

Zbl Arbeitsmed 2014 · 64:169–183
 DOI 10.1007/s40664-014-0033-5
 Online publiziert: 25. Juni 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

P. Morfeld^{1,2} · R. Ellegast³ · D. Ditchen³ · O. Kuß⁴ · K. Schäfer⁵ · N. Kersten⁶ · E. Haufe⁷ · A. Luttmann⁸ · M. Jäger⁸

¹ Institut für Epidemiologie und Risikobewertung in der Arbeitswelt (IERA), Evonik Industries AG, Essen

² Institut für Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Präventionsforschung, Universität zu Köln

³ Institut für Arbeitsschutz (IFA), Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Sankt Augustin

⁴ Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

⁵ Berufsgenossenschaft Handel und Warendistribution (BGHW), Mannheim

⁶ Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

⁷ Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, TU Dresden

⁸ Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), Dortmund

Ableitung kumulativer Dosismodelle zur Auswertung physischer Belastungen

Methodik der Multi-Modell-Analyse innerhalb der DWS-Richtwertstudie

Zusatzmaterial online

Dieser Beitrag enthält Computerprogramme zur Durchführung einer 2-schrittigen Multi-Modell-Analyse (MMA) sowie zur Bestimmung von Verdopplungsdosen zu den mit MMA gemittelten Modellen der Hauptanalysen. Dieses Supplemental finden Sie unter dx.doi.org/10.1007/s40664-014-0033-5.

Als vertiefende Reanalyse der Deutschen Wirbelsäulenstudie (DWS1, [2], Ditchen et al. [9]) versucht die DWS-Richtwertstudie (DWS2, [26]) die Ableitung von kumulativen Dosismodellen, mit denen der Dosis-Wirkung-Zusammenhang zwischen bandscheibenbedingten Erkrankungen an der Lendenwirbelsäule und physischen Belastungen im Sinne der Berufskrankheit Nr. 2108 der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) für Männer und Frauen beschrieben werden kann ([13], im vorliegenden Heft: Jäger et al. [15]). Drei besondere Herausforderungen ergaben sich für die statistische Analyse [18].

1. *Dosimetrie*: Das optimale Dosismodell ist unbekannt. Kandidatenmodelle

variieren weit mit angesetzten „Schwellen“ für die Rumpfvorneigung bei belastungsintensiven Körperhaltungen ohne Lastenhandhabung, für die Lendenwirbelsäulen-Bandscheiben-Druckkraft bei Lastenhandhabungen und für die Tagesdosis. Erst ab der jeweiligen Schwelle werden die Belastungsanteile für die Dosisbestimmung mit quadratischer Kraftwichtung relativ zur Vorgangsdauer bei der Berechnung der Tagesdosis und „Vollwertberücksichtigung“ der Bandscheiben-druckkraft einbezogen.

2. *Epidemiologie*: Die Form des optimalen Risikomodells [stetige „Odds-Ratio“(OR)-Kurve] über der Lebensdosis ist unbekannt und kann komplex sein (z. B. „W-Form“); dies führt zu einer großen Zahl an Kandidatenmodellen.

3. *Richtwertermittlung*: Aus der Risikoanalyse soll eine Verdopplungsdosis mit 95%-Konfidenzintervall abgeleitet werden, also die Lebensdosis, die mit einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos einhergeht. Der Richtwert, gesucht als Lebensdosis auf der „x-Achse“, soll also konditional zu einem vorgegebenen relativen Risiko ermittelt werden, passend zu dem

gegebenen Wert des Relativen Risikos (RR) =2 auf der „y-Achse“.

Unter diesen 3 Bedingungen wird ein Auswertepan entworfen, mit dem Ziel, die Daten der Studie optimal auszuschöpfen. Als Verfahren wird eine 2-schrittige Multi-Modell-Analyse (MMA) zu fraktionierten Polynomen (FP) 2. und 4. Grades zur Bestimmung der optimalen OR-Kurve mit anschließender Schätzung des Richtwerts durch Umkehrung der Kurve und ihrer 95%-Bereiche bei einem RR =2 gewählt. In diesem Beitrag wird das Verfahren dargestellt und an den Ergebnissen zu einer der 4 untersuchten Fallgruppen (FG) erläutert.

Methoden

Im Folgenden werden die Grundzüge des Auswertepans vorgestellt: FP, das Akaike-Informationen-Kriterium (AIC), die gewählten Polynomgrade, die Bestimmung des Dosismodells (Schritt 1 der MMA), die

Die DWS-Richtwertstudie wurde durch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) e. V. gefördert.

