.967	0.3255
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		0.996 (0.359 -2.761)	0.000	0.9932
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		**2.533 (1.005 -6.381)**	3.886	0.0487
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	3	0.565 (0.045 - 7.092)	0.20	0.6585
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		0.811 (0.127 - 5.189)	0.05	0.8248
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.437 (0.505 - 4.092)	0.46	0.4966
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		**5.205 (1.808 - 14.99)**	9.35	0.0022
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	4	0.600 (0.043 - 8.330)	0.15	0.7033
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		0.752 (0.114 - 4.964)	0.09	0.7676
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.363 (0.437 - 4.249)	0.29	0.5931
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		**6.911 (2.309 - 20.69)**	11.94	0.0005
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	5	0.436 (0.026 - 7.383)	0.33	0.5654
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		0.711 (0.102 - 4.976)	0.12	0.7310
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.324 (0.430 - 4.075)	0.24	0.6248
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		**6.514 (2.157 - 19.68)**	11.04	0.0009

Adjustierung:
1: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung
2: zusätzlich Jahre der Exposition gegen Asbest, Hartholzstaub, Lösungsmittel, Gebrauch von Nasenspray/Nasenspülung und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung und Packyears
4: zusätzlich Jahre der Exposition gegen Asbest, Hartholzstaub, Lösungsmittel, Gebrauch von Nasenspray/Nasenspülung und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
5. zusätzlich tägliche Ernährung mit Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft, Gegrilltem bzw. Gebratenem, Geräuchertem

Das durch Schnupftabak induzierte Erkrankungsrisiko bei Rauchern manifestiert sich bei der Analyse nach Schnupftabak-Dosenjahren als stetige Variable bereits bei Adjustierung für die gerauchte Packungsmenge von Zigaretten, bei einer Analyse nach Quartilen von Schnupftabak-Dosenjahren bereits in geringerem Ausmaß bei Adjustierung für andere Einflussfaktoren als Zigarettenrauchen. Die Odds Ratio für die oberste Quartile steigt jedoch von 2.53 auf über das Doppelte bei Adjustierung für Packyears.

Tabelle 8. Risiko durch Schnupftabak bei Nie-Rauchern (135 Fälle, 986 Kontrollen)

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	1	0.475 (0.054 -4.167)	0.451	.5019
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		2.122 (0.351 -12.84)	0.671	.4126
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.232 (0.222 -6.840)	0.057	.8117
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		0.950 (0.177 -5.102)	0.004	.9526
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	2	0.559 (0.064 -4.858)	0.278	.5983
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		1.584 (0.242 -10.37)	0.230	.6316
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		1.354 (0.235 -7.802)	0.115	.7348
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		1.188 (0.212 -6.653)	0.038	.8449
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	3	0.436 (0.050 -3.774)	0.569	.4508
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		1.400 (0.202 -9.731)	0.116	.7335
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		0.909 (0.137 -6.031)	0.010	.9209
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		1.509 (0.262 -8.688)	0.212	.6453
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	4	**0.315 (0.145 - 0.685)**	8.48	0.0036
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile		1.442 (0.728 - 2.859)	1.10	0.2942
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile		0.874 (0.444 - 1.719)	0.15	0.6955
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile		1.629 (0.877 - 3.027)	2.39	0.1225

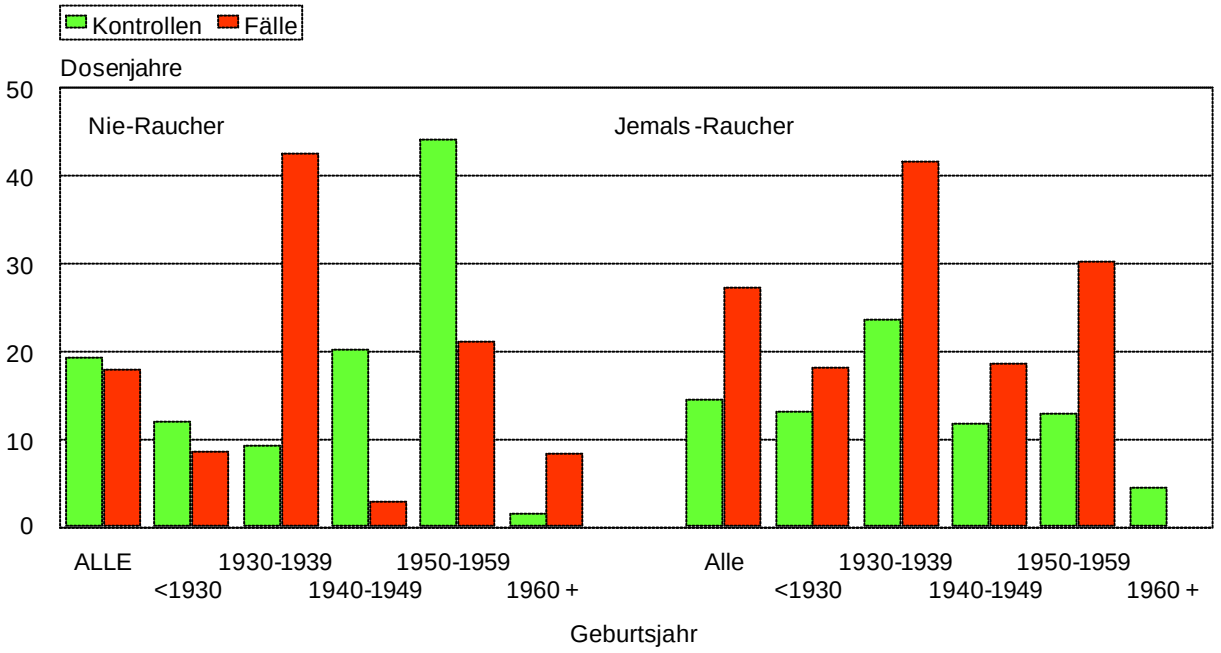
Adjustierung:
1: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung
2: zusätzlich Jahre der Exposition gegen Asbest, Hartholzstaub, Lösungsmittel, Gebrauch von Nasenspray/Nasenspülung und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3. zusätzlich tägliche Ernährung mit Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft, Gegrilltem bzw. Gebratenem, Geräuchertem
4. zusätzlich Gewichtung von Fällen und Kontrollen auf das Zahnfache der tatsächlich vorhandenen Anzahl von Fällen und Kontrollen (Fälle: 1.350; Kontrollen 9.860)

Bei Nie-Rauchern (Tabelle 8) findet sich dagegen bei keiner Form der Adjustierung der Analyse nach Quartilen des Schnupftabak-Gebrauchs ein signifikant erhöhtes Risiko. Da nicht-signifikante Odds Ratios unter anderem auch durch kleine Stichprobenumfänge hervorgerufen werden können, wurde als Sensitivitätsanalyse die Anzahl von Fällen und Kontrollen bei Nie-Rauchern auf das Zehnfache erhöht (1.350 Fälle und 9.860 Kontrollen).

Diese Prozedur führt bei nahezu identischen Punktschätzungen der Odds Ratios für die einzelnen Quartile zu einer Verkleinerung der Konfidenzintervalle: Die Odds Ratio der untersten Quartile deutet nunmehr auf ein gesenktes Erkrankungsrisiko hin; eine Erhöhung der Odds Ratio findet sich jedoch in keiner Quartile.

Dieses Ergebnis deutet sich bereits in der grafischen Darstellung der Schnupftabak-Dosenjahre nach Raucherstatus an (Abbildung 6), wo im Mittel über alle Altersklassen bei Nie-Rauchern die Fälle geringere Werte aufweisen als die Kontrollen, während bei den Rauchern die Fälle deutlich höhere Werte aufweisen als die altersgleichen Kontrollen.

Abbildung 6. Durchschnittliche Anzahl von Schnupftabak-Dosenjahren (1 Dose pro Woche) nach Raucherstatus

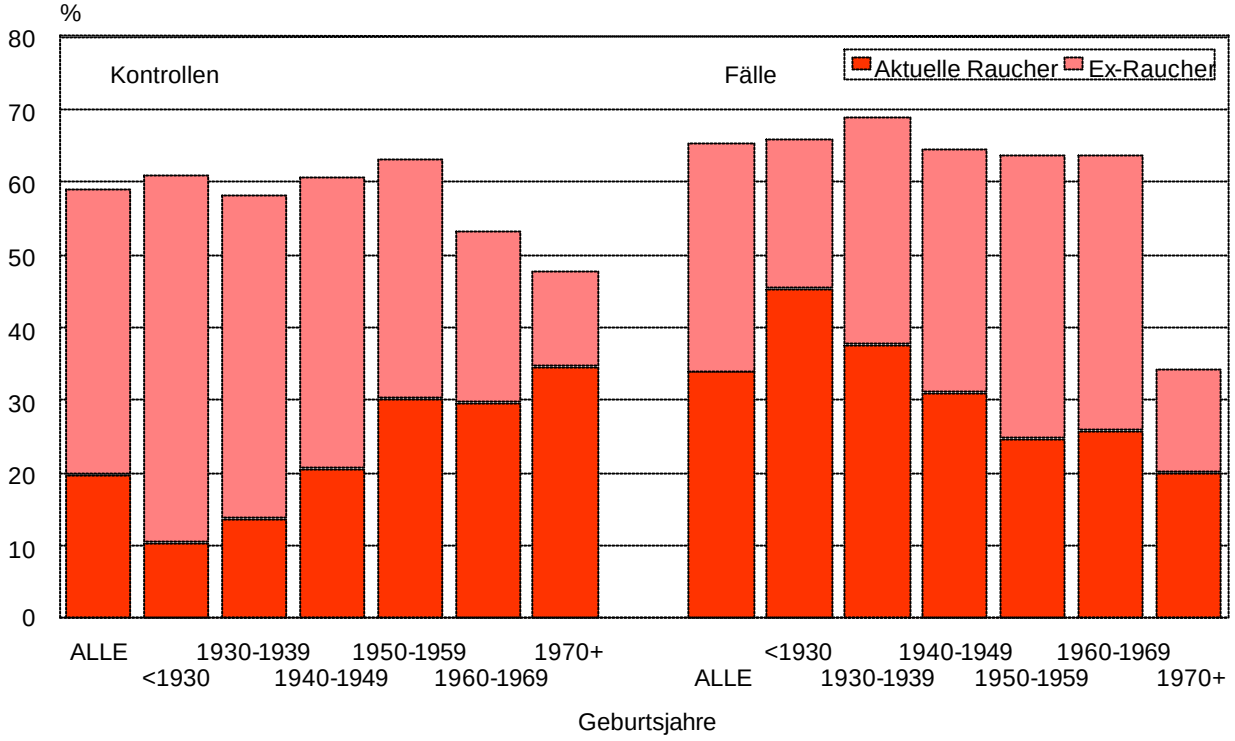


Ergänzend zu dieser Analyse mit Stratifizierung und Adjustierung für multiple Risikofaktoren wurde für die Gruppe der Nie-Raucher eine logistische Regression ohne Stratifizierung (SAS-Prozedur Logistic) gerechnet. Auch hier zeigten sich keine signifikant erhöhten Odds Ratios.

Zusätzlich wurde analysiert, ob die gleichzeitige Exposition gegenüber Zigarettenrauch und Schnupftabak das Erkrankungsrisiko für diejenigen erhöhte, die eine Exposition gegenüber beiden Faktoren aufwiesen. Der in das Modell eingeführte Interaktionsterm wies keine statistisch signifikante Odds Ratio auf.

III.4 Rauchen als Risikofaktor

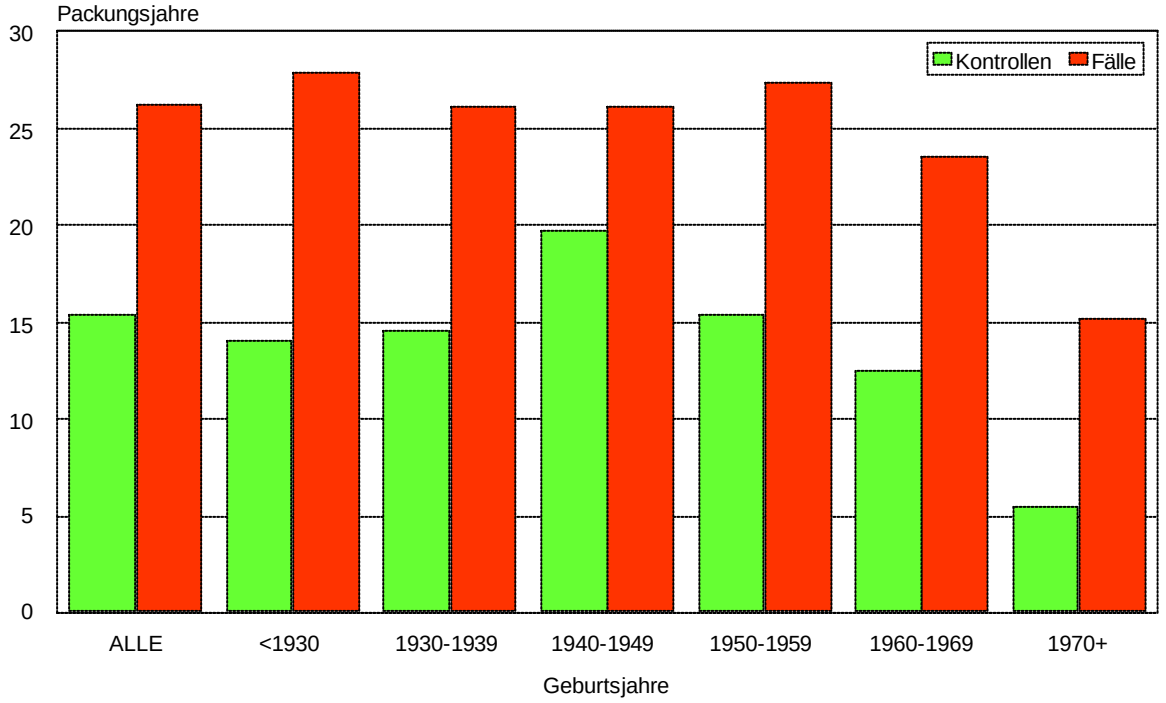
Abbildung 7. Prävalenz des Rauchens



943	148	381	232	121	47	14	152	19	56	36	25	14	2
472	30	117	118	111	59	37	140	25	58	30	16	9	2

Anzahl Ex-Raucher (obere Zeile) und aktuelle Raucher (untere Zeile)

Abbildung 8. Durchschnittliche Anzahl von Packungsjahren bei Rauchern



Die Prävalenz des Rauchens ist bei den Fällen in allen Altersklassen bis auf die jüngste größer als bei den Kontrollen (Abbildung 7). Insbesondere in den höheren Altersklassen finden sich bei den Fällen anteilsmäßig mehr aktuelle Raucher als bei den Kontrollen. Die Anzahl der Packungsjahre ist in sämtlichen Altersklassen bei den Fällen größer als bei den Kontrollen (Abbildung 8).

In der logistischen Regression (Tabelle 9) erweist sich das Rauchen als stabiler Risikofaktor: Sowohl die binäre Ausprägung (jemals geraucht), als auch die Quantifizierung als stetige Variable oder in Quartilen zeigen statistisch signifikant erhöhte Odds Ratios unter allen Adjustierungsmodellen.

Tabelle 9. Rauchen als Risikofaktor

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Rauchen jemals	1	**1.594 (1.238 - 2.051)**	13.11	0.0003
Rauchen jemals	2	**1.599 (1.237 - 2.066)**	12.85	0.0003
Rauchen jemals	3	**1.542 (1.189 - 2.000)**	10.65	0.0011
Packyear	1	**1.058 (1.048 - 1.068)**	124.7	0.0000
Packyear	2	**1.059 (1.049 - 1.070)**	121.7	0.0000
Packyear	3	**1.058 (1.047 - 1.069)**	113.4	0.0000
Packyear 1. Quartile	1	0.785 (0.508 - 1.215)	1.18	0.2771
Packyear 2. Quartile		0.647 (0.411 - 1.018)	3.54	0.0599
Packyear 3. Quartile		1.024 (0.687 - 1.525)	0.01	0.9076
Packyear 4. Quartile		**3.973 (2.928 - 5.390)**	78.55	0.0000
Packyear 1. Quartile	2	0.760 (0.489 - 1.182)	1.49	0.2230
Packyear 2. Quartile		0.668 (0.421 - 1.060)	2.93	0.0868
Packyear 3. Quartile		1.051 (0.701 - 1.576)	0.06	0.8089
Packyear 4. Quartile		**4.110 (3.005 - 5.623)**	78.19	0.0000
Packyear 1. Quartile	3	0.759 (0.486 - 1.184)	1.47	0.2246
Packyear 2. Quartile		0.671 (0.422 - 1.066)	2.85	0.0914
Packyear 3. Quartile		1.017 (0.677 - 1.530)	0.01	0.9338
Packyear 4. Quartile		**3.942 (2.866 - 5.423)**	71.05	0.0000

Adjustierung:
1: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung
2: zusätzlich Schupftabak-Dosenjahre (1/Woche), Jahre der Exposition gegen Hartholzstaub, Lösungsmittel, Asbest, Gebrauch von Nasenspray/Nasentropfen und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3. zusätzlich tägliche Ernährung mit Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft, Gegrilltem bzw. Gebratenem, Geräuchertem

Da aus Untersuchungen zu Rauchen als Risikofaktor für andere Malignome, z.B. Bronchial-Carcinom, seit Jahrzehnten bekannt ist, dass das Erkrankungsrisiko absinkt, wenn Raucher das Rauchen aufgeben, lag es nahe, zu untersuchen, ob auch für die in Rede stehenden Malignome mit zunehmender Zeitdauer seit Rauch-Stop die Odds Ratio konsekutiv absinken würde. Das Ergebnis ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. Einfluss des Zeitraum seit Rauchstop auf das Risiko durch Rauchen

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Rauchen jemals	1	**1.887 (1.436 - 2.478)**	20.82	0.0000
1. Tertile Quit-Dauer (<15 Jahre)		0.814 (0.502 - 1.320)	0.69	0.4046
2. Tertile Quit-Dauer (15 – 27 Jahre)		0.792 (0.507 - 1.238)	1.05	0.3064
3. Tertile Quit-Dauer (28 + Jahre)		**0.358 (0.213 - 0.603)**	14.98	0.0001
Rauchen jemals	2	**1.904 (1.441 - 2.517)**	20.46	0.0000
1. Tertile Quit-Dauer (<15 Jahre)		0.820 (0.501 - 1.341)	0.63	0.4286
2. Tertile Quit-Dauer (15 – 27 Jahre)		0.836 (0.531 - 1.314)	0.61	0.4365
3. Tertile Quit-Dauer (28 + Jahre)		**0.330 (0.194 - 0.562)**	16.69	0.0000
Rauchen jemals	3	**1.812 (1.365 - 2.406)**	16.91	0.0000
1. Tertile Quit-Dauer (<15 Jahre)		0.831 (0.508 - 1.361)	0.54	0.4627
2. Tertile Quit-Dauer (15 – 27 Jahre)		0.874 (0.555 - 1.376)	0.34	0.5611
3. Tertile Quit-Dauer (28 + Jahre)		**0.356 (0.208 - 0.607)**	14.36	0.0002

Adjustierung:
1: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung
2: zusätzlich Schupftabak-Dosenjahre (1/Woche), Jahre der Exposition gegen Hartholzstaub, Lösungsmittel, Asbest, Gebrauch von Nasenspray/Nasentropfen und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3. zusätzlich tägliche Ernährung mit Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft, Gegrilltem bzw. Gebratenem, Geräuchertem

Es wird deutlich, dass in der dritten Quartile das Erkrankungsrisiko um etwa zwei Drittel zurückgeht.

Beschränkt man die Analysen zum Einfluss des Rauchens auf Nie-Raucher und aktuelle Raucher, so findet keine relevante Modifikation der Odds Ratios statt (Tabelle nicht gezeigt).

Zusätzlich wurde der mögliche Einfluss einer zeitgleichen Exposition gegenüber Rauchen und dem Gebrauch von Schnupftabak untersucht. Von 102 Fällen und Kontrollen, die sowohl den Gebrauch von Schnupftabak als auch Rauchen zu irgendeinem Zeitpunkt im Laufe ihres Lebens angegeben hatten, traf eine sich zeitlich überlagernde Exposition nur bei 4 Fällen und 39 Kontrollen zu. Die daraus gebildete binäre Analysevariable hatte im vollen Modell keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.

III.5 Asbest als Risikofaktor

Asbest hat sich für das Bronchopulmonal-System als sehr aggressives Carcinom herausgestellt. Das war der wesentliche Grund, Asbest als potentiellen Risikofaktor in die vorliegende Studie einzuschließen, obgleich es aus den publizierten epidemiologischen Studien noch keinen Hinweis auf eine Carcinogenität im Bereich von Nase und Nasenrachen gab.

Abbildung 9. Exposition gegenüber Asbest (jemals täglich oder mehrmals pro Woche)

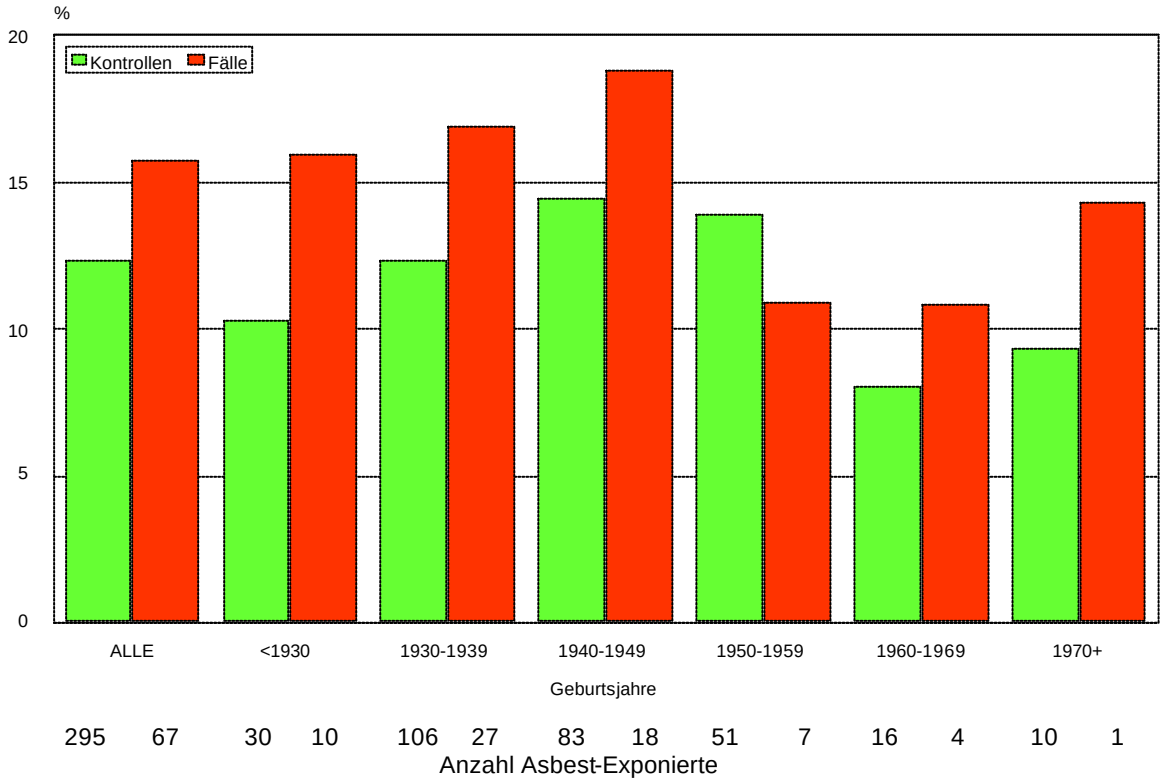
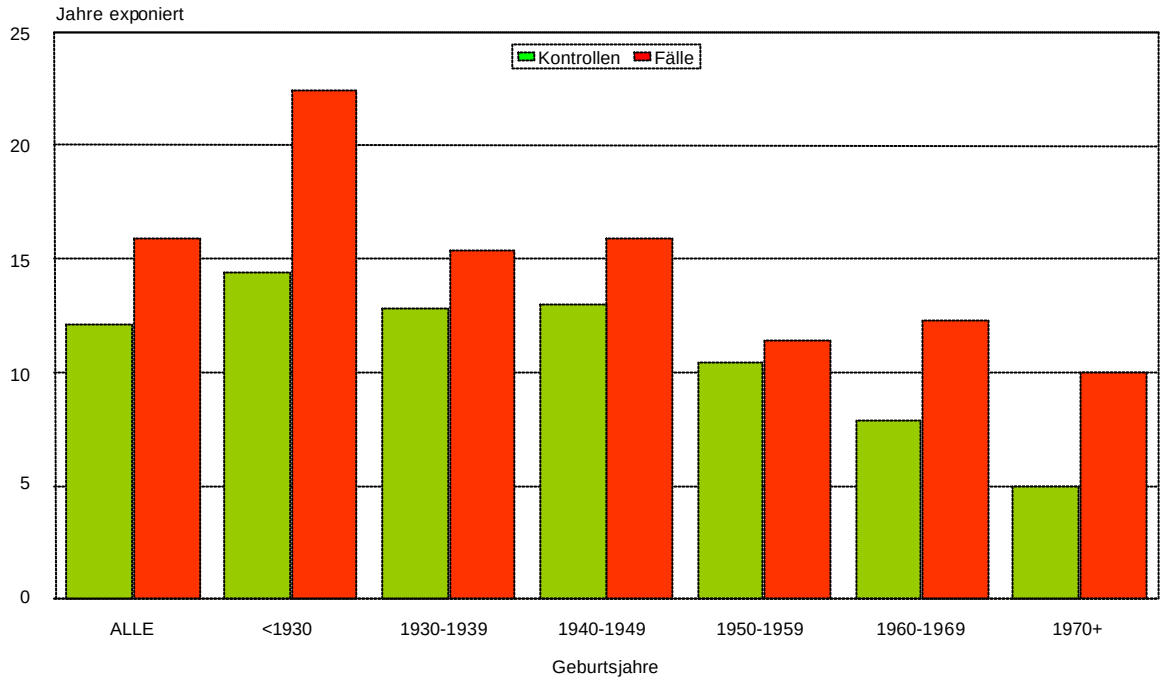


Abbildung 10. Durchschnittliche Expositionsdauer bei Asbest-Exponierten



Abbildungen 9 und 10 zeigen für alle Geburtsjahresklassen außer den zwischen 1950 und 1959 Geborenen eine höhere Lebenszeit-Prävalenz der Asbestexposition der Fälle und in allen Altersgruppen eine längere Expositionsdauer. Dieser Unterschied ist vor allem bei den vor 1930 geborenen Männern auffällig.

Die in Tabelle 11 dargestellten Odds Ratios sind insofern auffällig, als lediglich auf der ersten Adjustierungsstufe signifikante Odds Ratios für Asbestexpositions-Jahre bzw. für die 3. Tertile der Expositionsjahre zu beobachten sind, die bei weiterer Adjustierung auf ein nicht-signifikantes Niveau absinken.

Tabelle 11. Risiko durch Asbest-Exposition

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Asbest-Exposition jemals	1	1.207 (0.869 - 1.677)	1.26	0.2612
Asbest-Exposition jemals	2	0.805 (0.468 - 1.387)	0.61	0.4347
Asbest-Exposition jemals	3	0.805 (0.466 - 1.389)	0.61	0.4356
Asbest-Jahre	1	**1.021 (1.004 - 1.038)**	6.05	0.0139
Asbest-Jahre	2	1.018 (0.999 - 1.036)	3.46	0.0630
Asbest-Jahre	3	1.018 (1.000 - 1.037)	3.69	0.0548
Asbest-Jahre 1. Tertile	1	0.638 (0.307 - 1.325)	1.45	0.2281
Asbest-Jahre 2. Tertile		1.124 (0.673 - 1.878)	0.20	0.6549
Asbest-Jahre 3. Tertile		**1.823 (1.131 - 2.939)**	6.08	0.0137
Asbest-Jahre 1. Tertile	2	0.547 (0.240 - 1.243)	2.08	0.1494
Asbest-Jahre 2. Tertile		1.133 (0.562 - 2.284)	0.12	0.7273
Asbest-Jahre 3. Tertile		1.336 (0.320 - 5.588)	0.16	0.6914
Asbest-Jahre 1. Tertile	3	0.562 (0.246 - 1.281)	1.88	0.1704
Asbest-Jahre 2. Tertile		1.106 (0.547 - 2.236)	0.08	0.7785
Asbest-Jahre 3. Tertile		1.341 (0.317 - 5.668)	0.16	0.6901

Adjustierung:
1: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung
2: zusätzlich Packyear, Schnupftabak-Dosenjahre (1/Woche) Jahre der Exposition gegen Hartholzstaub, Lösungsmittel, Gebrauch von Nasenspray/Nasentropfen und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3. zusätzlich tägliche Ernährung mit Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft, Gegrilltem bzw. Gebratenem, Geräuchertem

Beschränkt man die Analysen auf Raucher bei Fällen und Kontrollen, so finden sich die in Tabelle 12 dargestellten Ergebnisse. Es finden sich für die Quantifizierungen der Asbest-Exposition bei allen Adjustierungsstufen stabil erhöhte Odds Ratios. Dieses gilt jedoch nicht für die binäre Variable (Asbest-Exposition jemals).

Tabelle 12. Risiken durch Asbest-Exposition (beschränkt auf Raucher bei Fällen und Kontrollen)

Unabhängige Variable	Adjustierung	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Asbest-Exposition jemals	1	1.462 (0.962 - 2.222)	3.16	0.0757
Asbest-Exposition jemals	2	0.765 (0.349 - 1.677)	0.45	0.5037
Asbest-Exposition jemals	3	0.771 (0.351 - 1.697)	0.42	0.5188
Asbest-Jahre	1	**1.040 (1.016 - 1.065)**	10.64	0.0011
Asbest-Jahre	2	**1.035 (1.006 - 1.064)**	5.77	0.0163
Asbest-Jahre	3	**1.034 (1.005 - 1.064)**	5.36	0.0206
Asbestjahre 1.Tert.	1	0.792 (0.330 - 1.900)	0.27	0.6012
Asbestjahre 2.Tert.		1.047 (0.541 - 2.023)	0.02	0.8919
Asbestjahre 3.Tert.		**3.052 (1.601 - 5.821)**	11.48	0.0007
Asbestjahre 1.Tert.	1	0.757 (0.265 - 2.159)	0.27	0.6025
Asbestjahre 2.Tert.		1.138 (0.526 - 2.464)	0.11	0.7424
Asbestjahre 3.Tert.		**2.533 (1.170 - 5.483)**	5.57	0.0183
Asbestjahre 1.Tert.	1	0.749 (0.266 - 2.109)	0.30	0.5840
Asbestjahre 2.Tert.		1.140 (0.526 - 2.470)	0.11	0.7407
Asbestjahre 3.Tert.		**2.597 (1.209 - 5.580)**	5.98	0.0145

Adjustierung:
1. Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulabschluss
2. zusätzlich für Schnupftabak-Dosenjahre, Lösungsmitteljahre, Hartholzstaubjahre, Packyears, Insektizide im Haushalt, Jahre der Anwendung von Nasenspray/Nasenspülung
3. zusätzlich für Ernährungsindizes

II.6 Lösungsmittel als Risikofaktoren

Organische Lösungsmittel sind in den vergangenen Jahren als Risikofaktoren nicht nur für Malignome des lymphatischen und hämatopoetischen Systems, sondern auch für solide Tumoren identifiziert worden. Deshalb lag es nahe, sie als potentielle Risikofaktoren für die vorliegende Fall-Kontroll-Studie einzubeziehen. Die Ergebnisse der logistischen Regressionen (Tabelle 13) weisen auf ein über alle Auswertungsebene stabil erhöhtes Erkrankungsrisiko hin. Bei der Analyse nach Tertilen der Expositionsjahre zeigt sich insofern ein bemerkenswerter Befund, als sowohl die erste als auch die dritte Tertile mit signifikant erhöhten Odds Ratios verbunden sind, nicht jedoch die zweite Tertile.

Tabelle 13. Risiko durch Exposition gegenüber Lösungsmitteln

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	P
Lösungsmittel jemals	1	**1.611 (1.257 - 2.065)**	14.19	0.0002
Lösungsmittel jemals	2	**1.532 (1.166 - 2.013)**	9.39	0.0022
Lösungsmittel jemals	3	**1.561 (1.185 - 2.055)**	10.04	0.0015
Lösungsmittel-Jahre	1	**1.019 (1.009 - 1.029)**	14.84	0.0001
Lösungsmittel-Jahre	2	**1.016 (1.005 - 1.028)**	8.27	0.0040
Lösungsmittel-Jahre	3	**1.017 (1.005 - 1.028)**	8.39	0.0038
Lösungsmittel-Jahre 1. Tertile	1	**1.612 (1.084 - 2.397)**	5.56	0.0184
Lösungsmittel-Jahre 2. Tertile		1.227 (0.800 - 1.880)	0.88	0.3489
Lösungsmittel-Jahre 3. Tertile		**1.920 (1.364 - 2.702)**	14.01	0.0002
Lösungsmittel-Jahre 1. Tertile	2	**1.565 (1.028 - 2.384)**	4.36	0.0368
Lösungsmittel-Jahre 2. Tertile		1.231 (0.773 - 1.962)	0.77	0.3817
Lösungsmittel-Jahre 3. Tertile		**1.753 (1.190 - 2.583)**	8.06	0.0045
Lösungsmittel-Jahre 1. Tertile	3	**1.627 (1.066 - 2.483)**	5.09	0.0241
Lösungsmittel-Jahre 2. Tertile		1.215 (0.760 - 1.945)	0.66	0.4159
Lösungsmittel-Jahre 3. Tertile		**1.794 (1.215 - 2.649)**	8.64	0.0033

Adjustierung:
1: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung
2: zusätzlich Packyear, Schnupftabak-Dosenjahre (1/Woche) Jahre der Exposition gegen Hartholzstaub, Asbest, Gebrauch von Nasenspray/Nasentropfen und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3. zusätzlich tägliche Ernährung mit Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft, Gegrilltem bzw. Gebratenem, Geräuchertem

II.7 Exposition gegenüber Hartholzstaub als Risikofaktor

Hartholzstaub ist historisch wohl der erste Risikofaktor für Malignome im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen. Wie Tabelle 14 ausweist, finden sich für die binären Variablen Odds Ratios über 2, die stabil über alle Adjustierungsstufen sind und zu den größten in dieser Studie ermittelten gehören. Bei der Quantifizierung nach Tertilen finden sich in der dritten Tertile Risiko-Erhöhungen, die bis über 400% hinausgehen.

Tabelle 14. Hartholz-Staub als Risikofaktor

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Hartholz tägl. oder mehrmals/Woche	1	**2.293 (1.426 - 3.687)**	11.74	0.0006
Hartholz tägl. oder mehrmals/Woche	2	**2.332 (1.398 - 3.889)**	10.52	0.0012
Hartholz tägl. oder mehrmals/Woche	3	**2.348 (1.408 - 3.917)**	10.70	0.0011
Jahre Hartholz tägl. oder mehrmals/Woche	1	**1.033 (1.016 - 1.050)**	14.82	0.0001
Jahre Hartholz tägl. oder mehrmals/Woche	2	**1.038 (1.020 - 1.056)**	17.17	0.0000
Jahre Hartholz tägl. oder mehrmals/Woche	3	**1.038 (1.019 - 1.056)**	16.57	0.0000
Hartholz-Jahre 1. Tertile	1	1.192 (0.422 - 3.365)	0.11	0.7402
Hartholz-Jahre 2. Tertile		1.573 (0.662 - 3.738)	1.05	0.3049
Hartholz-Jahre 3. Tertile		**4.097 (2.073 - 8.097)**	16.46	0.0000
Hartholz-Jahre 1. Tertile	2	0.956 (0.323 - 2.826)	0.01	0.9348
Hartholz-Jahre 2. Tertile		1.336 (0.515 - 3.468)	0.35	0.5518
Hartholz-Jahre 3. Tertile		**5.502 (2.647 - 11.437)**	20.85	0.0000
Hartholz-Jahre 1. Tertile	3	1.033 (0.351 - 3.038)	0.00	0.9530
Hartholz-Jahre 2. Tertile		1.357 (0.525 - 3.503)	0.40	0.5287
Hartholz-Jahre 3. Tertile		**5.423 (2.583 - 11.385)**	19.96	0.0000

Adjustierung:
1: Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulbildung
2: zusätzlich Packyear, Schnupftabak-Dosenjahre (1/Woche) Jahre der Exposition gegen Asbest, Lösungsmittel, Gebrauch von Nasenspray/Nasentropfen und Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3. zusätzlich tägliche Ernährung mit Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft, Gegrilltem bzw. Gebratenem, Geräuchertem

II.8 Nasensprays, Nasentropfen und Nasenspülungen als Risikofaktor

Die Anwendung von Nasensprays, Nasentropfen oder Nasensprays regelmäßig über mehr als einen Monat pro Jahr kann unter Umständen als Indikator für eine Nasenerkrankung angesehen werden, da eine Erkältungskrankheit mit Schnupfen kaum über 14 Tagen andauern dürfte. Lediglich die binäre Ausprägung dieses Faktors führt in der zweiten Adjustierungsebene zu einer signifikant erhöhten Odds Ratio (Tabelle 15).