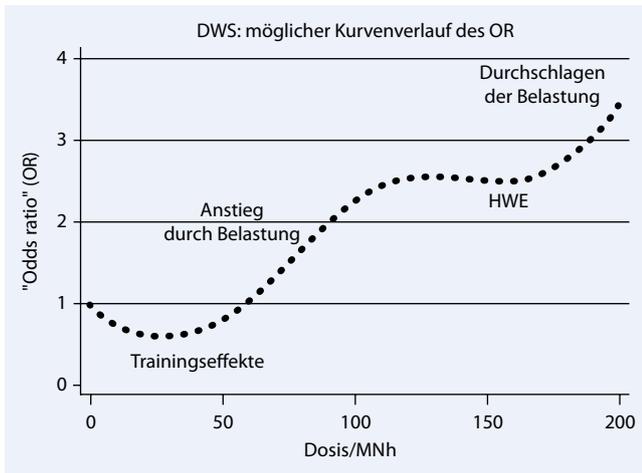


Abb. 1 ▲ Konzeptfunktion zum möglichen Verlauf des „Odds Ratio“ über der Lebensdosis. HWE „Healthy-Worker“-Effekt

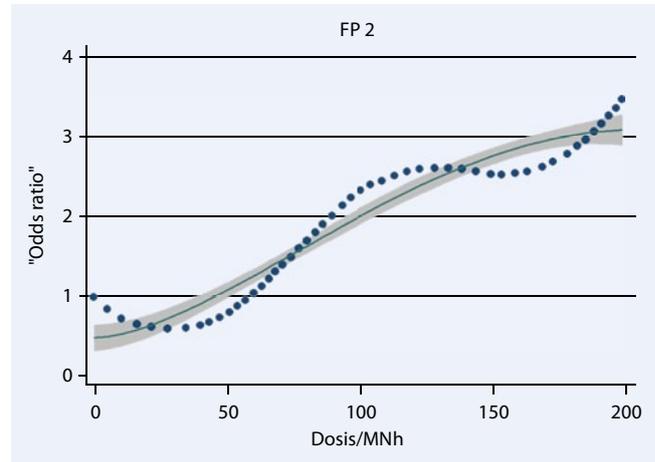


Abb. 2 ▲ „Fit“ der Konzeptfunktion aus **Abb. 1** mit bestem fraktionalem Polynom 2. Grades (FP2): ungenügende Anpassung

Bestimmung des epidemiologischen Modells (Schritt 2 der MMA) und die Schätzung der Verdopplungsdosis (Richtwertvorschlag). Alle Auswertungen wurden mit Stata 13 durchgeführt [31]. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde verwendet.

Stetige Risikokurven: fraktionale Polynome

In der DWS1 wurden für 4 FG (2 Geschlechter, 2 Erkrankungsarten: Prolaps, Chondrose) Dosismodelle zu kategorisierten Expositionen hinsichtlich der Anpassungsgüte der unterstellten Dosis-Wirkungs-Beziehung geprüft [2, 4, 25]. Dieses Verfahren der kategorisierten Regressionsanalyse ist limitiert, denn es ist von Anzahl und Lage der „cut points“ zwischen den Dosiskategorien abhängig. Bei geringer Anzahl der cut points sind die Ergebnisse grob, bei hoher Zahl der cut points werden die Modelle instabil. Verdopplungsdosen und ihre Konfidenzgrenzen sind somit nur relativ ungenau aus kategorisierten Regressionsanalysen bestimmbar. Kategorisierungen führen zu Informationsverlust, potenziellen Verzerrungen und „Power“-Einbußen [22]. Daher wird in DWS2 eine stetige Analyse mit flexibler Kurvenform zur Risikokurvenermittlung bevorzugt. Naheliegende Kandidaten solcher stetigen Funktionen sind Polynome, d. h. Funktionen, die aus einer Konstanten, einem linearen Term und Parabeltermen von 2., 3. oder höherem Grad zusammengesetzt sind. Diese Poly-

nome haben den Nachteil, dass alle positiven Basisfunktionen mit Grad >1 (z. B. $+x^2$, $+x^3$, $+x^4$...) für $x>0$ beschleunigt streng monoton steigend sind, d. h., dass auch die Ableitung (Steigung) streng monoton zunimmt, also für die Basisterme eine Linkskrümmung für $x>0$ vorliegt. Eine Anpassung mit Polynomen höheren Grades führt daher häufig zu einer unerwünschten „wiggly curve“ (sog. Runge-Phänomen, [21]), d. h., zu einem Schwingen der Ausgleichsfunktion durch ein Gegeneinanderarbeiten der stark anziehenden Terme. Eine mögliche Lösung stellen FP dar, die auch Potenzterme mit gebrochenen Exponenten enthalten, z. B. $x^{\frac{1}{2}} = x^{0,5} = \sqrt{x}$, also Funktionen, die zwar auch für $x>0$ streng monoton anwachsen, aber deren Steigung abnimmt (Rechtskrümmung). Eingeschlossen werden auch Kombinationen mit anderen rechtsgekrümmten Kurven, wie dem Logarithmus, der in der Funktionsreihe formal als x^0 mitgeführt wird (Motivation: Es gilt $\int x^p dx = cx^{(p+1)}$, $p \neq -1$, aber $\int x^p dx = \ln(x)$ für $p=-1$).

Nach bisheriger Erfahrung [23] reicht die Standardexponentenmenge $S = \{-2, -1, -0,5, 0, 0,5, 1, 2, 3\}$ aus, um empirische Zusammenhänge hinreichend gut zu beschreiben. Ein FP wird näher durch diese aus der Standardmenge gewählten Exponenten beschrieben, z. B. $FP(1,3) = a_0 + a_1 \cdot x^1 + a_2 \cdot x^3$. Der absolute Term a_0 wird hierbei stets berücksichtigt, ohne in der Exponentenbeschreibung aufgeführt zu sein, und die

Exponenten/Terme werden aufsteigend sortiert. Die Zahl der Exponenten definiert den Grad des FP.