Tabelle 15. Nasenspülungen/Nasensprays als Risikofaktor

Unabhängige Variable	Adjust.	Odds Ratio (95% CI)	Chi2	p
Jemals Nasenspülung/Nasenspray	1	1.356 (0.904 - 2.032)	2.17	0.1408
	2	**1.592 (1.040 - 2.436)**	4.59	0.0322
	3	1.524 (0.991 - 2.344)	3.68	0.0550
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1	1.002 (0.973 - 1.031)	0.01	0.9180
	2	1.008 (0.979 - 1.037)	0.27	0.6010
	3	1.004 (0.975 - 1.034)	0.08	0.7842
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	1	1.696 (0.853 - 3.369)	2.27	0.1317
Nasenspray-Jahre 2.Tert.		1.042 (0.463 - 2.343)	0.01	0.9214
Nasenspray-Jahre 3.Tert.		1.339 (0.741 - 2.417)	0.94	0.3335
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	2	2.002 (0.969 - 4.135)	3.52	0.0608
Nasenspray-Jahre 2.Tert.		1.131 (0.483 - 2.648)	0.08	0.7774
Nasenspray-Jahre 3.Tert.		1.642 (0.887 - 3.041)	2.49	0.1146
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	3	1.928 (0.934 - 3.981)	3.15	0.0758
Nasenspray-Jahre 2.Tert.		1.144 (0.484 - 2.706)	0.09	0.7592
Nasenspray-Jahre 3.Tert.		1.507 (0.806 - 2.818)	1.65	0.1991

Adjustierung:
1 = Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse, Schulabschluss
2 = zusätzlich Schnupftabak-Dosenjahre, Packyear, Expositionsjahre für Hartholzstaub, Lösungsmittel, Asbest, Anwendung von Insektiziden im Haushalt
3 = zusätzlich für Ernährungs-Indizes

II.8 Ernährungsverhalten als modifizierende Faktoren

Im Bereich der kardiovaskulären Epidemiologie gehören aus dem Ernährungsverhalten abgeleitete Faktoren seit langem zu den etablierten Risikofaktoren bzw. protektiven Faktoren. Dieses gilt für die Krebsepidemiologie noch keineswegs. Die Bildung von drei Indizes aus den Daten der im Erhebungsinstrument angewendeten Food-Frequency-List finden ihre rationale Basis in epidemiologischen Studien, die einen protektiven Effekt einer an Flavonoiden reichen Kost nahe legen, und auf anderen Studien, die vermuten lassen, dass die beim Braten, Grillen und Räuchern entstehenden Carcinogene das Erkrankungsrisiko an Malignomen erhöhen könnten.

Tabelle 16. Einfluss von Ernährungsgewohnheiten auf das Erkrankungsrisiko

Unabhängige Variable	Adjustierung	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Täglich Gemüse/Obst/Salate/Fruchtsaft	1	**0.810 (0.701 - 0.935)**	8.27	0.0040
Täglich Gebratenes/Gegrilltes		**2.025 (1.367 - 3.002)**	12.36	0.0004
Täglich Geräuchertes		0.773 (0.508 - 1.175)	1.46	0.2274
Täglich Gemüse/Obst/Salate/Fruchtsaft	2	**0.810 (0.701 - 0.935)**	8.27	0.0040
Täglich Gebratenes/Gegrilltes		**2.022 (1.364 - 2997)**	12.29	0.0005
Täglich Geräuchertes		0.773 (0.508 - 1.175)	1.45	0.2139
Täglich Gemüse/Obst/Salate/Fruchtsaft	3	0.907 (0.779 - 1.055)	1.60	0.2065
Täglich Gebratenes/Gegrilltes		**2.058 (1.355 - 3.125)**	11.47	0.0007
Täglich Geräuchertes		0.709 (0.457 - 1.101)	2.34	0.1259
Täglich Gemüse/Obst/Salate/Fruchtsaft	4	0.862 (0.737 - 1.007)	3.50	0.0615
Täglich Gebratenes/Gegrilltes		**1.969 (1.289 - 3.009)**	9.81	0.0017
Täglich Geräuchertes		0.771 (0.491 - 1.210)	1.28	0.2578
Täglich Gemüse/Obst/Salate/Fruchtsaft	5	**0.585 (0.419 - 0.818)**	9.82	0.0017
Täglich Gebratenes/Gegrilltes		1.414 (0.572 - 3.496)	0.56	0.4529
Täglich Geräuchertes		0.784 (0.297 - 2.071)	0.24	0.6232
Täglich Gemüse/Obst/Salate/Fruchtsaft	6	1.056 (0.853 - 1.308)	0.25	0.6148
Täglich Gebratenes/Gegrilltes		**1.873 (1.033 - 3.398)**	4.27	0.0388
Täglich Geräuchertes		0.783 (0.431 - 1.422)	0.65	0.4215

Adjustierung:
1 = Geburtsjahr, Gemeindegrösse, Schulabschluss
2 = zusätzlich Schnupftabak-Dosenjahre
3 = zusätzlich Packyears
4 = zusätzlich Exposition mit Insektiziden im Haushalt und Expositionsdauern für Hartholzstaub, Asbest, Lösungsmittel, Nasenspülungen bzw. Nasensprays
5 = Adjustierung wie 4, jedoch bei Fällen und Kontrollen Analyse beschränkt auf Nie-Raucher
6 = Adjustierung wie 4, jedoch bei Fällen und Kontrollen Analyse beschränkt auf Raucher

Die Analysen der Daten der vorliegenden Studie zeigen zum Einen eine Verdoppelung des Erkrankungsrisikos für solche Personen, die täglich Gebratenes oder Gegrilltes auf dem Speisezettel haben (Tabelle 16). Der Verzehr von Geräuchertem führt dagegen zu keinem erkennbaren Risiko. Die Risiko-Erhöhung durch Gegrilltes und Gebratenes scheint, wie weitere Analysen zeigen, auf die Gruppe der Raucher beschränkt zu sein. Dagegen findet sich eine signifikante Senkung des Erkrankungsrisikos um mehr als 40% lediglich bei einer Beschränkung der Analysen auf Nie-Raucher. (Daten nicht gezeigt.)

II.9 Risiken durch berufliche Tätigkeiten

Die Odds Ratios für Berufsgruppen (Tabelle 17) sind sowohl für Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse und Schulbildung als auch zusätzlich für Rauchen und den Gebrauch von Schnupftabak adjustiert worden. Bei solchen Personen, die mehrere verschiedene Berufstätigkeiten aufwiesen, ist jeweils die am längsten dauernde Berufstätigkeit in diesen Analysen berücksichtigt worden.

Tabelle 17. Erkrankungsrisiko nach Berufsgruppen

	Adjustiert für Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse und Schulbildung			Zusätzlich adjustiert für Packyears und Schnupftabak-Dosenjahre		
Berufsgruppe	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Bundeswehr, Wehrmacht	1.798 (0.562 - 5.749)	0.9788	0.3225	1.866 (0.552 - 6.313)	1.01	0.3158
Wissenschaftler, wiss.-techn. Personal	0.968 (0.194 - 4.840)	0.00	0.9688	1.114 (0.216 - 5.743)	0.02	0.8973
Architekten, Ingenieure	0.597 (0.354 - 1.006)	3.75	0.0528	0.656 (0.378 - 1.140)	2.23	0.1352
Medizin-Berufe	0.866 (0.452 - 1.660)	0.19	0.6657	0.962 (0.489 - 1.891)	0.01	0.9107
Buchhalter, Statistiker	1.508 (0.545 - 4.170)	0.63	0.4289	2.290 (0.755 - 6.947)	2.14	0.1436
Lehrer, Juristen Artisten	0.771 (0.421 - 1.411)	0.71	0.3984	0.755 (0.401 - 1.421)	0.76	0.3832
Manager, leitende Angestellte	0.762 (0.509 - 1.141)	1.74	0.1868	0.728 (0.476 - 1.114)	2.14	0.1435
Büroangestellte	1.102 (0.680 - 1.785)	0.16	0.6926	1.076 (0.647 - 1.789)	0.08	0.7769
Verkäufer	1.060 (0.686 - 1.638)	0.07	0.7931	0.935 (0.591 - 1.479)	0.08	0.7749
Dienstleistungsberufe	1.727 (0.936 - 3.185)	3.06	0.0804	1.758 (0.942 - 3.283)	3.14	0.0764
Bauern	**0.436 (0.227 - 0.841)**	6.14	0.0132	0.611 (0.311 - 1.202)	2.04	0.1536
Gärtner, Viehzüchter, Fischer, Jäger	0.560 (0.157 - 1.998)	0.80	0.3718	0.651 (0.172 - 2.460)	0.40	0.5271
Bergleute	2.255 (0.472 - 10.78)	1.04	0.3082	1.477 (0.247 - 8.834)	0.18	0.6692
Metallherstellung	1.933 (0.322 - 11.63)	0.52	0.4714	2.281 (0.361 - 14.42)	0.77	0.3809

Tabelle 17. Erkrankungsrisiko nach Berufsgruppen (Fortsetzung)

	Adjustiert für Geburtsjahr, Gemeinde-größen-Klasse und Schulbildung			Zusätzlich adjustiert für Packyears und Schnupftabak-Dosenjahre		
Berufsgruppe*	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Chemie-Berufe	2.339 (0.880 - 6.218)	2.90	0.0885	1.929 (0.647 - 5.755)	1.39	0.2386
- Gummi- und Kunststoff-Hersteller (ohne Reifenherstellung)	2.878 (0.824 - 10.05)	2.75	0.0974	2.515 (0.670 - 9.443)	1.87	0.1718
Lebensmittel-, Getränke- & Tabak-Herstellung	0.648 (0.232 - 1.812)	0.68	0.4081	0.672 (0.238 - 1.901)	0.56	0.4543
Textilherstellung	0.967 (0.277 - 3.379)	0.00	0.9582	1.027 (0.276 - 3.826)	0.00	0.9686
Leder-, Pelz-Herstellung, Schuhmacher	1.315 (0.145 - 11.89)	0.06	0.8076	1.164 (0.117 - 11.61)	0.02	0.8972
Holzbearbeitung, Holz-verarbeitung	**2.335 (1.509 - 3.612)**	14.50	0.0001	**2.516 (1.573 - 4.026)**	14.81	0.0001
- Tischler	**2.498 (1.492 - 4.181)**	12.13	0.0005	**2.972 (1.718 - 5.140)**	15.18	0.0001
- Schreiner	**2.183 (1.003 - 4.753)**	3.87	0.0492	**1.865 (0.800 - 4.347)**	2.09	0.1486
Steinmetze	0.576 (0.068 - 4.915)	0.25	0.6144	0.421 (0.048 - 3.700)	0.61	0.4352
Schmiede, Maschinen-,Werkzeugbauer	**2.169 (1.188 - 3.959)**	6.36	0.0117	**2.268 (1.191 - 4.318)**	6.21	0.0127
- Werkzeugmaschinen bediener	**3.011 (1.353 - 6.700)**	7.29	0.0069	**3.747 (1.594 - 8.808)**	9.17	0.0025
Elektriker, Elektroniker	0.858 (0.474 - 1.555)	0.25	0.6139	0.996 (0.527 - 1.882)	0.00	0.9907
Klempner, Schweißer	1.764 (0.932 - 3.341)	3.04	0.0814	1.842 (0.938 - 3.618)	3.15	0.0761
- Rohrschlosser	1.151 (0.417 - 3.175)	0.07	0.7866	1.425 (0.493 - 4.122)	0.43	0.5133
- Schweißer	**6.653 (1.578 - 28.06)**	6.66	0.0099	**5.838 (1.437 - 23.71)**	6.09	0.0136
- Blechkaltverformer	1.408 (0.425 - 4.657)	0.31	0.5754	0.936 (0.242 - 3.619)	0.01	0.9239
Töpfer, Glasbläser	0.750 (0.079 - 7.129)	0.06	0.8021	0.609 (0.046 - 8.052)	0.14	0.7069
Papierherstellung, Drucker	0.347 (0.078 - 1.550)	1.92	0.1656	0.299 (0.065 - 1.368)	2.42	0.1197
Maler	0.950 (0.337 - 2.683)	0.01	0.9236	0.899 (0.276 - 2.922)	0.03	0.8591
Juweliere, Instrumenten-macher	0.655 (0.126 - 3.419)	0.25	0.6158	0.568 (0.106 - 3.044)	0.44	0.5093
Bauarbeiter, Maurer	0.928 (0.587 - 1.466)	0.10	0.7476	0.820 (0.507 - 1.326)	0.66	0.4177
Transportarbeiter, Schwermaschinen-bediener	1.126 (0.742 - 1.709)	0.31	0.5780	0.957 (0.616 - 1.486)	0.04	0.8444
sonstige Berufe, ohne Beruf	**2.573 (1.682 -3.935)**	19.00	0.0000	**2.272 (1.437 - 3.592)**	12.32	0.0004

* Die Zusammenfassung verschiedener ISCO-Kodes zu Berufsgruppen folgt weitgehend einem Vorschlag von W. Ahrens, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (2004)

Die Prävalenzen für die am längsten ausgeübte Berufstätigkeit bei Fällen und Kontrollen finden sich als Tabelle im Anhang. Es finden sich bei diesen Analysen eine Berufsgruppe mit signifikant erniedrigtem Erkrankungsrisiko: Bauern mit einer Odds Ratio von 0.436 (95% Vertrauensbereich 0.227 -0.841). Allerdings steigt die Odds Ratio nach Adjustierung für Rauchen und Gebrauch von Schnupftabak auf 0.611 (95%-Vertrauensbereich 0.311-1.202).

Daneben finden sich einige Berufsgruppen mit deutlich erhöhter Odds Ratio. Es wurde bei so auffällig gewordenen Gruppen durch Analyse der ursprünglichen Untergruppen von ISCO-Kodes zu ermitteln, ob sich in diesen Auffälligkeiten fänden. Dieses Vorgehen führte zu keinem weiteren Ergebnis bei den „sonstigen Berufen“, bei denen auch Arbeitslose subsumiert worden waren (Odds Ratio 2.573, 95%-Vertrauensbereich 1.682 -3.935).

In vergleichbarer Weise konnten jedoch in der Gruppe der Holz bearbeitenden und verarbeitenden Berufe diejenigen der Tischler, vor allem aber die der Zimmerer als solche identifiziert werden, durch die die erhöhte Odds Ratio der Hauptgruppe hervorgerufen worden war. Die Gruppe der Sägewerksarbeiter, bei denen primär ein erhöhtes Risiko zu vermuten gewesen wäre, war zu gering besetzt, um eine Schätzung zu erlauben.

Besonders stark stieg die Odds Ratio für Klempner und Schweißer (OR 1.842) nach Analyse der Untergruppen an: Es fand sich ein maximal erhöhtes Risiko bei Schweißern von 5.838 (95%-Vertrauensbereich 1.437 -2371).

II.10 Analysen ohne erhöhte Erkrankungsrisiken

Es müssen an dieser Stelle diejenigen Analysen erwähnt werden, die in keiner Weise ein erhöhtes Erkrankungsrisiko erbracht haben.

Sämtliche Variablen der Zusatzfragebögen für Land- und Forstwirtschaft sowie für Berufe der Metallbearbeitung und Metallverarbeitung blieben ohne Ergebnis. Beim Zusatzfragebogen für die Holzbearbeitung konnte, wie oben ausgeführt, lediglich die Exposition gegenüber Hartholzstaub weiter führen.

Ohne signifikant erhöhte Odds Ratios blieben die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen und gegenüber Tabakrauch als Nichtraucher. Vorerkrankungen der Nase hatten keine prädiktive Bedeutung für das später auftretende Malignom.

Alkoholkonsum wurde schließlich in seinen Einzelkomponenten (Genuss von Wein, Bier und Spirituosen jeweils für Wochentage und für das Wochenende) erhoben und sowohl als binäre Variable als auch quantifiziert als Menge absolutem Alkohol pro Woche nach den drei Getränkearten als auch zusammengefasst analysiert. Alle Ergebnisse führten zu keiner Odds Ratio, die von 1 verschieden gewesen wäre.

III. Explorative Analysen nach Lokalisation und histologischen Befund

Das Design der Studie sah ursprünglich keine Analysen nach der Lokalisation des Primärtumors bzw. nach histologischem Befund vor. Der wissenschaftliche Beirat der Studie schlug jedoch explorative Analysen in verschiedenen Kategorien vor. Diese Analysen konnten wegen der geringeren Anzahl der dafür zur Verfügung stehenden Fälle naturgemäß nicht in vergleichbarer Tiefe durchgeführt werden wie die oben dargestellten Analysen. Zur Veranschaulichung sind jeweils die vollen gerechneten Modelle tabellarisch sowohl für Quantile als auch für Expositionszeiten bzw. Expositionsmengen als stetige Variable dargestellt worden, für letztere auch isoliert in Beschränkung auf Raucher bei Fällen und Kontrollen.

III.1 Lokalisation Nasenhaupthöhle

Bei dieser Lokalisation des Primärtumors finden sich erhöhte Risiken für das Rauchen sowie für die Exposition gegenüber Lösungsmitteln (Tabelle 18.1). Die Odds Ratios für die vierte Quartile des Rauchens ist mit 5.32 deutlich größer als in der Auswertung über sämtliche Loksalisationen zusammengefasst (3.94). Das Gleiche gilt für die Exposition gegenüber Lösungsmitteln, wo bei dieser Lokalisation für die dritte Tertile ein Wert von 3.2 resultiert (alle Lokalisationen kombiniert: 1.79). Bei der Beschränkung der Analyse auf Raucher (Tabelle 18.3) steigt die Odds Ratio für das Jahr der Exposition mit Lösungsmitteln von 1.035 auf 1.063 an, ein möglicher Hinweis auf eine Interaktion zwischen Rauchen und Lösungsmitteln.

III.2 Lokalisation Nasennebenhöhlen

Bei der Analyse für diese Lokalisation nach Quantilen (Tabelle 19.1) zeigen sich stark erhöhte Odds Ratios für die dritte und vierte Quartile von Schnupftabak-Dosenjahren (OR 5.91 bzw. 3.29). Packyears sind in der vierten Quartile erhöht (OR 4.41), ohne dass sich in den Quartilen 1-3 ein biologischer Gradient abgezeichnet hätte. Dieser zeigt sich dagegen deutlich bei der Exposition gegenüber Hartholzstaub (OR 1.15 / 2.61 / 10.83). Bei der Exposition gegenüber Lösungsmitteln finden sich erhöhte Werte für die erste sowie für die dritte Tertile (OR 2.06 bzw. 2.55), während die zweite Tertile einen nicht von 1 verschiedenen Wert aufweist. Die Schätzung für die erste Quartile ist wegen unzureichender Zellenbesetzung nicht möglich.

Bei der Analyse nach Expositionsmenge als stetige Variable (Tabellen 19.2-19.4) zeigen sich signifikante Erhöhungen für Packyears sowie für die Exposition gegenüber Hartholzstaub und Lösungsmitteln. Diese Werte steigen bei einer Beschränkung der Auswertung auf Raucher an. Zusätzlich findet sich für Schnupftabak-Dosenjahre ein signifikant erhöhter Wert (OR 1.026). Betrachtet man die Ergebnisse bei einer Analyse beschränkt auf Nie-Raucher (Tabelle 19.4), so findet sich für Schnupftabak-Dosenjahre keine Erhöhung der Odds Ratio mehr; dagegen steigt die Odds Ratio für Hartholzstaub-Exposition auf 1.16 pro Jahr verglichen mit dem entsprechenden Wert für Raucher auf mehr als das Doppelte an. Zusätzlich findet sich bei Nie-Rauchern eine signifikante Erhöhung der Odds Ratio für die Anwendung von Insektiziden im Haushalt.

III.3 Lokalisation Nasopharynx

Bei der Auswertung nach Quantilen (Tabelle 20.1) finden sich angedeutete biologische Gradienten mit jeweils signifikant erhöhten Odds Ratios in der obersten Perzentile für Packyears sowie für die Anwendung von Nasensprays (bzw. Nasentropfen oder Nasenspülungen). Bei der Exposition gegenüber Lösungsmitteln findet sich für die erste Tertile eine signifikant erhöhte Odds Ratio (2.13), nicht dagegen für die zweite oder dritte Tertile. Bei den Ernährungs-Indizes zeigt der Index für den täglichen Verzehr von Obst, Gemüse oder Salat eine signifikante Senkung des Erkrankungsrisikos um 22%, während eine Ernährung, die täglich Gegrilltes oder Gebratenes enthält, zu einer deutlichen Erhöhung des Risikos führt (OR 2.39). Zusätzlich findet sich nach der Anwendung von Insektiziden im Haushalt eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos auf mehr als das Doppelte (OR 2.19).

Die Analyse nach Expositionsvolumen (Tab 20.2) lässt die zuvor beobachteten Effekte nach Lösungsmitteln und Nasenspray/Nasenspülung verschwinden. Eine Beschränkung auf Raucher in der Analyse (Tabelle 20.3) bringt als zusätzlichen Effekt eine Odds Ratio von 1.053 pro Jahr der Asbest-Exposition hinzu.

III.4 Histologische Klassifikation Plattenepithel-Carcinom

Plattenepithel-Carcinome stellen die umfangreichste Gruppe aller histologischen Diagnosen. In der Quantil-Analyse in der Tabelle 21.1 zeigen sich deutliche Risiko-Erhöhungen in der vierten Quartile der Schnupftabak-Dosenjahre (OR 6.96) und stärker noch bei Packyears (OR 10.3). Lösungsmittel-Exposition wird in der dritten Tertile signifikant (OR 1.97).

Korrespondierend dazu sind die Ergebnisse der Analyse ohne Perzentilbildung (Tabelle 21.2). Hinzu kommt in dieser Analyse eine Verdoppelung des Risikos nach dem täglichen Verzehr von Gegrilltem oder Gebratenem (OR 2.04). Dieser Risikofaktor verfehlte in der Quantil-Analyse knapp die Signifikanz.

Beschränkt man die Analysen auf Nie-Raucher (Tabelle 21.3), so findet sich für Schnupftabak-Dosenjahre eine Odds Ratio von 0.999. Kein anderer der untersuchten Risikofaktoren zeigt ein signifikantes Ergebnis. Dagegen bleiben bei einer Analyse mit rauchenden Fällen und rauchenden Kontrollen (Tabelle 21.4) Packyears und Schnupftabak-Dosenjahre deutlich signifikant erhöht (OR 1.04 bzw. 1.14).

III.5 Histologische Klassifkation Adeno-Carcinom

Bei Adeno-Carcinomen (Tabelle 22.1) findet sich die stärkste Risiko-Erhöhung in der dritten Tertile der Hartholzstaub-Exposition mit einer Odds Ratio von 82.7. Daneben steigt das Risiko durch Rauchen auf das Zweieinhalbfache in der vierten Quartile. Die Ergebnisse für die Quartilen der Schnupftabak-Dosenjahre sind insofern inkonsistent, als wegen fehlender Zellenbesetzungen Schätzungen von Odds Ratios lediglich für die zweite und dritte Quartile (in letzterer erhöht) möglich sind.

Bei einer Stratifikation der Analysen nach Rauchern und Nie-Rauchern (Tabellen 22.3 und 22.4) findet sich durchgängig eine Risiko-Erhöhung für Jahre der Exposition gegenüber Hartholzstaub, bei Rauchern ausschließlich eine erhöhte Odds Ratio für Lösungsmittel-

Jahre und bei Nie-Rauchern eine stark erhöhte Odds Ratio für die Anwendung von Insektiziden im Haushalt.

III.6 Histologische Klassifikation Schmincke-Regaud-Maligome

Bei dieser Analyse zeigt sich das Problem von relativ kleinen Fallzahlen, das zu relativ grossen Konfidenzintervallen führt: In der Auswertung nach Quantilen findet sich für Packyears ein angedeuteter biologischer Gradient (Tabelle 23.1), ohne dass die Odds Ratio in einer der Quartilen signifikant würde. Bei der Analyse nach Expositionsjahren findet sich dagegen eine mit 1.04 signifikant erhöhte Odds Ratio (Tabelle 23.2). Die isolierte Risiko-Erhöhung in der ersten Tertile von Lösungsmitteljahren (OR 4.88) kann naturgemäß nicht zu einer Risikosteigerung bei Expositionsjahren allgemein führen. Die Risiko-Erhöhung durch den täglichen Verzehr von Gebratenem oder Gegrilltem fällt mit Werten über 4 deutlich größer aus als bei Plattenepithel-Carcinomen.

III.7 Histologische Klassifikation undifferenzierte Carcinome

Bei dieser in dieser Studie relativ kleinen Gruppe von Malignomen (N = 34) finden sich bei beiden Arten von Analysen (Tabelle 24.1 und 24.2) erhöhte Risiken nach Rauchen, Asbest-Exposition und Anwendung von Insektiziden im Haushalt.

Tabelle 18.1 Risikofaktoren für die Lokalisation Nasenhaupthöhle nach Quantilen (Fälle = 87 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	-	-	-
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile	2.320 (0.255 - 21.136)	0.56	0.4552
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile	0.809 (0.091 - 7.196)	0.04	0.8492
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile	0.729 (0.060 - 8.799)	0.06	0.8036
Packyear 1. Quartile	0.751 (0.234 - 2.416)	0.23	0.6312
Packyear 2. Quartile	0.513 (0.166 - 1.591)	1.33	0.2479
Packyear 3. Quartile	1.403 (0.547 - 3.602)	0.50	0.4811
Packyear 4. Quartile	**5.317 (2.666 - 10.605)**	22.50	0.0000
Hartholz-Jahre 1.Tert.	3.350 (0.458 - 24.486)	1.42	0.2335
Hartholz-Jahre 2.Tert.	1.823 (0.316 - 10.505)	0.45	0.5016
Hartholz-Jahre 3.Tert.	3.619 (0.836 - 15.671)	2.96	0.0854
Lösungsmittel-Jahre 1.Tert.	0.404 (0.079 - 2.068)	1.18	0.2767
Lösungsmittel-Jahre 2.Tert.	1.854 (0.757 - 4.539)	1.82	0.1768
Lösungsmittel-Jahre 3.Tert.	**3.196 (1.517 - 6.733)**	9.34	0.0022
Asbestjahre 1.Tert.	0.394 (0.038 - 4.047)	0.62	0.4329
Asbestjahre 2.Tert.	1.279 (0.409 - 3.997)	0.18	0.6717
Asbestjahre 3.Tert.	0.979 (0.282 - 3.404)	0.00	0.9737
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	3.614 (0.796 - 16.414)	2.77	0.0961
Nasenspray-Jahre 2.Tert.	1.083 (0.147 - 7.958)	0.01	0.9375
Nasenspray-Jahre 3.Tert.	0.179 (0.018 - 1.812)	2.12	0.1453
Jemals Insektizide im Haushalt	1.188 (0.521 - 2.707)	0.17	0.6816
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.894 (0.628 - 1.273)	0.38	0.5356
Täglich Gegrilltes/Gebratenes	2.283 (0.908 - 5.738)	3.08	0.0793
Täglich Geräuchertes	0.359 (0.121 - 1.068)	3.39	0.0655

Tabelle 18.2. Risikofaktoren für die Lokalisation Nasenhaupthöhle
(Fälle = 87 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	0.961 (0.859 - 1.076)	0.48	0.4904
Packyears	**1.070 (1.047 - 1.094)**	36.41	0.0000
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	1.029 (0.995 - 1.064)	2.69	0.1007
Lösungsmittel-Jahre	**1.035 (1.014 - 1.057)**	10.44	0.0012
Asbest-Jahre	0.998 (0.955 - 1.042)	0.01	0.9200
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	0.937 (0.830 - 1.058)	1.11	0.2920
Jemals Insektizide im Haushalt	1.212 (0.521 - 2.818)	0.20	0.6552
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.873 (0.624 - 1.220)	0.64	0.4255
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	2.268 (0.893 - 5.759)	2.97	0.0849
Täglich Geräuchertes	0.592 (0.215 - 1.630)	1.03	0.3100

Tabelle 18.3. Risikofaktoren für die Lokalisation Nasenhaupthöhle
(Fälle und Kontrollen beschränkt auf Raucher)
(Fälle = 80 / Kontrollen = 1415)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	1.025 (0.961 - 1.093)	0.56	0.4544
Packyears	**1.140 (1.082 - 1.201)**	24.09	0.0000
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	1.043 (0.976 - 1.114)	1.54	0.2139
Lösungsmittel-Jahre	**1.063 (1.030 - 1.098)**	14.24	0.0002
Asbest-Jahre	1.002 (0.937 - 1.073)	0.00	0.9474
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1.028 (0.887 - 1.190)	0.13	0.7166
Jemals Insektizide im Haushalt	0.610 (0.139 - 2.676)	0.43	0.5121
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	1.317 (0.787 - 2.204)	1.10	0.2946
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	3.007 (0.591 - 15.301)	1.76	0.1846
Täglich Geräuchertes	0.288 (0.061 - 1.361)	2.47	0.1162

Tabelle 19.1 Risikofaktoren für die Lokalisation Nasennebenhöhlen nach Quantilen (Fälle = 159 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	-	-	-
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile	2.386 (0.247 - 23.034)	0.57	0.4521
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile	**5.914 (1.658 - 21.097)**	7.50	0.0062
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile	**3.290 (1.100 - 9.838)**	4.54	0.0331
Packyear 1. Quartile	0.762 (0.379 - 1.530)	0.59	0.4441
Packyear 2. Quartile	0.658 (0.307 - 1.408)	1.16	0.2808
Packyear 3. Quartile	0.563 (0.265 - 1.196)	2.23	0.1353
Packyear 4. Quartile	**4.413 (2.588 - 7.526)**	29.73	0.0000
Hartholz-Jahre 1.Tert.	1.145 (0.242 - 5.429)	0.03	0.8643
Hartholz-Jahre 2.Tert.	2.612 (0.664 - 10.278)	1.89	0.1696
Hartholz-Jahre 3.Tert.	**10.825 (4.268 - 27.453)**	25.16	0.0000
Lösungsmittel-Jahre 1.Tert.	**2.056 (1.070 - 3.951)**	4.68	0.0305
Lösungsmittel-Jahre 2.Tert.	1.176 (0.522 - 2.653)	0.15	0.6956
Lösungsmittel-Jahre 3.Tert.	**2.546 (1.392 - 4.655)**	9.21	0.0024
Asbestjahre 1.Tert.	0.432 (0.100 - 1.866)	1.26	0.2609
Asbestjahre 2.Tert.	1.083 (0.438 - 2.676)	0.03	0.8632
Asbestjahre 3.Tert.	2.019 (0.864 - 4.714)	2.63	0.1046
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	2.178 (0.727 - 6.523)	1.93	0.1642
Nasenspray-Jahre 2.Tert.	0.502 (0.096 - 2.631)	0.66	0.4151
Nasenspray-Jahre 3.Tert.	0.658 (0.193 - 2.241)	0.45	0.5037
Jemals Insektizide im Haushalt	1.595 (0.889 - 2.863)	2.45	0.1174
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.941 (0.724 - 1.223)	0.21	0.6498
Täglich Gegrilltes/Gebratenes	1.602 (0.779 - 3.295)	1.64	0.1999
Täglich Geräuchertes	1.028 (0.492 - 2.150)	0.01	0.9414

Tabelle 19.2. Risikofaktoren für die Lokalisation Nasennebenhöhlen
(Fälle = 159 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	1.009 (0.999 - 1.019)	3.15	0.0760
Packyears	**1.063 (1.044 - 1.081)**	47.97	0.0000
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	**1.058 (1.034 - 1.082)**	22.73	0.0000
Lösungsmittel-Jahre	**1.021 (1.004 - 1.039)**	6.01	0.0142
Asbest-Jahre	1.030 (1.000 - 1.060)	3.80	0.0512
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	0.955 (0.884 - 1.031)	1.37	0.2412
Jemals Insektizide im Haushalt	1.498 (0.839 - 2.674)	1.86	0.1721
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.941 (0.727 - 1.218)	0.21	0.6445
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	1.574 (0.787 - 3.151)	1.64	0.1999
Täglich Geräuchertes	0.935 (0.462 - 1.891)	0.04	0.8516

Tabelle 19.3. Risikofaktoren für die Lokalisation Nasennebenhöhlen
(Fälle und Kontrollen beschränkt auf Raucher)
(Fälle = 104 / Kontrollen = 1415)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	**1.026 (1.009 - 1.044)**	8.94	0.0028
Packyears	**1.120 (1.084 - 1.158)**	45.24	0.0000
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	**1.061 (1.017 - 1.107)**	7.43	0.0064
Lösungsmittel-Jahre	**1.026 (1.001 - 1.052)**	4.20	0.0404
Asbest-Jahre	1.046 (0.994 - 1.101)	2.98	0.0844
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	0.955 (0.869 - 1.051)	0.88	0.3469
Jemals Insektizide im Haushalt	0.745 (0.315 - 1.762)	0.45	0.5025
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	1.395 (0.946 - 2.056)	2.82	0.0932
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	1.179 (0.441 - 3.151)	0.11	0.7431
Täglich Geräuchertes	1.133 (0.432 - 2.976)	0.06	0.7992

Tabelle 19.4. Risikofaktoren für die Lokalisation Nasennebenhöhlen
(Fälle und Kontrollen beschränkt auf Nie-Raucher)
(Fälle = 55 / Kontrollen = 986)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	1.005 (0.989 - 1.022)	0.39	0.5325
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	**1.164 (1.037 - 1.307)**	6.60	0.0102
Lösungsmittel-Jahre	1.005 (0.964 - 1.047)	0.05	0.8268
Asbest-Jahre	1.044 (0.974 - 1.118)	1.46	0.2271
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	0.827 (0.621 - 1.100)	1.71	0.1910
Jemals Insektizide im Haushalt	**3.600 (1.231 - 10.531)**	5.47	0.0193
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.568 (0.309 - 1.046)	3.30	0.0693
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	1.033 (0.265 - 4.035)	0.00	0.9623
Täglich Geräuchertes	1.078 (0.190 - 6.097)	0.01	0.9327

Tabelle 20.1 Risikofaktoren für die Lokalisation Nasopharynx nach Quantilen
(Fälle = 181 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	0.838 (0.088 - 7.942)	0.02	0.8778
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile	0.874 (0.172 - 4.450)	0.03	0.8710
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile	0.701 (0.153 - 3.212)	0.21	0.6478
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile	2.237 (0.573 - 8.732)	1.34	0.2465
Packyear 1. Quartile	0.729 (0.366 - 1.452)	0.81	0.3689
Packyear 2. Quartile	0.829 (0.408 - 1.685)	0.27	0.6040
Packyear 3. Quartile	1.365 (0.761 - 2.446)	1.09	0.2965
Packyear 4. Quartile	**3.821 (2.359 - 6.191)**	29.66	0.0000
Hartholz-Jahre 1.Tert.	-	-	-
Hartholz-Jahre 2.Tert.	0.257 (0.025 - 2.668)	1.29	0.2554
Hartholz-Jahre 3.Tert.	1.555 (0.274 - 8.836)	0.25	0.6182
Lösungsmittel-Jahre 1.Tert.	**2.129 (1.154 - 3.929)**	5.85	0.0156
Lösungsmittel-Jahre 2.Tert.	0.862 (0.391 - 1.899)	0.14	0.7127
Lösungsmittel-Jahre 3.Tert.	0.893 (0.461 - 1.728)	0.11	0.7360
Asbestjahre 1.Tert.	0.770 (0.248 - 2.397)	0.20	0.6525
Asbestjahre 2.Tert.	0.961 (0.418 - 2.210)	0.01	0.9253
Asbestjahre 3.Tert.	1.673 (0.742 - 3.769)	1.54	0.2145
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	1.125 (0.367 - 3.444)	0.04	0.8366
Nasenspray-Jahre 2.Tert.	1.786 (0.539 - 5.919)	0.90	0.3427
Nasenspray-Jahre 3.Tert.	**2.858 (1.259 - 6.489)**	6.30	0.0121
Jemals Insektizide im Haushalt	**2.186 (1.302 - 3.669)**	8.76	0.0031
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	**0.780 (0.621 - 0.981)**	4.52	0.0335
Täglich Gegrilltes/Gebratenes	**2.394 (1.298 - 4.414)**	7.82	0.0052
Täglich Geräuchertes	0.726 (0.374 - 1.410)	0.89	0.3445