Einige weitere Beispiele für FP (a_i sind reelle Zahlen, $a_i \neq 0$):

$$FP(0,5,4) = a_0 + a_1 \cdot x^{\frac{1}{2}} + a_2 \cdot x^4$$

hat Grad 2,

$$FP(-1,0) = a_0 + a_1 \cdot x^{-1} + a_2 \cdot \ln(x)$$
 hat Grad 2,

$$FP(-2,0,1) = a_0 + a_1 \cdot x^{-2} + a_2 \cdot \ln(x) + a_3 \cdot x$$
 hat Grad 3.

Fraktionale Polynome umfassen zudem weitere Funktionstypen durch die sog. Wiederholungsregel für Exponenten. Wiederholungen bezeichnen Produkte mit $\ln(x)$ in aufsteigender Potenz, d. h., der 1. Term ist $x^p \cdot (\ln(x))^0 = x^p$, der 2. Term ist $x^p \cdot (\ln(x))^1 = x^p \cdot \ln(x)$. Dies wird kurz als (p, p) geschrieben. Einige Beispiele für Terme in FP des Grades 3:

$$(0,1,2) = \ln(x), x, x^2$$

$$(1,2,2) = x, x^2, x^2 \cdot \ln(x)$$

$$(1,1,1) = x, x \cdot \ln(x), x \cdot (\ln(x))^2$$

$$(0,0,0) = \ln(x), \ln(x) \cdot \ln(x), \ln(x) \cdot \ln(x)^2 = \ln(x), (\ln(x))^2, (\ln(x))^3.$$

Die Motivation für diese Wiederholungsregel liegt darin, dass eine zusätzliche Flexibilität in der Anpassung entsteht. Beispielsweise ist $x^2 \cdot \ln(x)$, $x \geq 1$ streng monoton steigend wie x^2 und x^3 , aber in Steilheit und Krümmung liegt diese Kurve zwischen x^2 und x^3 [zudem: für $x > e=2,718$... liegt $x^2 \cdot \ln(x)$ immer zwischen x^2 und x^3].

P. Morfeld · R. Ellegast · D. Ditchen · O. Kuß · K. Schäfer · N. Kersten · E. Haufe · A. Luttmann · M. Jäger
**Ableitung kumulativer Dosismodelle zur Auswertung physischer Belastungen.
 Methodik der Multi-Modell-Analyse innerhalb der DWS-Richtwertstudie**

Zusammenfassung

Hintergrund. Als vertiefende Reanalyse der Deutschen Wirbelsäulenstudie (DWS1) versucht die DWS-Richtwertstudie die Ableitung von kumulativen Dosismodellen, mit denen der Dosis-Wirkung-Zusammenhang zwischen bandscheibenbedingten Erkrankungen an der Lendenwirbelsäule und physischen Belastungen im Sinne der Berufskrankheit Nr. 2108 der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) für Männer und Frauen beschrieben werden kann. Drei besondere Herausforderungen ergeben sich für die statistische Analyse: 1. Dosimetrie: Das optimale Dosismodell ist unbekannt. Kandidatenmodelle variieren weit mit angesetzten „Schwellen“ für die Rumpfvorneigung, die Lendenwirbelsäulen-Bandscheiben-Druckkraft und die Tagesdosis. (Erst ab der jeweiligen Schwelle werden die Belastungsanteile bei der Dosisbestimmung mit quadratischer Kraftwichtung relativ zur Vorgangsdauer und „Vollwertberücksichtigung“ der Bandscheibendruckkraft einbezogen.) 2. Epidemiologie: Die Form des optimalen Risikomodells [stetige „Odds-Ratio“ (OR)-Kurve] über der Lebensdosis ist unbekannt und kann komplex sein (z. B. „W-Form“); dies führt zu einer groß-

en Zahl an Kandidatenmodellen. 3. Richtwertermittlung: Auf Basis der Risikoanalyse soll geprüft werden, ob eine Verdopplungsdosis mit 95%-Konfidenzintervall abgeleitet werden kann, also die Lebensdosis, die mit einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos einhergeht.

Material und Methoden. Es wurde eine 2-schrittige Multi-Modell-Analyse (MMA) mit informationsgestützter Modellmittelung durchgeführt. Zu allen sinnvollen Kombinationen der Dosismodelleigenschaften werden als Risikomodelle multivariable fraktionale Polynome (FP) 2. und 4. Grades berechnet. Deren Anpassungsgüte wird mit dem Akaike-Informations-Kriterium (AIC) gemessen. Im 1. Schritt der MMA werden für jede Eigenschaft separat optimale Schwellenwerte durch gewichtete Mittelung bestimmt; hierbei wird als Gewicht der relative Informationsgehalt des jeweiligen FP verwendet (Akaike-Gewicht). Diese optimalen Schwellenwerte werden dann eingesetzt, um ein Kombinationsdosismodell zu ermitteln, dessen Werte als Referenzdosis (Bezugsabszisse) für alle weiteren Analysen dienen. Über dieser Referenzdosis werden in einem 2. Schritt

der MMA alle kontinuierlichen Regressionskurven und deren Konfidenzbänder Akaikegewichtet gemittelt (Mittelung der Modellprädiktoren für jedes Individuum) und auf ein $OR=1$ bei einer Dosis $=0$ bezogen. Die so ermittelten OR-Schätzer werden mit FP 4. Grades geglättet, um finale stetige OR-Kurven über der Referenzdosis mit 95%-Konfidenzintervallen zu erhalten. Aus diesen Kurven werden durch Umkehrung die Verdopplungsdosis und ein zugehöriges Konfidenzintervall geschätzt.

Ergebnisse. Die MMA wird auf alle 4 Fallgruppen (FG; 2 Geschlechter, 2 Endpunkte: Prolaps und Chondrose) erfolgreich angewendet. Die Methodik wird an FG 1 (Männer/Prolaps) demonstriert.

Schlussfolgerung. Bei fehlenden oder strittigen biologischen A-priori-Kriterien zur Spezifizierung des optimalen dosimetrischen oder epidemiologischen Modells stellt die MMA einen Lösungsweg dar.

Schlüsselwörter

Epidemiologie · Dosimetrische Modelle · Fraktionale Polynome · Verdopplungsdosis

**Estimation of cumulative dose models to analyse effects of physical exposure.
 Methodology of Multimodel analysis within the EPILIFT Exposure Criteria Study**

Abstract

Background. The EPILIFT exposure criteria study (DWS-Richtwertstudie) is an in-depth reanalysis of the EPILIFT case control study with the aim to estimate cumulative dosimetric models that can be used to derive dose-response relationships between physical workload and the occurrence of disc-related lumbar spine diseases and, in addition to suggest exposure criteria (thresholds) for men and women that may be applied in the German occupational disease No. 2108 (lumbar spine disease). Statistical analyses are confronted with three challenges. 1. Dosimetric modeling. The best dosimetric model is unknown. Candidate models vary considerably in thresholds for lumbar disc compressive forces, degree of trunk forward inclination, and daily doses (exposures were only considered for dose cumulation if they reached or exceeded the specific threshold, and if so all values were considered without any subtractions and with a squared weighted disc force in relation to action duration). 2. Epidemiological modeling. The structure of the best risk model is unknown and may be com-

plex. The continuous Odds Ratio (OR) curve may show a W-form across the cumulative long-term dose. This leads to a large number of candidate models. 3. Exposure criteria: The risk analysis should try to derive an estimate of the long-term dose that is associated with a doubling of risk (doubling dose). The point estimate of the doubling dose should be presented with a 95% confidence interval.

Material and methods. A multimodel analysis (MMA) was performed in two tiers, averaging models with the help of information criteria. Fractional polynomials (FPs) of the second and fourth degrees were fitted to all sensible dosimetric models. Goodness of fit was measured by the Akaike Information Criterion (AIC). In the first step of the MMA best thresholds were estimated separately for each property of interest by appropriate weighting. Weighting was defined by the relative information of each FP (Akaike weighting). These best thresholds were inserted simultaneously to yield combined dosimetric models that were used to define the reference dose in all further analyses. In the second

step of the MMA all continuous regression curves and confidence bands were averaged across the reference dose by again applying Akaike weighting (by averaging model predictors within each individual, relative to $OR=1$ at cumulative dose $=0$). The OR estimates were smoothed by FPs of the fourth degree to yield continuous final OR curves across the reference dose with 95% confidence limits. These curves were used to derive a doubling dose with confidence limits by inversion.

Results. The MMA was applied to four sub-studies (gender: male/female, outcome: prolapse/chondrosis). The approach is demonstrated for the sub-study investigating the prolapse prevalence among men.

Conclusion. The MMA method presents a potential solution for specification of the optimal dosimetric and/or epidemiological models if a priori criteria are missing.

Keywords

Epidemiology · Dosimetric models · Fractional polynomials · Doubling dose

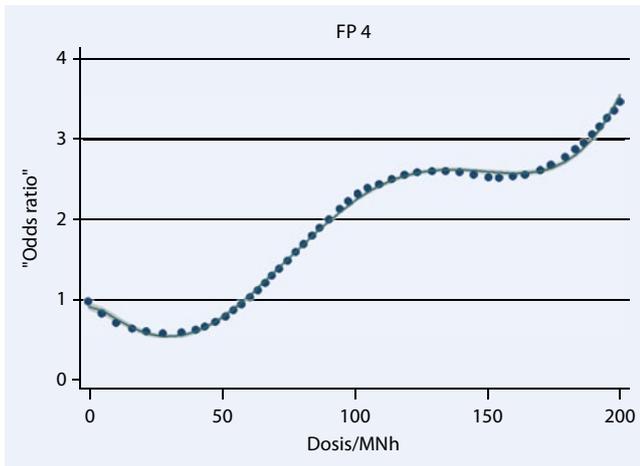


Abb. 3 ◀ „Fit“ der Konzeptfunktion aus **Abb. 1** mit bestem fraktionalem Polynom 4. Grades (FP4): ausgezeichnete Anpassung

Fraktionale Polynome können verallgemeinert mithilfe sog. Link-Funktionen eingesetzt werden:

Link(y) = Identität = y führt zu y = FP (...), d. h. auf eine lineare FP-Regression, Link(y) = Logit(y) = $\ln[y/(1-y)]$ führt zu $\ln[y/(1-y)] = \text{FP}(\dots)$, d. h. auf eine logistische FP-Regression. (y steht hier für den Erwartungswert der Zielgröße.)