Tabelle 20.2 Risikofaktoren für die Lokalisation Nasopharynx
(Fälle = 181 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	1.003 (0.980 - 1.026)	0.05	0.8252
Packyears	**1.055 (1.039 - 1.072)**	45.38	0.0000
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	0.999 (0.956 - 1.045)	0.00	0.9668
Lösungsmittel-Jahre	1.000 (0.982 - 1.019)	0.00	0.9868
Asbest-Jahre	1.017 (0.991 - 1.043)	1.69	0.1934
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1.036 (0.999 - 1.074)	3.65	0.0562
Jemals Insektizide im Haushalt	**1.921 (1.144 - 3.227)**	6.09	0.0136
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	**0.793 (0.632 - 0.994)**	4.05	0.0443
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	**2.465 (1.356 - 4.482)**	8.75	0.0031
Täglich Geräuchertes	0.695 (0.359 - 1.344)	1.17	0.2791

Tabelle 20.3 Risikofaktoren für die Lokalisation Nasopharynx
(Fälle und Kontrollen auf Raucher beschränkt)
(Fälle = 126 / Kontrollen = 1415)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	1.012 (0.976 - 1.049)	0.39	0.5321
Packyears	**1.094 (1.064 - 1.125)**	40.11	0.0000
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	0.999 (0.932 - 1.071)	0.00	0.9844
Lösungsmittel-Jahre	0.988 (0.962 - 1.016)	0.69	0.4049
Asbest-Jahre	**1.053 (1.010 - 1.098)**	5.86	0.0155
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1.036 (0.987 - 1.088)	2.05	0.1521
Jemals Insektizide im Haushalt	**2.462 (1.247 - 4.863)**	6.73	0.0095
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.860 (0.641 - 1.155)	1.00	0.3164
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	**2.347 (1.052 - 5.237)**	4.34	0.0372
Täglich Geräuchertes	0.778 (0.329 - 1.841)	0.33	0.5677

Tabelle 21.1. Risikofaktoren für die Histologie Plattenepithel-Carcinome nach Quantilen (Fälle = 174 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	0.990 (0.093 - 10.565)	0.00	0.9934
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile	1.785 (0.224 - 14.222)	0.30	0.5842
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile	1.272 (0.291 - 5.556)	0.10	0.7490
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile	**6.958 (2.144 - 22.575)**	10.44	0.0012
Packyear 1. Quartile	0.949 (0.430 - 2.096)	0.02	0.8971
Packyear 2. Quartile	0.617 (0.256 - 1.491)	1.15	0.2835
Packyear 3. Quartile	1.273 (0.591 - 2.741)	0.38	0.5378
Packyear 4. Quartile	**10.300 (5.843 - 18.156)**	65.02	0.0000
Hartholz-Jahre 1.Tert.	0.757 (0.124 - 4.636)	0.09	0.7635
Hartholz-Jahre 2.Tert.	0.000 (0.000 - .)	0.00	0.9836
Hartholz-Jahre 3.Tert.	1.369 (0.239 - 7.824)	0.12	0.7241
Lösungsmittel-Jahre 1.Tert.	1.165 (0.471 - 2.884)	0.11	0.7413
Lösungsmittel-Jahre 2.Tert.	1.573 (0.751 - 3.292)	1.44	0.2298
Lösungsmittel-Jahre 3.Tert.	**1.968 (1.079 - 3.588)**	4.87	0.0273
Asbestjahre 1.Tert.	0.261 (0.032 - 2.099)	1.60	0.2065
Asbestjahre 2.Tert.	0.907 (0.348 - 2.360)	0.04	0.8407
Asbestjahre 3.Tert.	1.730 (0.750 - 3.990)	1.65	0.1988
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	2.684 (0.675 - 10.664)	1.97	0.1608
Nasenspray-Jahre 2.Tert.	2.407 (0.703 - 8.239)	1.96	0.1616
Nasenspray-Jahre 3.Tert.	1.475 (0.466 - 4.673)	0.44	0.5084
Jemals Insektizide im Haushalt	1.251 (0.682 - 2.298)	0.52	0.4694
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.920 (0.713 - 1.185)	0.42	0.5176
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	1.914 (0.954 - 3.837)	3.34	0.0675
Täglich Geräuchertes	0.695 (0.330 - 1.463)	0.92	0.3382

Tabelle 21.2. Risikofaktoren für die Histologie Plattenepithel-Carcinom
(Fälle = 174 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	P
Schupftabak-Dosenjahre	**1.013 (1.002 - 1.024)**	5.66	0.0174
Packyears	**1.092 (1.073 - 1.111)**	94.75	0.0000
Jahre Hartholz (tägl oder mehrmals/Woche	0.998 (0.952 - 1.045)	0.01	0.9256
Lösungsmittel-Jahre	**1.021 (1.004 - 1.039)**	6.02	0.0142
Asbest-Jahre	1.017 (0.991 - 1.044)	1.59	0.2078
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1.014 (0.964 - 1.066)	0.29	0.5888
Jemals Insektizide im Haushalt	1.167 (0.643 - 2.119)	0.26	0.6117
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.938 (0.726 - 1.214)	0.23	0.6281
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	**2.042 (1.007 - 4.138)**	3.92	0.0477
Täglich Geräuchertes	0.756 (0.363 - 1.576)	0.56	0.4555

Tabelle 21.3 Risikofaktoren für die Histologie Plattenepithel-Carcinom
(beschränkt auf Nie-Raucher bei Fällen und Kontrollen)
(Fälle = 37/ Kontrollen = 986)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	0.999 (0.979 - 1.019)	0.01	0.9174
Jahre Hartholz (tägl oder mehrmals/Woche)	0.997 (0.915 - 1.087)	0.00	0.9528
Lösungsmittel-Jahre	1.032 (0.986 - 1.079)	1.86	0.1726
Asbest-Jahre	1.000 (0.942 - 1.061)	0.00	0.9990
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1.200 (0.943 - 1.527)	2.19	0.1385
Jemals Insektizide im Haushalt	0.711 (0.121 - 4.167)	0.14	0.7057
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.778 (0.434 - 1.394)	0.71	0.3982
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	0.761 (0.073 - 7.954)	0.05	0.8193
Täglich Geräuchertes	0.218 (0.032 - 1.478)	2.43	0.1188

Tabelle 21.4. Risikofaktoren für die Histologie Plattenepithel-Carcinom (beschränkt auf Raucher bei Fällen und Kontrollen)
(Fälle = 137 / Kontrollen = 1415)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	**1.037 (1.017 - 1.058)**	13.38	0.0003
Packyears	**1.144 (1.107 - 1.181)**	65.74	0.0000
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	0.988 (0.918 - 1.063)	0.11	0.7449
Lösungsmittel-Jahre	1.021 (0.999 - 1.044)	3.44	0.0636
Asbest-Jahre	1.033 (0.991 - 1.077)	2.31	0.1289
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1.014 (0.954 - 1.079)	0.21	0.6482
Jemals Insektizide im Haushalt	1.250 (0.562 - 2.782)	0.30	0.5840
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	1.004 (0.707 - 1.428)	0.00	0.9805
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	2.473 (0.949 - 6.440)	3.44	0.0638
Täglich Geräuchertes	1.076 (0.439 - 2.636)	0.03	0.8730

Tabelle 22.1. Risikofaktoren für die Histologie Adeno-Carcinome nach Quantilen (Fälle = 71 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	-	-	-
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile	0.948 (0.029 - 30.694)	0.00	0.9758
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile	**6.195 (1.122 - 34.198)**	4.38	0.0364
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile	-	-	-
Packyear 1. Quartile	0.283 (0.064 - 1.241)	2.80	0.0941
Packyear 2. Quartile	0.685 (0.182 - 2.584)	0.31	0.5768
Packyear 3. Quartile	0.532 (0.168 - 1.686)	1.15	0.2833
Packyear 4. Quartile	**2.468 (1.025 - 5.944)**	4.06	0.0439
Hartholz-Jahre 1.Tert.	2.605 (0.403 - 16.832)	1.01	0.3145
Hartholz-Jahre 2.Tert.	**10.976 (2.056 - 58.600)**	7.86	0.0051
Hartholz-Jahre 3.Tert.	**82.703 (14.575 - 469.28)**	24.85	0.0000
Lösungsmittel-Jahre 1.Tert.	2.107 (0.656 - 6.768)	1.57	0.2107
Lösungsmittel-Jahre 2.Tert.	0.347 (0.076 - 1.585)	1.87	0.1719
Lösungsmittel-Jahre 3.Tert.	2.378 (0.937 - 6.037)	3.32	0.0684
Asbestjahre 1.Tert.	0.262 (0.017 - 4.008)	0.93	0.3361
Asbestjahre 2.Tert.	1.505 (0.426 - 5.325)	0.40	0.5256
Asbestjahre 3.Tert.	0.751 (0.195 - 2.897)	0.17	0.6773
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	3.464 (0.674 - 17.802)	2.21	0.1369
Nasenspray-Jahre 2.Tert.	-	-	-
Nasenspray-Jahre 3.Tert.	0.262 (0.025 - 2.713)	1.26	0.2615
Jemals Insektizide im Haushalt	2.504 (0.927 - 6.765)	3.28	0.0703
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.916 (0.578 - 1.452)	0.14	0.7089
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	1.312 (0.341 - 5.052)	0.16	0.6934
Täglich Geräuchertes	0.902 (0.276 - 2.946)	0.03	0.8648

Tabelle 22.2. Risiskofaktoren für die Histologie Adenocarcinome
(Fälle = 71 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	0.977 (0.906 - 1.053)	0.37	0.5408
Packyears	**1.047 (1.018 - 1.077)**	10.43	0.0012
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	**1.128 (1.077 - 1.181)**	26.10	0.0000
Lösungsmittel-Jahre	1.024 (0.997 - 1.053)	3.01	0.0829
Asbest-Jahre	1.016 (0.969 - 1.064)	0.42	0.5190
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	0.930 (0.789 - 1.096)	0.75	0.3870
Jemals Insektizide im Haushalt	1.866 (0.737 - 4.722)	1.73	0.1878
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.956 (0.628 - 1.457)	0.04	0.8356
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	1.467 (0.461 - 4.666)	0.42	0.5167
Täglich Geräuchertes	0.795 (0.265 - 2.387)	0.17	0.6823

Tabelle 22.3. Risikofaktoren für die Histologie Adeno-Carcinome
(Fälle und Kontrollen auf Nie-Raucher beschränkt)
(Fälle = 26 / Kontrollen = 986)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	0.877 (0.317 - 2.426)	0.06	0.8000
Jahre Hartholz (tägl oder mehrmals/Woche	**1.107 (1.040 - 1.179)**	10.22	0.0014
Lösungsmittel-Jahre	0.997 (0.939 - 1.059)	0.01	0.9324
Asbest-Jahre	1.036 (0.941 - 1.141)	0.52	0.4724
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	0.739 (0.224 - 2.435)	0.25	0.6188
Jemals Insektizide im Haushalt	**7.522 (1.083 - 52.251)**	4.16	0.0413
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.813 (0.339 - 1.953)	0.21	0.6439
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	0.341 (0.015 - 7.593)	0.46	0.4968
Täglich Geräuchertes	1.494 (0.126 - 17.761)	0.10	0.7508

Tabelle 22.4. Risikofaktoren für die Histologie Adenocarcinome
(Fälle und Kontrollen auf Raucher beschränkt)
(Fälle = 45 / Kontrollen = 1415)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	1.006 (0.937 - 1.080)	0.03	0.8721
Packyears	**1.132 (1.065 - 1.202)**	16.12	0.0001
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	**1.118 (1.029 - 1.214)**	6.99	0.0082
Lösungsmittel-Jahre	**1.049 (1.007 - 1.093)**	5.20	0.0226
Asbest-Jahre	1.016 (0.946 - 1.091)	0.19	0.6638
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	0.966 (0.862 - 1.081)	0.37	0.5443
Jemals Insektizide im Haushalt	0.708 (0.188 - 2.663)	0.26	0.6097
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	1.433 (0.773 - 2.658)	1.31	0.2531
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	1.536 (0.240 - 9.821)	0.21	0.6502
Täglich Geräuchertes	0.516 (0.096 - 2.765)	0.60	0.4401

Tabelle 23.1. Risikofaktoren für die Histologie Schmincke-Regaud-Malignome
nach Quantilen (Fälle = 58 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	-	-	-
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile	0.654 (0.048 - 8.876)	0.10	0.7497
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile	1.787 (0.156 - 20.519)	0.22	0.6410
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile	-	-	-
Packyear 1. Quartile	0.565 (0.150 - 2.127)	0.71	0.3982
Packyear 2. Quartile	1.119 (0.363 - 3.453)	0.04	0.8448
Packyear 3. Quartile	2.276 (0.829 - 6.245)	2.55	0.1104
Packyear 4. Quartile	2.527 (0.993 - 6.435)	3.78	0.0519
Hartholz-Jahre 1.Tert.	-	-	-
Hartholz-Jahre 2.Tert.	1.007 (0.106 - 9.600)	0.00	0.9949
Hartholz-Jahre 3.Tert.	5.274 (0.472 - 58.941)	1.82	0.1769
Lösungsmittel-Jahre 1.Tert.	**4.887 (1.870 - 12.769)**	10.48	0.0012
Lösungsmittel-Jahre 2.Tert.	1.865 (0.514 - 6.766)	0.90	0.3431
Lösungsmittel-Jahre 3.Tert.	0.500 (0.114 - 2.199)	0.84	0.3592
Asbestjahre 1.Tert.	0.183 (0.014 - 2.369)	1.69	0.1936
Asbestjahre 2.Tert.	1.108 (0.275 - 4.462)	0.02	0.8854
Asbestjahre 3.Tert.	0.514 (0.085 - 3.113)	0.52	0.4690
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	0.486 (0.036 - 6.568)	0.29	0.5872
Nasenspray-Jahre 2.Tert.	1.190 (0.074 - 19.013)	0.02	0.9020
Nasenspray-Jahre 3.Tert.	1.827 (0.377 - 8.853)	0.56	0.4543
Jemals Insektizide im Haushalt	1.690 (0.645 - 4.427)	1.14	0.2858
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.659 (0.432 - 1.005)	3.75	0.0529
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	**6.577 (2.074 - 20.854)**	10.23	0.0014
Täglich Geräuchertes	0.521 (0.148 - 1.834)	1.03	0.3100

Tabelle 23.2 Risikofaktoren für die Histologie Schmincke-Regaud-Malignome
(Fälle = 58 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	0.966 (0.795 - 1.174)	0.12	0.7289
Packyears	**1.041 (1.012 - 1.070)**	7.79	0.0052
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	1.023 (0.972 - 1.076)	0.76	0.3842
Lösungsmittel-Jahre	0.994 (0.961 - 1.029)	0.11	0.7387
Asbest-Jahre	0.984 (0.930 - 1.042)	0.29	0.5878
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1.020 (0.956 - 1.088)	0.36	0.5501
Jemals Insektizide im Haushalt	1.665 (0.681 - 4.070)	1.25	0.2637
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.711 (0.488 - 1.035)	3.16	0.0753
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	**4.691 (1.676 - 13.129)**	8.66	0.0032
Täglich Geräuchertes	0.468 (0.139 - 1.577)	1.50	0.2206

Tabelle 24.1. Risikofaktoren für die Histologie der undifferenzierten Carcinome nach Quantilen (Fälle = 34 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schnupftabak-Dosenjahre 1. Quartile	3.352 (0.061 - 184.79)	0.35	0.5543
Schnupftabak-Dosenjahre 2. Quartile	-	-	-
Schnupftabak-Dosenjahre 3. Quartile	-	-	-
Schnupftabak-Dosenjahre 4. Quartile	27.276 (0.225 - 3309.5)	1.82	0.1769
Packyear 1. Quartile	1.690 (0.345 - 8.275)	0.42	0.5175
Packyear 2. Quartile	1.375 (0.228 - 8.270)	0.12	0.7282
Packyear 3. Quartile	1.855 (0.344 - 10.006)	0.52	0.4722
Packyear 4. Quartile	**5.795 (1.678 - 20.017)**	7.72	0.0055
Hartholz-Jahre 1.Tert.	-	-	-
Hartholz-Jahre 2.Tert.	-	-	-
Hartholz-Jahre 3.Tert.	-	-	-
Lösungsmittel-Jahre 1.Tert.	1.343 (0.237 - 7.621)	0.11	0.7395
Lösungsmittel-Jahre 2.Tert.	2.258 (0.506 - 10.068)	1.14	0.2857
Lösungsmittel-Jahre 3.Tert.	0.338 (0.029 - 4.011)	0.74	0.3903
Asbestjahre 1.Tert.	1.164 (0.100 - 13.565)	0.01	0.9034
Asbestjahre 2.Tert.	0.661 (0.059 - 7.440)	0.11	0.7378
Asbestjahre 3.Tert.	**23.556 (2.696 - 205.85)**	8.16	0.0043
Nasenspray-Jahre 1.Tert:	7.591 (0.476 - 121.09)	2.06	0.1514
Nasenspray-Jahre 2.Tert.	0.610 (0.018 - 21.038)	0.07	0.7846
Nasenspray-Jahre 3.Tert.	4.025 (0.579 - 27.987)	1.98	0.1593
Jemals Insektizide im Haushalt	**5.194 (1.340 - 20.130)**	5.68	0.0171
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.771 (0.406 - 1.466)	0.63	0.4278
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	0.763 (0.138 - 4.213)	0.10	0.7563
Täglich Geräuchertes	0.452 (0.088 - 2.324)	0.90	0.3417

Tabelle 24.2. Risikofaktoren für die Histologie der undifferenzierten Carcinome
(Fälle = 34 / Kontrollen = 2401)

Unabhängige Variable	Odds Ratio (95% CI)	Chi^2	p
Schupftabak-Dosenjahre	1.073 (0.970 - 1.188)	1.86	0.1726
Packyears	**1.071 (1.028 - 1.116)**	10.83	0.0010
Jahre Hartholz (tägl. oder mehrmals/Woche)	-	-	-
Lösungsmittel-Jahre	0.973 (0.921 - 1.028)	0.94	0.3312
Asbest-Jahre	**1.096 (1.033 - 1.162)**	9.22	0.0024
Jahre Nasenspray+Nasenspülung	1.045 (0.972 - 1.123)	1.42	0.2336
Jemals Insektizide im Haushalt	**4.756 (1.352 - 16.734)**	5.90	0.0151
Täglich Gemüse/Obst/Salat/Fruchtsaft	0.865 (0.496 - 1.508)	0.26	0.6081
Täglich Gebratenes/Gegrilltes	1.085 (0.231 - 5.100)	0.01	0.9174
Täglich Geräuchertes	0.526 (0.105 - 2.629)	0.61	0.4340

IV. Diskussion

Die vorliegende Studie hat den im Design vorgesehenen Umfang von 700 Fällen nicht erreichen können. Trotzdem muss sie zu den größeren bisher durchgeführten Fall-Kontroll-Studien für Malignome im Bereich der Nase und des Nasenrachens gezählt werden. Eine Medline-Recherche führte zu 27 Publikationen aus insgesamt 23 Studien (Tabelle 25), die in den Jahren 1981 bis 2001 publiziert wurden. Die umfangreichste dieser Studien (Viren et al. 1989) ist eine Studie, die das Mortalitätsrisiko an Malignomen der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen für verschiedene Berufsgruppen an 536 Fällen und 1.072 Kontrollen analysierte.

Lediglich eine dieser Publikationen (Brinton et al. 1984) analysierte anhand von 160 Fällen von Malignomen der Nase und der Nasennebenhöhlen und von 320 Kontrollen das Risiko durch den Gebrauch von Schnupftabak. Die Autoren fanden ohne Differenzierung nach Lokalisationen eine Odds Ratio von 1.47 (95% CI 0.8-2.8). Dabei war lediglich für das Geschlecht der Probanden adjustiert worden, wobei allerdings das Matching neben dem Geschlecht auch das Alter (+/- 2 Jahre) und das County bzw. die State Economic Area umfasste. Die Odds Ratio betrug 1.86 für Plattenepithel-Carcinome und 3.06 für Adeno-Carcinome. Bei einer Analyse lediglich für Malignome der Nasennebenhöhlen betrug die Odds Ratio 2.8 (95% CI 1.2-6.3). Die Autoren geben keine Informationen über die Quantität des Schnupftabakgebrauchs ihrer Studienteilnehmer, so dass ein Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie nur eingeschränkt möglich ist. Da es keinen Hinweis auf Adjustierung nach Rauchverhalten gibt, ist es wahrscheinlich, dass in der Studie von Brinton und Koautoren höhere Erkrankungsrisiken vorgelegen haben könnten als in der hier vorgelegten Studie, in der der Gebrauch von Schnupftabak lediglich bei einer solchen Adjustierung überhaupt zu erhöhten Odds Ratios führte.
Vergleichbar sind die Ergebnisse mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie insofern, als bei der Lokalisation Nasennebenhöhlen die größeren Odds Ratios resultierten.

Tabelle 25. Fall-Kontroll-Studien zu Risikofaktoren für Malignome der Nasenhaupthöhle, der Nasennebenhöhlen und des Nasenrachens 1981-2001 (Literatur-Recherche Juni 2006)

Erstautor	Publikations-Jahr	Land / Studien-Besonderheiten	Fälle	Kontrollen	Lokalisation*	Thema
Elwood	1981	Canada: British Columbia	121	360	NH, NNH	Berufsgruppen Rauchen
Armstrong	1983	Südchina, Malaische Chinesen	100	100	NP	Ernährung Kochgewohnheiten Staubexposition
Brinton	1984	USA: Krankenhäuser in North Carolina und Virginia	160	320	NH,NNH	Berufliche Expositionen Rauchen Schnupftabak-Gebrauch Alkohol Nasenerkrankungen
Hayes	1986	Niederlande	116	259	NH, NNH	Holzbearbeitung Formaldehyd
Vaughan	1986	USA: SEER Fred Hutchinson Cancer Research Center	80	552	NH,NNH, NP	Formaldehyd (beruflich)
Vaughan	1986	USA: SEER Fred Hutchinson Cancer Research Center	80	552	NH,NNH, NP	Formalehyd (Wohnungen)
Roush	1987	USA: Connecticut Tumor Registry	371	605	NNH/NP	Formaldehyd (beruflich)
Fukuda	1988	Japan: Hokkaido	116	232	NNH	Berufsgruppen Rauchen
Strader	1988	USA: SEER Fred Hutchinson Cancer Research Center	53	552	NH, NNH	Rauchen, Alkohol, Nasenerkrankungen

Tabelle 25. Fall-Kontroll-Studien (Forts.)

Erstautor	Publikations-Jahr	Land / Studien-Besonderheiten	Fälle	Kontrollen	Lokalisation*	Thema
Shimizu	1989	Japan: 6 Universitätskliniken (Nordost-Japan)	66	132	NNH	Nasenerkrankungen Rauchen Holzbearbeitung
Viren	1989	USA: Washington State, Oregon, Mississipi, North Carolina. Mortalitäts-Studie	536	1072	NH, NNH	Berufsgruppen
Haguenoer	1990	Frankreich	14	28	NH, NNH	Berufsgruppen
Yu	1990	China: Guangzhou	306	306	NP	Rauchen, Stäube, Dämpfe
Vaughan	1991	USA: SEER Fred Hutchinson Cancer Research Center	48	547	NH,NNH,NP	Holzbearbeitung
Comba	1992	Italien: Verona, Legnago, Vicenca, Siena, Bussolengo	78	254	NH, NNH	Berufsgruppen
Comba	1992	Italien: Brescia	35	102	NH, NNH	Berufsgruppen Rauchen
Lareo	1992	Frankreich: Krankenhäuser	206	409	NH,NNH	Nasenerkrankungen
Nam	1992	USA: National Follow-back Survey Mortalitäts-Studie	204	408	NP	Rauchen Alkohol
Luce	1993	Frankreich: 27 Krankenhäuser	207	409	NH,NNH	Berufsgruppen
Zheng	1993	USA: National Follow-back Survey Mortalitäts-Studie	147	449	NH, NNH	Rauchen, Alkohol, Ernährung, Berufsgruppen

Tabelle 25. Fall-Kontroll-Studien (Forts.)

Erstautor	Publikations-Jahr	Land / Studien-Besonderheiten	Fälle	Kontrollen	Lokalisation*	Thema
Battista	1995	Italien: Siena, Verona, Vicenza	96	378	NH/NNH	Risiken in der Lederindustrie
Zhu	1995	USA: US Veterans Selected Cancers Study	113	1910	NP	Rauchen
Teschke	1997	Canada: British Columbia	48	159	NH, NNH	Berufsgruppen
Caplan	2000	USA: US Veterans Selected Cancers Study	70	1910	NH, NNH	Rauchen Alkohol
Chelleng	2000	Indien: Nagaland	47	94	NP	Ernährungsgewohnheiten Nasenerkrankungen
Mirabelli	2000	USA: US Veterans Selected Cancers Study	133	1909	NH, NNH, NP	Chlorphenol-Exposition (Agent Orange)
Hildesheim	2001	Taiwan: Taipei	375	325	NP	Holzbearbeitung Formaldehyd, Lösungsmittel
		Summe[1]	3.935	8.947		

*Lokalisation: NH = Nasenhaupthöhle / NNH = Nasennebenhöhlen / NP = Nasopharynx

[1] Durch mehrfache Publikation mehrerer Patientenpopulationen ergeben sich die Summen für Fälle und Kontrollen nicht durch Aufsummierung der entsprechenden Spalten.

Die Frage, ob der Gebrauch von Schnupftabak ohne das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führt, kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht bejaht werden, da die jeweils bei Adjustierung für das Rauchverhalten beobachteten erhöhten Odds Ratios sowohl bei einer gemeinsamen Analyse aller Lokalisationen als auch bei einer Analyse der Lokalisation Nasennebenhöhlen von 1 nicht mehr zu unterscheiden waren, sobald lediglich Nie-Raucher betrachtet wurden. Das Gleiche gilt auch für die Plattenepithel-Carcinome, bei denen die Odds Ratio bei Rauchern pro Schnupftabak-Dosenjahr 1.013 betrug (95% CI 1.002-1.024), während bei Nie-Rauchern der berechnete Wert von 0.999 praktisch identisch mit 1 ist.

Man wird also davon ausgehen müssen, dass ungeachtet carcinogener Inhaltsstoffe die Anwendung von Schnupftabak lediglich dann zu einem Malignom führen kann, wenn konsekutiv oder synchron ein weiteres starkes Carcinogen, nämlich durch Rauchen, wirksam werden kann. Für eine konsekutive Einwirkung spricht auch, dass bei Rauchern das Alter, in dem mit dem Schnupftabak-Gebrauch begonnen wurde, im Mittel höher liegt als bei Nie-Rauchern (s.auch Abbildung 5). Es ergab sich bei zusätzlichen Auswertungen kein Hinweis darauf, dass die gleichzeitige Exposition gegenüber Tabakrauch und Schnupftabak das Erkrankungsrisiko in relevanter Weise weiter erhöhte.

Rauchen stellt sich in der vorliegenden Studie als konsistenter starker Risikofaktor dar, der sowohl bei der gemeinsamen Analyse aller Lokalisationen als auch bei jeder einzelnen Lokalisation zu erhöhten Erkrankungsrisiken führte. Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer Vielzahl publizierter Studien berichtet. Tabelle 26 zeigt die wesentlichen Ergebnisse im Vergleich mit der vorliegenden Studie. Danach sind die vorliegenden Ergebnisse im Wesentlichen mit den publizierten Studien kompatibel.

Tabelle 26. Rauchen als Risikofaktor –
Fall-Kontroll-Studien 1981 - 2006

Autor	Jahr	Quantifizierung	Ergebnis	
Elwood	1981	Jemals	4.5 (p< 0.0003) (nur Plattenepithel-Ca)	
Brinton	1984		1.22 (0.8 - 1.9)	
Fukuda	1988		3.3 (1.29 - 8.06)	
Shimizu	1989		2.0 (0.6 - 6.2)	
Comba	1992		2.0 (0.9 - 4.3)	
Caplan	2000		3.4 (1.6 - 7.2)	
SNKS*	**2006**		**1.54 (1.19 - 2.00)**	
Zheng	1993	Menge	35 Zigaretten/Tag 25+ Jahre	2.7 (1.2 - 6.4)
Strader	1988	Packyears	20 40	1.5 2.2
Yu	1990		< 15 15-29 30+	1.4 (0.9 - 2.4) 1.8 (0.9 - 3.6) 3.7 (1.2 - 11.8)
Nam	1992		<30 31-59 60+	0.9 (0.5 - 1.7) 1.8 (1.0 - 3.5) 3.1 (1.6 - 6.1)
Zhu	1995		< 15 15-<30 30-<45 45+	1.7 (0.8 - 3.8 2.1 (0.9 - 4.6) 2.7 (1.2 - 6.3) 5.4 (2.33 - 12.5)
Caplan	2000		< 15 15-<30 30-<45 45+	1.3 (0.5 - 3.3) 1.6 (0.7 - 3.9) 2.4 (1.0 - 5.7) 3.2 (1.3 - 7.4)
SNKS*	**2006**		**< 8.6** **8.6 - < 14.5** **14.6 -< 21.75** **21.75+**	**0.76 (0.49 - 1.18)** **0.67 (0.42 - 1.07)** **1.02 (0.68 - 1.53)** **3.94 (2.87 - 5.42)**

*SNKS = Süddeutsche Nasenkrebsstudie

Vergleichbar konsistent wie das Rauchen ist die Exposition gegenüber Holz, Hartholzstaub oder die Beschäftigung in einem holzverarbeitenden Beruf als Risikofaktor in der verfügbaren epidemiologischen Literatur berichtet worden. Blot und Koautoren (1997) zitieren in ihrem Review zehn Fall-Kontroll-Studien zu diesem Thema. Tabelle 27 zeigt die wesentlichen Ergebnisse der aufgefundenen Publikationen.

Tabelle 27. Holz-Exposition als Risikofaktor - Fall-Kontroll-Studien 1981-2006

Autor	Jahr	Exposition	Ergebnisse
Brinton	1984	Beruf	5.68 (p< 0.05) Adeno-Ca
Fukuda	1988		2.9 (1.45-5.64)
Shimizu	1989		2.1 (0.8 - 5.3) Plattenepithel-Ca Nur Schleifen und Hobeln: 7.5 (1.5 - 38.5)
Viren	1989		1.95 (p< 0.05) 3.0 (p< 0.01) Sägewerker
Vaughan	1991		Jemals: 2.4 (0.8 - 6.7) 15+ Jahre 4.2 (0.4 - 26.6)
Comba	1992		11 (90%CI 0.85 - 139)
Zheng	1993		1.7 (0.5 - 4.3)
Teschke	1997		1.0 (0.3 - 2.9)
SNKS*	**2006**		**2.67 (1.77 - 4.03)**
Elwood	1981	Holz, Holzstaub	2.5 (p<0.03)
Armstrong	1983		2.2 (p = 0.08)
Brinton	1984		0.78 Plattenepithel-Ca 3.68 (p< 0.05) Adeno-Ca
Hayes	1986		8.6 (3.4 - 25.4) Adeno-Ca 1.3 (0.7 - 2.4) Plattenepithel-Ca
Luce	1993		2.1 (0.8 - 5.6) Plattenepithel-Ca 11.9 (4.0 - 35.6) Adeno-Ca
Hildesheim	2001		Jemals 1.7 (1.0 - 3.0) 10+ Jahre 2.4 (1.1 - 5.0)
SNKS*	**2006**		**2.52 (1.57 - 4.03)**

* SNKS = Süddeutsche Nasenkrebsstudie

Auch bei diesem Risikofaktor liegen die vorliegenden Ergebnisse in der Bandbreite der publizierten Ergebnisse anderer Studien. Auch die von Brinton et al. (1984), Hayes et al. (1986) und Luce et al. (1992) im Vergleich zu Plattenepithel-Ca höheren Odds Ratios für Adeno-Carcinome konnten, wenngleich mit anderen Parametern, in der Süddeutschen Nasenkrebsstudie bestätigt werden.

Was sich in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu verschiedenen publizierten Studien nicht bestätigen ließ, waren erhöhte Erkrankungsrisiken in der Textilherstellung (Teschke et al. 1997; Comba et al. 1992), bei Bergleuten (Teschke et al. 1989), in der Lederindustrie (Battista et al. 1995) und bei Bauarbeitern oder Schornsteinfegern (Comba et al. 1992).

Für die Exposition gegenüber Formaldehyd, die von Hayes et al. (1986), Roush et al. (1987), Vaughan et al. (1986) und Hildesheim et al. (2001) als Risikofaktor identifiziert worden war, dürfte in der vorliegenden Studie die Exposition gegenüber dem Staub von Spanplatten ein vergleichbarer Parameter sein. Die Analyse dieses Faktors erbrachte jedoch in der vorliegenden Studie keine signifikant erhöhte Odds Ratio.

Teschke et al. (1997) konnten ein – wenngleich nicht signifikant – erhöhtes Risiko für Schweißer beobachten. Dieses lag mit 3.5 erheblich niedriger als die in der vorliegenden Studie gefundenen 6.65 (bzw. adjustiert für Rauchen und Gebrauch von Schnupftabak 5.84).

Die Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln stellten in der Süddeutschen Nasenkrebsstudie einen konsistenten Risikofaktor dar. Die publizierten Studien bieten für diesen Faktor wenig Belege: Hildesheim et al. (2001) fanden in einer Studie, die ausschließlich Patienten mit Nasopharynx-Carcinomen einschloss, eine Risiko-Erhöhung auf 1.2 (0.84-1.7), bei einer Stratifikation nach Expositionsdauer unter 10 Jahren eine Odds Ratio von 1.5 (0.99-2.3), während längere Expositionszeiten nicht zu einem erhöhten Risiko führten. Dieses korrespondiert zu dem in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnis, wo auch lediglich in der ersten Tertile der Expositionsjahre eine signifikant erhöhte Odds Ratio zu finden war. Es ist fraglich, ob die von Luce et al. (1993) berechneten erhöhten Odds Ratios für wahrscheinliche oder sichere Exposition gegenüber Farben bzw. Lacken ausschließlich auf Lösungsmittel zurückgeführt werden dürften. Diese Autoren fanden für Patienten mit Adeno-Carcinomen höhere Risiken als für solche mit Plattenepithel-Carcinomen, ein Befund, der sich in der vorliegenden Studie in vergleichbarer Weise zeigt.

Bei der Diskussion möglicher carcinogener Effekte von organischen Lösungsmitteln sollten auch die Ergebnisse von Fall-Kontroll-Studien für Risikofaktoren von Malignomen

anderer Lokalisationen berücksichtigt werden. So fanden Berrino und Koautoren (2003) bei einer Fall-Kontroll-Studie über Tumoren des Hypopharnyx und Larynx bei Quintilbildung der Expositionsdauer im Vergleich der ersten und fünften Quintile eine Odds Ratio von 1.8 (95% CI 1.3-2.5). Pesch et al. (2000a, 2000b), Buzio et al. (2002) und Brüning et al. (2003) fanden bei Urothel- bzw. Nierenzell-Carcinomen Odds Ratios zwischen 1.6 und 3.4. Rego et al. (2002) fanden bei einer Fall-Kontroll-Studie über Non-Hodgkin-Lymphome nach organischen Lösungsmitteln eine fast signifikant erhöhte Odds Ratio. Hardell et al. (1998) untersuchte Risikofaktoren für Haarzell-Leukämien und fand nach organischen Lösungsmitteln allgemein eine Odds Ratio von 1.5 (95% CI 0.99-2.3), nach Verdünnern eine von 2.0 (95% CI 1.2-3.4).