Gegeben sei die Menge SetFP(n, S, L) der fraktionalem Polynome n-ten Grades mit (wiederholten) Exponenten aus der Standardexponentenmenge $S = \{-2, -1, -0,5, 0, 0,5, 1, 2, 3\}$ mit Grad n zu einer Linkfunktion L. Aufgabe: Suche zu gegebenen Studiendaten in dieser Menge das bestanpassende FP. Die beste Anpassung wird nach der „Maximum-Likelihood“-Methode ermittelt. (Dies entspricht bei Link = Identität der Methode der kleinsten Quadrate.) Dies beste Polynom in SetFP(n, S, L) heißt FPn. Weitere Details können Royston u. Sauerbrei [23] entnommen werden.

Konfidenzintervalle zu FP werden in dieser Studie mit den Default-Einstellungen von Stata ermittelt [31]. Diese schließen nicht die Schätzung der Exponenten ein, sind also potenziell zu eng [23]. Zur Abschätzung der Größenordnung dieses Fehlers werden exemplarisch „Bootstrap“-Methoden eingesetzt: Es wurden die Gauß-Approximation und die Perzentilmethode benutzt [7, 32].

Vergleich von Risikokurven: das Akaike-Informations-Kriterium

Die Anpassungsgüte von FP verschiedener Grade und mit unterschiedlicher Ex-

ponentenstruktur ist nicht über übliche Testverfahren vergleichbar, da die Modelle i. Allg. nicht hierarchisch ineinander genestet sind. Mit dem Akaike-Informations-Kriterium (AIC) steht ein statistisches Mittel bereit, um auch in dieser komplexen Situation eine Bewertung vornehmen zu können. Akaike fand eine Lösung des Problems [1].¹ Das AIC ergibt sich trotz der komplexen Herleitung als relativ einfach zu berechnende Statistik:

$AIC = 2 \cdot \text{Anzahl der geschätzten Modellparameter} - 2 \cdot \text{Log-Likelihood}$.

Im Fall der linearen Regression (Methode der kleinsten Quadrate) zu n Beobachtungspunkten und mit residueller Standardabweichung σ vereinfacht sich dies zu $AIC = 2 \cdot \text{Anzahl der geschätzten Modellparameter} + n \cdot \ln(\sigma^2)$.

Das AIC berücksichtigt also nicht nur, ob das Modell einen kleinen oder großen Restfehler lässt (σ), sondern auch mit welchem Aufwand (Parameterzahl) die Anpassung versucht wird. Je kleiner das AIC ausfällt, desto besser ist die Anpassungsgüte.

Die Modelle können nach dem AIC-Wert in eine Rangfolge gebracht werden (AIC-Rang); hierbei stellt das Modell mit

¹ Akaike fand die Lösung, indem er durch Rückgriff auf die maximierte „likelihood“ (im Sinne von Fisher [10]) die Entropie (im Sinne von Boltzmann [4]) außerhalb des Modells maximiert und damit gleichzeitig die zurückgelassene Information (im Sinne von Shannon [30]) außerhalb des Modells minimiert. Zum Zusammenhang zwischen den Begriffen, auch zur wichtigen Kullback-Leibler-Distanz zwischen den Modellen, und zum historischen Kontext s. die ausführliche Darstellung in Burnham u. Anderson [5].

AIC_{\min} das am besten anpassende Modell dar. Unterschiede in der Anpassungsgüte zwischen den Modellen werden über die AIC-Differenz und mithilfe daraus abgeleiteter Begriffe gemessen ([6], S. 447):

Akaike- Δ :

$$\Delta AIC = AIC - AIC_{\min}$$

Akaike-Likelihood:

$$\text{likel_AIC} = \exp(-\Delta AIC/2),$$

Akaike-Gewicht:

$$w_{\text{AIC}} = \exp(-\Delta AIC) / \sum \exp(-\Delta AIC).$$

Das Akaike-Gewicht misst den relativen Informationsanteil, der einem Modell in einer Modellserie zukommt. Das höchste Akaike-Gewicht besitzt stets das am besten anpassende Modell, d. h. das Modell mit niedrigstem AIC. Durch die Exponentialfunktion im Akaike-Gewicht wird sichergestellt, dass Modelle mit großem ΔAIC , d. h. mit einem großen Abstand zu dem am besten anpassenden Modell, nur ein kleines Gewicht erhalten.

Mithilfe der Akaike-Gewichte kann eine Konfidenzmenge zum besten Modell bestimmt werden: Die Summe der Akaike-Gewichte ($\sum w_{\text{AIC}}$) wird über die Rangfolge der nach AIC aufsteigend sortierten Modelle fortlaufend berechnet und ergibt den jeweiligen Konfidenzgrad ([6], S. 271, 272, 281, 283). So gehören alle Modelle der geordneten Modellmenge mit $\sum w_{\text{AIC}} \leq 0,95$ zur 95%-Konfidenzmenge. Modelle in der 95%-Konfidenzmenge sind informationstheoretisch nicht von dem „Bestmodell“ unterscheidbar (bezogen auf ein statistisches Sicherheitsniveau von 95%).

Konzeptkurven und der Grad fraktionaler Polynome

Um FP gezielt einsetzen zu können, sollte eine Vorüberlegung zum geeigneten FP-Grad angestellt werden. Hierzu sollte eine Konzeptkurve zum denkbaren Verlauf der Risikokurve entworfen werden, die die mögliche Komplexität des Zusammenhangs von Exposition und Risiko realistisch wiedergibt. Einen solchen Verlauf stellt **Abb. 1** dar.