Nasenerkrankungen sind in einer Reihe von Studien als Risikofaktoren für die spätere Entwicklung von Malignomen identifiziert worden (Brinton et al. 1984; Strader et al. 1988; Fukuda et al. 1988; Shimizu et al. 1989; Yu et al. 1990; Lareo et al. 1992; Chelleng et al. 2000). Allerdings haben nur ein Teil dieser Studien auch die Anwendung von Nasentropfen oder Nasensprays direkt erhoben. So finden Chelleng et al. (2000) an einer vermutlich mit der deutschen Population kaum vergleichbaren Population aus Indien für die vorhergegangene Anwendung von Nasentropfen bei Malignomen des Nasopharynx eine extrem erhöhte Odds Ratio von 58.4 (95% CI 7.9-492.5). Strader et al. (1988) berechnen für alle Arzneimittel für die Nase („all nasal preparations“) eine Odds Ratio von 3.5 (95% CI 1.7-7.0). Demgegenüber nehmen sich die in der vorliegenden Studie gefundenen Effekte (OR 1.59 für sämtliche Lokalisationen; 2.86 für die dritte Tertile der Anwendungsdauer bei Nasopharnyx) eher bescheiden aus.

Die Anwendung von Insektiziden im Haushalt ist im Rahmen der Süddeutschen Nasenkrebsstudie lediglich als Binärvariable erfasst worden. Hieraus ergab sich bei Adjustierung für die Designvariablen (Geburtsjahr, Gemeindegrößenklasse und Schulabschluss) für Insektizide eine Odds Ratio von 1.80 (95% CI 1.30-2.48), die sich bei weiteren Adjustierungen nur geringfügig verminderte. Daneben fand sich in der Gruppe der Nie-Raucher bei Malignomen der Nasennebenhöhlen eine Risiko-Erhöhung auf 3.6 (95% CI 1.23-10.53), sowie bei Malignomen des Nasopharynx eine Odds Ratio von 1.92 (95% CI 1.14 - 3.23), die bei Beschränkung der Analysen auf Raucher auf 2.462 (95% CI 1.25-4.86) anstieg. Maximale Risiko-Erhöhungen fanden sich schließlich bei der kleinen Gruppe der undifferenzierten Carcinome (OR 5.19 (95% CI 1.34 - 20.13)).

Bei den in der Literaturrecherche gefundenen Fall-Kontroll-Studien finden sich kaum Hinweise auf diesen Risikofaktor: Brinton et al. (1984) finden für die Anwendung von Insektiziden/Pestiziden/Herbiziden bei Männern eine Odds Ratio von 1.41. Die Möglichkeit der Carcinogenität von Insektiziden muss auch unter dem Aspekt diskutiert werden, dass in den letzten Jahren vermehrt Studien publiziert wurden, die verschiedene Insektizide und Pestizide an unterschiedlichen Organen bzw. Organsystemen als carcinogene Risikofaktoren identifizierten. Hardell et al. (1998, 2002) fanden in Schweden Risiko-Anstiege für Non-Hodgkin-Lymphome und Haarzell-Leukämie und einen Anstieg mit zunehmender Latenzzeit nach Exposition. McDuffie et al (2001), Rego at el. (2002) und DeRoos et al. (2003) fanden erhöhte Risiken in der Größenordnung einer Verdopplung für Non-Hodgkin-Lymphome. Hoyer und Koautoren (1998) untersuchten an einer Kohorte von 7.712 Frauen aus der Copenhagen Heart Study (Follow-up 17 Jahre) den Einfluss von Organochlor-Pestiziden auf das Brustkrebs-Risiko. Sie fanden u.a. für Dieldrin ein relatives Risiko von 2.05 (95% CI 1.17-3.57). In einer nachfolgenden genesteten Fall-Kontroll-Studie konnten Hoyer und Koautoren (2001) bei Östrogen-Rezeptor-positiven Frauen nach Dieldrin eine Odds Ratio von 3.4 (95% CI 1.3-8.7) nachweisen. Charlie et al. (2003) fanden stärker erhöhte Odds Ratios bei Frauen, bei denen DDT und HCB im Serum als Einflussfaktoren analysiert worden waren. Ibarluzea et al. (2004) fanden bei der Analyse von Dieldrin und Lindan auf das Brustkrebsrisiko eine Odds Ratio von 1.84 (95% CI 1.06-3.18).

Asbest ist in keiner der publizierten Studien als Risikofaktor identifiziert worden. In der Süddeutschen Nasenkrebsstudie finden sich Hinweise auf eine Interaktion sowohl mit Rauchen als auch mit Schnupftabak-Gebrauch. Bei der Lokalisation Nasopharynx zeigt sich eine Asbest-Exposition als Risikofaktor in der dritten Tertile der Expositionsjahre und als steige Variable. Bei den verschiedenen histologischen Gruppen zeigen sich stark erhöhte Odds Ratios für undifferenzierte Carcinome mit einem Risikozuwachs von 9.6% pro Expositionsjahr und einer Odds Ratio von 23.6 in der dritten Tertile der Expositionsjahre.

In der epidemiologischen Literatur ist Asbest als Risikofaktor für maligne Pleuramesotheliome und Bronchialcarcinome seit langem etabliert. Jüngere Studien deuten darauf hin, dass selbst in einem vom Bronchopulomonal-Bereich weit entfernten Organ eine Asbestexposition zu malignen Entartungen führen kann: In neueren Reviews halten

Godley und Escobar (1998) sowie McLaughlin und Lipworth (2000) einen Einfluss von Asbest auf das Erkrankungsrisiko für Nierenzell-Carcinome für gegeben bzw. möglich. Angesichts der in der vorliegenden Studie offenkundigen Interaktion mit Rauchen muss Asbest als Risikofaktor für die hier untersuchten Malignome im Bereich der oberen Atmungsorgane als durchaus wahrscheinlich diskutiert werden.

Ernährungsverhalten als Determinante des Erkrankungsrisikos ist in einigen der publizierten Studien untersucht worden. Armstrong und Koautoren (1983) hatten zur Aufklärung einer erhöhten Inzidenz von Nasopharynx-Carcinomen bei Fischern in Südchina das Ernährungsverhalten untersucht. Sie konnten als einen relevanten Risikofaktor den Verzehr von gesalzenem und offenkundig z.T. verdorbenem Fisch identifizieren. Wenn diese Art von Fisch in der Kindheit täglich verzehrt worden war, stieg die Odds Ratio auf 17.0. Zheng und Koautoren (1993) fanden für kaukasische Amerikaner bei der Lokalisation Nasennebenhöhlen einen protektiven Einfluss des täglichen Verzehrs von Gemüse (OR 0.5; 95% CI 0.3-0.8). Daneben berechneten sie für ein Ernährungsverhalten, das täglich die Aufnahme von gesalzener und geräucherter Nahrung beinhaltete, eine Odds Ratio von 2.7 (95% CI 1.2-6.0). Chelleng und Koautoren (2000) fanden bei einer Fall-Kontroll-Studie in Indien, dass der häufige Verzehr geräucherter Nahrungsmittel das Risiko für Nasopharynx-Carcinome stark erhöhte (Odds Ratio 10.8; 95% CI 3.4-39.0).

Man muss – auch nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie - davon ausgehen, dass in Deutschland der Verzehr von geräucherten Nahrungsmitteln eine eher untergeordnete Rolle spielt. Durch die Art der Nahrungszubereitung müsste man eine mengenmäßig relevante Entstehung von Carcinogenen eher durch Grillen und Braten vermuten. Der tägliche Verzehr von Gegrilltem oder Gebratenem führt bei der Analyse sämtlicher Lokalisationen gemeinsam nahezu zu einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos (Odds Ratio 1.969; 95% CI 1.289 - 3.009, adjustiert im vollen Modell). Bei Stratifizierung nach Rauchstatus zeigt sich, dass dieser Effekt vor allem auf Raucher zuzutreffen scheint. Dagegen findet sich bei Nie-Rauchern ein protektiver Effekt des täglichen Verzehrs von Gemüse, Obst und Salaten (Odds Ratio 0.585; 95% CI 0.419 - 0.818). Bei einer Stratifikation nach Lokalisationen der Malignome konzentrieren sich protektive und risikoerhöhende Effekte auf Tumoren des Nasopharnyx mit Odds Ratios von 0.78 (95% CI 0.62-0.98) bzw. 2.39 (95% CI 1.30-4.41). Bei Analyse nach histologischem Befund findet sich bei Schmincke-Regaud-Malignomen der carcinogene Effekt einer Ernährung mit

Gegrilltem und Gebratenem relativ stark ausgeprägt (Odds Ratio 6.58; 95% CI 2.07-20.85), während der protektive Effekt knapp die Signifikanzschwelle verfehlt (Odds Ratio 0.659; 95% CI 0.432 - 1.005). Bei Plattenepithel-Carcinomen findet sich schließlich eine Verdopplung des Erkrankungsrisikos durch Gegrilltes oder Gebratenes (Odds Ratio 2.04; 95% CI 1.01 - 4.14). Damit sind die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie kompatibel mit der von Zheng und Koautoren. Bei den Studien an Populationen aus Südchina und Indien muss eine Übertragbarkeit der Effekte wegen grundlegend unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten ohnehin als problematisch betrachtet werden.

VI. Literatur

Acheson ED, Hadfield EH, Macbeth RG. Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers. Lancet 1967; 1: 311-312.

Anderson HC, Anderson I, Solgaard J. Nasal cancers, symptoms, and upper airway function in woodworkers. Br J Ind Med 1977; 34: 201-207.

Armstrong RW, Armstrong MJ, Yu MC, Henderson BE. Salted fish and inhalants as risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese. Cancer res 1983; 43: 2967-2970.

Battista G, Comba P, Norpoth K et al. Nasal cancer in leather workers: an occupational disease. J Cancer Res Clin Oncol 1995; 124: 1-6.

Baumslag N. Carcinoma of the maxillary antrum and ist relationship to trace metal content of snuff. Arch Environ Health 1971; 23: 1-5.

Berrino F, Richiardii L, Boffetta P, Estève J, Belletti I, Raymond L, Troschel L, Pisani P, Zubiri L, Ascunce N, Gubéran E, Tuyus A, Terracini B, Merletti F, the Milan JEM working group. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control stuffy in France, Italy, Spain and Switzerland. Cancer causes Control 2003; 14: 213-223.

Blair A, Kazerouni N. Reactive chemicals and cancer. Cancer Causes Control 1997; 8: 473-490.

Blot WJ, Chow WH, McLaughlin JK. Wood dust and nasal cancer risk. A review of the evidence from North America. JOEM 1997; 39: 148-156.

Boffetta P, Agudo A, Ahrens W et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. JNCI 1998; 90: 1440-1450.

Brinton LA, Blot WJ, Becker JA et al. A case-control study of the nasal cavity and paranasal sinuses. Am J Epidemiol 1984; 119: 896-906.

Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukaemia among men in Iowa and Minnesota. Cancer research 1990; 15: 6585-6591.

Brownson RC, Alvanja MC, Hook ET et al.. Passive smoking and lung cancer in nonsmoking women. Am J Public Health 1992; 82: 1525-1530.

Brüning T, Pesch B, Wiesenhütter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. Am J Ind Med 2003; 43: 274-285.

Buzio L, Tondel M, de Palma G, Buzio C, Franchini I, Mutti A, Axelson O. Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italien case-control study. Med Lav 2002; 93: 303-309.

Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, Savitz DA, Thun MJ. Organochlorines and breast cancer risk. CA Cancer J Clin 2002; 52: 301-309.

Caplan LS, Hall HI, Levine RS, Zhu K. Preventable risk factors for nasal cancer. Am Epidemiol 2000;10: 186-191.

Casal Lareo A, Luce D, Leclrec A et al. History of previous nasal diseases and sinonasal cancer: A case-control study. Laryngoscope 1992; 102: 439-442.

Charlier C, Albert A, Herman P, Hamoir E, Gaspard U, Meurisse M, Plomteux G. Breast cancer and serum organochlorine residues. Occup Environ Med 2003; 60: 348-351.

Chelleng PK, Narain K, Das HK, Chetia M, Mahanta J. Risk factors for cancer nasopharynx: a case-control study from Nagaland, India. Natl Med J India 2000; 13: 6-8.

Chow WH, McLaughlin JK, Hrubec Z et al. Tobacco use and nasopharyngeal carcinoma in a chort of US veterans. Int J Cancer 1993; 55: 538-540.

Comba P, Barbieri PG, Battista G et al. Cancer of the nose and paranasal sinuses in the metal industry: A case-control study. Br J Ind Med 1992; 49: 193-196.

Comba P, Battista G, Belli S et al. A case-control study of cancer of the nose and paranasal sinuses and occupational exposures. Am J Ind Med 1992; 22: 511-520.

DeRoos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hogdkin's lymphoma among men. Occup Environ Med 2003; 60: e 11.

Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M et al. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. Scand J Work Environ Health 1995; 21: 179-190.

DiLeo MD, Miller RH, Rice JC et al. Nasal septal squamous cell carcinoma: A chart review and meta-analysis. Laryngoscope 1996; 106: 1218-1222.

Elwood M. Wood exposure and smoking: Association with cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in British Columbia. CMA J 1981; 124: 1573-1577.

Eriksen MP, LeMaistre CA, Newell GR. Health hazards of passive smoking. Ann Rev Public Health 1988; 9: 47-70.

Fontham ET, Correa P, Reynolds P et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: a multicenter study. JAMA 1994; 271: 1752-1759.

Fukada K, Shibata A. A case-control study of past history of nasal diseases and maxillary sinus cancer in Hokkaido, Japan. Cancer Res 1988; 48: 1651-1652.

Fukuda K, Shibata A, Harada K. Squamous cell cancer of the maxillary sinus in Hokkaido, Japan: A case-control study. Br J Ind Med 1987; 44: 263-266.

Godley PA, Escobar MA. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol. 1998 ;10:261-265.

Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 1997; 315: 980-988.

Hansen J, Olsen JH. Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. Cancer Causes Control 1995; 6: 354-360.

Hardell L, Eriksson M, Nordström M. Exposure to pesticides as risk factor for Non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukaemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. Leuk Lymphoma. 2002; 43:1043-9.

Haguenoer JM, Cordier S, Morel C, Lefebvre JL, Hermon D. Occupational risk factors for upper respiratory tract and upper digestive tract cancers. Br J Ind Med 1990; 47: 380-383.

Hayes RB, Raatgever JW, De Bruyn et al. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. Int J Cancer 1986; 37: 487-492.

Hou-Jensen K. On the occurrence of post nasal space tumors in Kenya. Br J Cancer 1964; 18: 56-68.

Høyer AP, Jørgensen T, Rank F, Grandjean P. Organochlorine exposure influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. BMC Cancer 2001; 1:8

Høyer AP, Grandjean P, Jørgensen T,Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. Lancet 1998; 352: 1816-1820.

Ibarluzea JM, Fernández MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, Expósito J, Lorenzo M, Torné P, Villalobos M, Pedraza V, Sasco AJ, Olea N. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. Cancer causes Control 2004; 15: 591-600.

Kato I, Koenig KL, Watanabe-Meserve H, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, Burke JS, Moseson M, Shore RE. Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). Cancer causes Control 2005; 16: 1215-1224.

Lareo AC, Luce D, Leclerc A, Rodriguez J, Brugère J. History of previous nasal diseases and sinonasal cancer: a case-control study. Laryngoscope 1992; 102: 439-442.

Luce D, Gérin M, Leclerc A, Morcett JF, Brugère J, Goldberg M. Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. Int J Cancer 1993; 53: 224-231.

Luce D, Leclerc A, Marne MJ, Gerin M, Casal A, Brugere J. Cancers naso-sinusiens et profession: une étude cas-témoins multicentrique. Rev Epidem Santé Publ 1991; 39: 7-16.

Luce D, Leclerc A, Morcet JF,Casel-Lareo A, Gérin, Brugère J, Haguenoer JM, Goldberg M. Occupational risk factors for sinonasal cancer: a case-control study in France. Am J Ind Med 1992; 21: 163-175.

McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 1155-1163.

McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Semin Oncol 2000;27:115-23.

Mirabelli MC, Hoppin JA, Tolbert PE, Herrick PF, Gnepp DR, Brann EA. Occupational exposure to chlorophenol and risk of nasal and nasopharyngeal cancers among U.S. men aged 30 to 60. Am J Ind Med 2000; 37: 532-541.

Monticello TM, Morgan KT. Chemically-induced nasal carcinogenesis and epithelial cell proliferation: a brief review. Mutation Res 1997; 380: 33-41.

Nam J, McLaughlin JK, Blot WJ. Cigarette smoking, alcohol and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study among US whites. JNCI 1992; 84: 619-622.

Nielsen SS, Mueller BA, De Ross AJ, Viernes HMA, Farin FM, Checkoway H. Risk of brain tumors in children and susceptibility to organophosphorus insecticides: the potential role of paraoxonase (PON1). Environ Health Perspect 2005; 113: 909-913.

Nordström M, Hardell L, Magnusson A, Hagberg H, Rask-Andersen A. Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukemia evaluated in a case-control study. Br J Cancer 1998; 77: 2048-2052.

Nylander LA; Dement JM. Carcinogenic effects of wood dust: Review and discussion. Am J Ind Med 1993; 24: 619-647.

Olsen JH. Epidemiology of sinonasal cancer in Denmark, 1943-1982. Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect A 1987; 95: 171-175.

Pantelakos ST, McGuirt WF, Nussear DW. Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule and anterior nasal passages. Am J Otolarnyg 1994; 15: 33-36.

Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W and the MURC study group. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. Int J Epidemiol 2000; 29: 1014-1024.

Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W and the MURC study group. Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. Int J Epidemiol 2000; 29: 238-247.

Rego MAV, Sousa CSC, Kato M, de Carvalho AB, Loomis D, Carvalho FM. Non-hodgkin's lymphoma and organic solvents. J Occup Environ Med 2002; 44: 874-881.

Roush GC, Walrath J, Stayner LT, Kaplan SA, Flannery JT, Blair A. Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case-control study. JNCI 1987; 79: 1221-1224.

Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA et al. Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. Lancet 1991; 338: 1027-1032.

Schüz J Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. Risk of childhood leukaemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts, and fumes: results from pooled analyses of German population-based case-control studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 835-838.

Shimizu H, Hozawa J, Saito H et al. Chronic sinusitis and woodworking as risk factors for cancer of the maxillary sinus in Northeast Japan. Laryngoscope 1989; 99: 58-61.

Strader CH, Vaughan TL, Stergachis A. Use of nasal preparations and the incidence of sinonasal cancer. J Epidemiol Community Health 1988; 42: 243-248.

Teschke K, Morgan MS, Checkoway H et al. Surveillance of nasal and bladder cancer to locate sources of exposure to occupational carcinogens. Occup Environ Med 1997; 54: 443-451.

U.S. Department of Health and Human Services. The Health consequences of using smokeless tobacco. A report of the Advisory Committee to the Surgeon General. Bethesda, 1986.

Valery PC, McWhirter W, Sleigh A, Williams G, Bain C. Farm exposures, parental occupation, and risk of Ewing's sarcoma in Australia: a national case-control study. Cancer Causes Control 2002; 13: 263-270.

Vaughan TL, Davis S. Wood dust exposure and squamous cell cancers of the upper respiratory tract. Am J Epidemiol 1991; 133: 560-564.

Vaughan TL, Strader C, Davis S et al. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. Int J Cancer 1986; 38: 677-683.

Vaughan TL, Strader C, Davis S et al. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. Int J Cancer 1986; 38: 685-688.

Vieira V, Aschengrau A, Ozonoff D. Impact of tetrachloroethylene-contaminated drinking water on the risk of breast cancer: using a dose model to assess exposure in a case-control study. Environmental Health: A Global Science Source 2005;4:3 (http://www.ehjournal.net/content/4/1/3).

Viren JR, Imbus HR. Case-control study of nasal cancer in workers employed in wood-related industries. J Occup Med 1989; 31: 35-40.

Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Andersen A, Patterson DG Jr, Turner W, Jellum E, Deddens JA, Friedland J, Roeleveld N, Waters M, Butler MA, DiPietro E, Needham LL. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. Cancer Epidemioly Biomarkers Prev 2000; 9: 1357-1367.

Wiklund K, Steineck G. Cancer in the respiratory organs of Swedish farmers. Cancer 1988; 61: 1055-1058.

Yu MC, Garabrant DH, Huang TB et al. Occupational and other non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China. Int J Cancer 1990; 45: 1033-1039.

Zahm SH, Weissenburger DD, Saal RC, Vaught JB, Babbitt 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.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Ward B, Carter D, Owens PH, Boyle P, Dubrow R, Archibeque-Engle S, Dawood O, Zahm SH. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-22'-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene. Cancer Epidemioly Biomarkers Prev 2000; 9: 167-174.

Zheng W, McLaughlin JK, Chow WH et al. Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States. Am J Epidemiol 1993; 138: 965-972.

Zhu K, Levine RS, Brann Ea et al. A population-based case-control study of the relationship between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer (United States). Cancer Causes Control 1995; 6: 507-512.

VII. Anhänge

VII.1 Wissenschaftlicher Beirat der Studie

Der wissenschaftliche Beirat der Studie hat den Projektleiter seit Beginn der Pilotphase der Studie beraten im Rahmen von zwei Sitzungen (Geisenhausen, Heidelberg) und mehreren Telefonkonferenzen. Der Beirat hat durch Anregungen wesentlich zur endgültigen Fassung des Erhebungsinstrumentes und zur Entwicklung der Auswertungsstrategie beigetragen.

Prof. Dr. Jenny Chang-Claude (Vorsitzende)
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
Abteilung Klinische Epidemiologie

Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel
Universität Essen
Institut für medizinische Informatik, Biostatistik und Epidemiologie

Prof. Dr. Uwe John
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin

Prof. Dr. Heinz Maier
Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Abteilung Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

VII.2. Beteiligte Tumorregister und Kliniken

Tumorregister

Tumorregister München des Tumorzentrums München	Prof. Dr. Dieter Hölzel
Tumorzentrum Regensburg – Epidemiologisches Krebsregister	Prof. Dr. Ferdinand Hofstädter Dr. Sabrina Klinkhammer-Schalke
Tumorzentrum Erlangen – Bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung für Mittelfranken	Prof. Dr. Heinrich Iro Dr. Sabrina Petsch

Kliniken Bayern

Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen und Ohrenkrankheiten	Prof. Dr. med. Alexander Berghaus
HNO-Fachklinik Bogenhausen	
Technische Universität München - Klinikum rechts der Isar – Hals-, Nasen- Ohrenklinik und Poliklinik	Prof. Dr. W. Arnold
Zentralklinikum Augsburg – HNO-Klinik	Prof. Dr. Franz Xaver Brunner
Universitätsklinikum Würzburg – Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke	Prof. Dr. Jan Helms
Katharinenhospital Stuttgart – Hals-Nasen- Ohrenklinik	Prof. Dr. Rudolf Hagen
Klinikum der Universität Regensburg – HNO-Klinik	Prof. Dr. Jürgen Strutz
Universitätsklinikum Erlangen - Hals-Nasen-Ohrenklinik – Kopf- und Halschirurgie	Prof. Dr. Heinrich Iro
Klinikum Nürnberg – Hals-Nasen-Ohrenklinik	Prof. Dr. Jürgen Theissing, Prof. Dr. Viktor Bonkowsky

Kliniken Baden-Württemberg

Universitätsklinikum Heidelberg – Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	Prof. Dr. Peter K. Plinkert, PD Dr. A. Dietz
Universitätsklinikum Freiburg – Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	Prof. Dr. Dr.h.c. Roland Laszig
Universitätsklinikum Freiburg – Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde – Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	Prof. Dr. Dr. Rainer Schmelzeisen
Universitätsklinikum Ulm – Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde	Prof. Dr. Gerhard Rettinger
Universitätsklinikum Tübingen – Universitätsklinik für Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde	Prof. Dr. Dr.h.c.mult. Hans Peter Zenner
Klinikum im Haus Gesundbrunnen Heilbronn – Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten und plastische Chirurgie	Prof. Dr. Claus Naumann

VII.3. Beteiligte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler

Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin

Prof. Dr. Eberhard Greiser (bis 28.2.2004), Projektleiter
Prof. Dr. Wolfgang Ahrens
Dr. Cornelia Heitmann, M.P.H.

Epi.Consult GmbH, Bremen

Prof. Dr. Eberhard Greiser
Dipl.-Ing. Claudia Greiser, M.P.H.

Humanwissenschaftliches Zentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München

PD Dr. Ursula Härtel, M.P.H. (Designphase, Fragebogenentwicklung und Pretest)

VII.4.A. Anhangstabellen

Tabelle VII.4.A.1. Prävalenz relevanter Risikofaktoren in % (Anzahl)

Fall-Status	Geburtsjahr	N	Tabak-schnupfen*	Rauchen*	Hartholz-staub[1]	Lösungs-mittel[1]	Asbest[1]	Nasenspray, Nasenspülung, Nasentropfen[2]	Insektizide im Haushalt*
Kontrollen	< 1930	292	4.8 (14)	61.0 (178)	1.7 (5)	19.2 (56)	10.3 (30)	7.9 (23)	12.0 (35)
	1930-39	859	4.3 (37)	58.0 (498)	3.7 (32)	22.8 (196)	12.3 (106)	6.2 (53)	12.8 (110)
	1940-49	577	7.8 (45)	60.7 (350)	2.4 (14)	25.1 (145)	14.4 (83)	9.0 (52)	11.6 (67)
	1950-59	367	6.0 (22)	63.2 (232)	2.7 (10)	28.1 (103)	13.9 (51)	8.4 (31)	12.0 (44)
	1960-69	199	4.0 (8)	53.3 (106)	3.5 (7)	29.1 (58)	8.0 (16)	11.6 (23)	6.0 (12)
	1970+	107	1.9 (2)	47.7 (51)	1.9 (2)	26.2 (28)	9.3 (10)	21.5 (23)	6.5 (7)
	Alle	2401	5.3 (127)	58.9 (1414)	2.9 (70)	24.4 (586)	12.3 (295)	8.5 (204)	11.5 (276)
Fälle	< 1930	63	9.5 (6)	69.8 (44)	6.3 (4)	33.3 (21)	15.9 (10)	7.9 (5)	14.3 (9)
	1930-39	160	5.0 (8)	71.3 (114)	9.4 (15)	34.4 (55)	16.9 (27)	9.4 (15)	20.0 (32)
	1940-49	96	8.3 (8)	68.8 (66)	5.2 (5)	37.5 (36)	18.8 (18)	13.5 (13)	20.8 (20)
	1950-59	64	6.3 (4)	64.1 (41)	9.4 (6)	29.7 (19)	10.9 (7)	7.8 (5)	12.5 (8)
	1960-69	37	5.4 (2)	62.2 (23)	10.8 (4)	40.5 (15)	10.8 (4)	16.2 (6)	16.2 (6)
	1970+	7	0.0 (0)	57.1 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	14.3 (1)	28.6 (2)	14.3 (1)
	Alle	427	6.6 (28)	68.4 (292)	8.0 (34)	34.2 (146)	15.7 (67)	10.8 (46)	17.8 (76)

* jemals
[1] Exposition täglich oder mehrmals pro Woche
[2] Anwendung regelmäßig über einen Monat

Tabelle VII.4.A.2. Zeitliche Quantifizierung der Exposition gegenüber relevanten Risikofaktoren (Mittelwerte für die jeweiligen Altersgruppen)

Fall-Status	Geburtsjahr	Tabak-schnupfen[1]	Rauchen[2]	Hartholz-staub[3]	Lösungs-mittel[3]	Asbest[3]	Nasenspray, Nasenspülung, Nasentropfen[3]
Kontrollen	Alle	16.2	15.4	19.9	15.8	12.1	9.7
	< 1930	12.8	14.0	39.8	17.1	14.4	14.0
	1930-39	17.7	14.6	19.0	18.4	12.8	12.0
	1940-49	14.9	19.7	24.6	18.1	13.0	10.3
	1950-59	24.1	15.4	13.7	11.6	10.4	7.9
	1960-69	4.4	12.5	13.9	11.6	7.9	6.8
	1970+	1.5	5.5	3.5	6.2	5.0	4.1
Fälle	Alle	24.4	26.2	24.8	19.0	15.9	8.9
	< 1930	14.8	27.9	34.0	22.7	22.4	7.4
	1930-39	41.7	26.1	30.6	17.9	15.4	7.5
	1940-49	16.7	26.1	14.4	21.7	15.9	7.5
	1950-59	27.9	27.4	12.3	16.5	11.4	12.2
	1960-69	8.3	23.5	25.3	14.6	12.3	8.0
	1970+	0	15.2	0	0	10.0	27.0

[1] Packyears
[2] Dosenjahre (1 Dose pro Woche)
[3] Expositionsjahre

Tabelle VII.4.A.3. Prävalenz des am längsten ausgeübten Berufs

Berufsgruppe	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Bundeswehr	5	1.2	15	0.6
Wissenschaftler, wiss.-techn. Personal	2	0.5	13	0.5
Architekten, Ingenieure	19	4.4	204	8.5
Medizin-Berufe	3	0.7	38	1.6
Buchhalter, Statistiker	8	1.9	58	2.4
Lehrer, Juristen, Artiste, Journalisten	21	4.9	191	8.0
Manager, leitende Angestellte	37	8.7	298	12.4
Büroangestellte	26	6.1	151	6.3
Verkäufer	30	7.0	199	8.3
Dienstleistungsberufe	16	3.7	64	2.7
Bauern	11	2.6	112	4.7
Gärtner, Viehzüchter, Fischer, Jäger	2	0.5	25	1.0
Bergleute	3	0.7	5	0.2
Metallbearbeitung	0	0	6	0.2
Chemie-, Gummi-,Plastikherstellung	7	1.6	15	0.6
- Gummi-, Plastik-Herstellung (ohne Reifenherstellung und Vulkanisierung)	5	1.2	8	0.3
- sonstige Chemiewerker	2	0.5	7	0.3
Nahrungsmittelherstellung	6	1.4	31	1.3
Textilhestellung	3	0.7	21	0.9
Pelz-, Lederherstellung	1	0.2	6	0.2
Holz-Bearbeitung,-Verarbeitung	43	10.1	89	3.7
- Sägewerksarbeiter, Sperrholzmacher	0	0	3	0.1
- Tischler	28	6.6	58	2.4
- Zimmerer	15	3.5	28	1.2
Steinmetze	1	0.2	7	0.3
Schmiede, Werkzeugmaschinenbauer	15	3.5	60	2.5
Feinmechaniker, Maschinenausrichter	22	5.2	151	6.3
Elektriker, Elektroniker	12	2.8	91	3.8
Klempner, Schweisser	16	3.7	48	2.0
- Rohrschlosser, Rohrinstallateure	6	1.4	23	1.0
- Schweißer	5	1.2	8	0.3
- Blechkaltverformer	4	0.9	13	0.5
Glasbläser, Keramiker	1	0.2	6	0.2
Drucker, Papierhersteller	2	0.5	34	1.4
Maler	3	0.7	27	1.1
Juweliere, Instrumentenbauer	2	0.5	18	0.7
Maurer, Dachdecker	27	6.3	158	6.6
Transportarbeiter, Schwermaschinenbediener	33	7.7	150	6.2
sonstige Berufe, arbeitslos	50	11.7	110	4.6
Summe	427	100	2401	100

VII.5 Glossar

Adjustierung	Durch Einbeziehung verschiedener Variablen in die Berechnung wird eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Gruppen geschaffen und möglichen Verzerrungen entgegengewirkt.
Chi^2	Der Chi^2-Wert ist ein Indikator dafür, ob die Variable einen signifikanten Beitrag zum Ergebnis leistet.
Fall-Kontroll-Studie, retrospektive epidemiologische	Das Ziel von Fall-Kontroll-Studien ist es, die Bedeutung von Risikofaktoren für die Entstehung von Krankheiten quantitativ zu ermitteln. Die logische Basis für Fall-Kontroll-Studien ergibt sich aus der Überlegung, dass ein Risikofaktor, der die Entstehung einer Krankheit begünstigt, bei Patienten mit dieser Krankheit vor Krankheitsbeginn häufiger vorhanden gewesen sein muss als in einer Vergleichsgruppe von Nicht-Erkrankten. Da bei Fall-Kontroll-Studien die Recherchen erst nach eingetretener Erkrankung einsetzen, also in die Vergangenheit gerichtet sind, gehören die Fall-Kontroll-Studien zu den so genannten retrospektiven Studienformen.
Interaktion	Wechselwirkung zwischen verschiedenen Faktoren
Kohorte	Eine Kohorte bezeichnet in der Epidemiologie eine Gruppe von Personen, die durch ein gemeinsames Merkmal charakterisiert ist. Dieses Merkmal kann das Wohnen in einer bestimmten Region, eine gemeinsame Exposition gegenüber einem Schadstoff, der gleiche Beruf oder Ähnliches sein. In einer Kohorten-Studie werden die Mitglieder einer Kohorte über einen bestimmten Zeitraum auf das Auftreten von Endpunkten hin beobachtet.
Konfidenz-Intervall	(= Vertrauensbereich) Will man in der beschreibenden Statistik einen Parameter einer Variable (z.B. Odds Ratio, relatives Risiko) für eine Population bestimmen, so ist dies bei einer Vollerhebung ohne weiteres möglich. Stammen die Maßzahlen jedoch aus einer Stichprobe, muss mit einem Zufallsfehler gerechnet werden. Deshalb dienen solche Ergebnisse nur als Schätzwerte für den „wahren Wert“ für die Grundgesamtheit. Das Konfidenz-Intervall erlaubt die Beurteilung der Schwankungsbreite dieser Schätzwerte. Das 95%-Konfidenz-Intervall gibt an, in welchen Bereich 95 von 100 möglichen Schätzungen fallen würden. Wenn eine Odds Ratio mit 1,53 geschätzt wurde und das Konfidenz-Intervall von 0,95 bis 1,74 reicht, kann keine signifikante Erhöhung der Odds Ratio konstatiert werden, weil das Konfidenz-Intervall sich von einer Risiko-Senkung um 5 % bis zu einer Erhöhung von 74 % erstreckt. Wenn dagegen bei einer Odds Ratio von 1.53 das Konfidenz-Intervall von 1.05 bis 1.74 reicht, ist die Risiko-Erhöhung um 53 Prozent statistisch abgesichert.

Median	Der Median ist der mittlere Wert einer geordneten Datenreihe. Das bedeutet, dass jeweils die Hälfte der Beobachtungen der Datenreihe größer oder gleich bzw. kleiner als der Median sind.
Multivariate logistische Regression	Statistisches Verfahren, das es erlaubt den Einfluss mehrerer so genannter unabhängiger Variablen auf eine Zielvariable zu berechnen. Beispiel: Der Einfluss von Bluthochdruck, Cholesterinspiegel, Zigarettenrauchen und körperliche Aktivität als unabhängige Variable auf das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden (abhängige Variable). Das Ergebnis einer multivariaten logistischen Regression ist die Odds Ratio mit dem dazu gehörigen Vertrauensbereich (Konfidenz-Intervall).
Multple lineare Regression	Statistisches Verfahren, bei dem der Einfluss von mehreren unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable berechnet wird. Beispiel: Der Einfluss von Alter, Köpergewicht, Anzahl von verzehrten Eiern pro Woche und Fettverzehr (=unabhängige Variable) auf den Cholesterinspiegel (=abhängige Variable).
Odds Ratio	Die Odds Ratio, eine Verhältniszahl, die als das Ergebnis einer Fall-Kontroll-Studie angibt, um wie viele Male häufiger die Erkrankung bei vorhandenem Risikofaktor auftritt als ohne. Eine Odds Ration unter 1 würde ein erniedrigtes Risiko anzeigen, ein Wert über 1 ein erhöhtes. Eine Odds Ratio von 1,5 entspricht einer Risiko-Erhöhung um 50%. Zur Bewertung der Relevanz einer Odds Ratio ist allerdings die Berechnung des Konfidenz-Intervalls unerlässlich. Zur Aufklärung der Ursachen von Erkrankungen mit einer lamgen Entwicklungszeit (Latenzzeit) bedeuten Fall-Kontroll-Studien die einzige Möglichkeit, relativ schnell, d.h. in einem Zeitraum von 2-3 Jahren, zu gesicherten Erkenntnissen zu kommen.
p-Wert	Zeigt an, ob eine gefundene Erhöhung oder Erniedrigung eines Risikos (z.B. in Form der Odds Ratio), statistisch bedeutsam (=signifikant) ist. Ein p-Wert sollte gleich oder kleiner als 0.05 sein, um die statistische Signifikanz eines Risikos anzeigen zu können.
Quartile	Aufteilung der geordneten Datenreihe in 4 Teile (Quartile)
Vertrauensbereich	= Konfidenz-Intervall