Aufgrund möglicher Trainingswirkungen und „Healthy-Worker“-Effekte, die

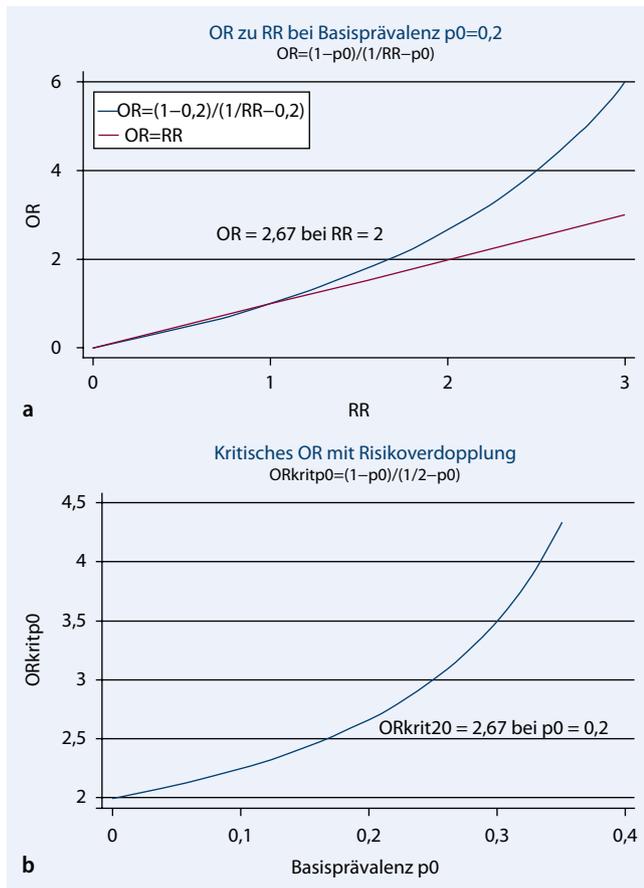


Abb. 4 **a** Erläuterung zur Ermittlung des Verdopplungsrisikos – „Odds Ratio“ (OR) und Relatives Risiko (RR) für eine eher hoch gewählte fiktive Basisprävalenz von 20%, **b** Erläuterung zur Ermittlung des Verdopplungsrisikos – kritisches OR mit Risikoverdopplung

die risikosteigernde Wirkung der Belastung überlagern, ist von einer prinzipiellen W-Form der Exposition-Risiko-Beziehung auszugehen. Die Anpassung von FP der Grade 2 und 4 an diese Konzeptkurve aus **Abb. 1** geben **Abb. 2 und 3** wieder.

Die Anpassung mit FP 2. Grades (FP2) ist ungenügend, da diese Modelle nicht flexibel genug sind, um der Form der Konzeptkurve zu folgen. Dagegen erlauben FP des Grades 4 eine exakte Abbildung des theoretisch unterstellten Zusammenhangs. Falls man potenzielle Trainings- und Healthy-Worker-Effekte (sowie andere Bias-Quellen) in der epidemiologisch gesetzten Exposition-Wirkung-Kurve (Konzeptkurve) mitmodellieren will, sind FP 4. Grades eine geeignete Wahl. Eine solche detailliertere Modellierung ist angezeigt, um den unteren Belastungsbereich bei gemeinsamer Auswertung aller Daten realistisch abbilden zu können. Um zu prüfen, ob auch eine einfachere Darstellung möglich ist, werden zudem FP 2. Grades eingesetzt.

Alle FP werden optimal aus der Standardexponentenmenge gewählt, d. h., es werden in dieser Studie FP der Grade 2 und 4 mit Exponenten aus $\{-2, -1, -0,5, 0, 0,5, 1, 2, 3\}$ eingesetzt. Als Link wird $\text{Logit}[y] = \ln(y/(1-y))$ verwendet, da logistische Regressionen gefittet werden müssen.

Multi-Modell-Analyse

Schritt 1: Bestimmung des optimalen Dosismodells

Die Auswahl nur eines Bestmodells bedingt Selektionsprobleme [6]. Um das Selektionsproblem zu verringern, wurde eine 2-schrittige Multi-Modell-Analyse (MMA, [6]) mit informationsgestützter Modellmittelung durchgeführt.

In Schritt 1 der MMA werden zu allen sinnvollen Kombinationen der zu untersuchenden Dosismodelleigenschaften multivariable FP 2. und 4. Grades als stetige Risikomodelle berechnet. Als Kovariablen werden stets das Zentrum der Datenerhebung (Frankfurt a. M., Freiburg, Halle/Saale, Regensburg) und das Alter

der Fall- bzw. Kontrollpersonen mitgeführt, beide auf kategorialer Skala.

Zu jeder FG der DWS2 (FG 1: Männer mit Prolaps, FG 2: Frauen mit Prolaps, FG 3: Männer mit Chondrose, FG 4: Frauen mit Chondrose) werden 3 Modellgruppen (ModGr) gebildet, die jeweils eine der Schwellenvariationen abbilden (ModGr 1: Tagesdosis-schwellenvariation, ModGr 2: Druckkraftschwellenvariation, ModGr 3: Variation der Rumpfvorneigungsschwelle). Als Ausgangsdosismodell wird stets das zuvor ausgewählte Grundmodell „i_d_101k1“ gewählt, identisch mit Dosismodell 5 der DWS1 (Schwelle der Tagesdosis = 0 kNh, Schwelle der Druckkraft = 2,0 kN, Schwelle des Rumpfvorneigungswinkels = 45°, Berücksichtigung von Lastenhandhabungen zusätzlich zum Heben oder Tragen wie z. B. Ziehen und Schieben; zur Definition der verwendeten Dosismodelle: [13]). Die Anpassungsgüte der Modelle wird mit dem AIC gemessen und ein Ranking der Modelle nach AIC innerhalb jeder Kombination aus FG und ModGr durchgeführt.

Optimale Schwellenwerte werden – separat für jede FG und für jede ModGr – durch gewichtete Mittelung der jeweils variierten Modellschwellen bestimmt; hierbei wird als Gewicht der relative Informationsgehalt des jeweiligen FP verwendet (Akaike-Gewicht). Vom Mittelungsprozess ausgeschlossen werden zuvor solche Modelle, die außerhalb der Konfidenzmenge zum Bestmodell liegen. Durch die Exponentialfunktion im Akaike-Gewicht wird sichergestellt, dass Modelle mit großem ΔAIC , d. h. einem großen Abstand zum „Bestmodell“, nur in vernachlässigbarer Weise in die Mittelung eingehen, was praktisch einem Ausschluss nahekommt. In einer zusätzlichen Rechnung wurden Modelle vorab ausgeschlossen, die sehr hohe Druckkraftschwellen beinhaltenen: Druckkraftschwellen >6 kN für Männer (FG 1 und 3), Druckkraftschwellen >4 kN für Frauen (FG 2 und 4).

Diese durch gewichtete Mittelung gewonnenen, optimalen Schwellenwerte werden dann gleichzeitig eingesetzt, um so Kombinationsdosismodelle zu gewinnen, deren Werte als Referenzdosen (Bezugsabszissen) für alle weiteren Analysen dienen.

Die AIC-Werte der zu den Kombinationsdosismodellen gehörigen epidemiologischen Risikomodelle werden bestimmt und pro Fallgruppe verglichen, mit dem Ziel, diese auf wenige, möglichst ähnliche und möglichst geeignete finale Referenzdosen zu reduzieren.

Zusätzlich wird das sog. BSG-Dosis-Modell (Bundessozialgericht 2007) mit den abgeleiteten Konfidenzmengen in seiner Anpassungsgüte über AIC-Differenzen verglichen. Das auf Männer bezogene BSG-Dosis-Modell ist durch eine Druckkraftschwelle von 2,7 kN, eine Rumpfvor-neigungsschwelle von 90°, einen Verzicht auf eine Tagesdosischwelle und keine Berücksichtigung von Lastenhandhabungen zusätzlich zum Heben oder Tragen (z. B. Ziehen und Schieben) gekennzeichnet.

Schritt 2: Bestimmung des optimalen epidemiologischen Risikomodells

Durch die im Zuge der Schwellenwertvariation entstandene hohe Zahl untersuchter epidemiologischer Modelle ergibt sich die grundsätzliche Schwierigkeit, aus dieser Menge ein geeignetes Modell auswählen zu müssen. Voraussetzung für eine rein „statistische“ Bewertung des Unterschieds zwischen einzelnen Modellen (unter Verwendung des AIC-Kriteriums) ist, dass eine inhaltliche Differenzierung zwischen plausiblen und weniger plausiblen Modellen nicht möglich ist. Soweit diese Voraussetzung erfüllt ist, kann eine A-posteriori-Entscheidung für eines oder wenige dieser Modelle einen Informationsverlust bedeuten. Auch wenn das über der ermittelten Referenzdosis gefittete epidemiologische „Referenzdosismodell“ bereits eine gute Annäherung ergeben sollte, war davon auszugehen, dass sich neben diesem Referenzdosismodell auch eine Vielzahl weiterer – statistisch nichtunterscheidbarer – epidemiologischer Modelle in den jeweiligen FG-spezifischen 95%-Modellkonfidenzmengen befinden würde. Um dieses Problem zu lösen und zur bestmöglichen Ausschöpfung der Information werden in der DWS-Richtwertstudie daher in einem 2. Schritt der MMA ([6], S. 448 f.) zu stetigen Regressionsfunktionen durchgeführt. Dabei wird über den FG-spezifischen „finalen Referenzdosen“ – dies sind die Dosiswerte bei

Anwendung des jeweiligen finalen Referenzdosismodells – die MMA der finalen Modellklasse pro FG durchgeführt.

Über dieser Referenzdosis einer jeden FG werden somit in einem 2. Schritt die kontinuierlichen Regressionskurven und deren Konfidenzbänder Akaike-gewichtet gemittelt (Mittlung der Modellprädiktoren für jedes Individuum) und auf ein $OR = 1$ bei einer Dosis = 0 Nh bezogen. Die so ermittelten OR-Schätzer werden mit FP 4. Grades geglättet, um finale stetige OR-Kurven über der Referenzdosis mit 95%-Konfidenzintervallen zu erhalten.

Die Modellmittlung erfolgt getrennt für die 4 betrachteten FG und auch getrennt für die insgesamt 3 ModGr, die durch die Variation der Tagesdosis-, der Druckkraftschwelle und des Rumpfvor-neigungswinkels definiert sind.

Als Ausgangsmengen der Multimodellmittlung werden gleichzeitige 95%-Konfidenzmengen aus FP 2. und 4. Grades jeweils zu den verschiedenen ModGr und pro FG identifiziert (einschließlich der Modelle, die eine AIC-Differenz zum Bestmodell von höchstens 2 zeigen). Diese Ausgangsmengen werden abschließend pro FG zu einer finalen Modellklasse, die die 95%-Modellkonfidenzmengen der 3 ModGr umfasst, vereint.

Zur Mittlung der so erhaltenen finalen Modellklassen wird die Vorgehensweise nach Burnham u. Anderson ([6], S. 448 f.) gewählt.

Nach Burnham u. Anderson [6] erfolgt eine Mittlung der Expositionsmodellkoeffizienten und ihrer Varianzen mithilfe der Akaike-Gewichte. Bei Dosis-Risiko-Funktionen, die die Dosiskomponente nicht durch einen einzelnen Koeffizienten beschreiben, sondern durch mehrere (z. B. FP), wird der lineare Prädiktor des Modells anstelle des einzelnen Koeffizienten gemittelt. Dies stellt eine natürliche Verallgemeinerung der Koeffizientenmittlung dar. Die Kovariablen werden zuvor auf feste Werte gesetzt, sodass der lineare Prädiktor nicht mit den unterschiedlichen Kovariablenwerten der Studienteilnehmer variiert, sondern nur mit der Lebensdosis. Durch die Exponentialfunktion im Akaike-Gewicht wird – wie in Schritt 1 der MMA – sichergestellt, dass Modelle mit großem ΔAIC , d. h. einem

großen Abstand zum „Bestmodell“, nur in vernachlässigbarer Weise in die Mittlung eingehen, was praktisch einem Ausschluss nahekommt.

Konkret erfolgt der 2. Schritt der MMA in 3 Teilschritten:

1. In einem ersten Teilschritt werden die linearen Prädiktoren aus den zu mittlenden Modellen und ihre Varianzen innerhalb jeder Stützstelle (Person) gemittelt. Denn an jeder Stützstelle ist die Transformation der Dosen aus unterschiedlichen Modellen eineindeutig. Deshalb können der mittlere lineare Prädiktor und seine Varianz eindeutig auf die Referenzdosis an der Stützstelle bezogen werden.

2. Zur Darstellung der Ergebnisse über der Referenzdosis werden in einem 2. Teilschritt die aus den Prädiktoren durch Exponenzieren abgeleiteten OR-Schätzungen auf den OR-Wert einer festen Referenzperson bezogen. Diese Referenzperson wird so gewählt, dass ihre Referenzdosis 0 ist. (Nach Möglichkeit sollte die Referenzperson in allen Dosisvariablen auf 0 stehen, zu denen die Mittlung erfolgt.) Somit ergibt sich für diese Person und in der Modellmittlung (und falls möglich, in allen zu mittlenden Modellen) ein $OR = 1$ bei einer Referenzdosis von 0.

3. Da die gemittelten OR-Schätzer zwischen verschiedenen Personen mit derselben Referenzdosis variieren können, werden in einem 3. Teilschritt die mittleren Prädiktoren und ihre zugehörigen Varianzen zusätzlich mit FP 4. Grades geglättet. Die Darstellung der Ergebnisse über der Referenzdosis wird wieder auf die festgelegte Referenzperson bezogen. Es ergeben sich finale Kurven (Multimodellmittlung-OR-Kurven über der Referenzdosis) zur Beschreibung des quantitativen Zusammenhangs von kumulativer Lebensdosis und Erkrankungsprävalenz. Neben diesen Punktschätzern werden Intervallschätzer erstellt (Kurven zur Beschreibung des 95%-Konfidenzintervalls). Die Schätzung der Exponenten bleibt in der Ermittlung der Intervallschätzer unberücksichtigt. Die Intervalle sind daher tendenziell zu eng. (In Einzelfällen wird zur Abschätzung des Fehlers ein Bootstrap-Verfahren eingesetzt werden [23].)

Richtwertermittlung

Schritt 1: Bestimmung des Verdopplungsrisikos

Verdopplungsdosen sind die Lebensdosiswerte, die mit einer Verdopplung des Risikos einhergehen, d. h., es gilt: Verdopplung der Basisprävalenz p_0 bei Dosis = 0 auf $p_1 = 2 \cdot p_0$ bei Dosis = Verdopplungsdosis.

Im Folgenden wird die Punkt- und 95%-Intervallschätzung der „Verdopplungsdosen“ D_{kritp_0} erläutert. D_{kritp_0} ist abhängig von der Referenzdosis D und Basisprävalenz p_0 bei $D = 0$, der FG und zugehöriger FP4-geglätteter Multimodellmittlungskurve M mit 95%-Konfidenzintervall-Schätzungen zur geglätteten Mittelungskurve (M_{95_lo} , M_{95_hi}).

Die Verdopplungsdosen werden in 3 Schritten bestimmt.

1. Wahl der Prävalenz p_0 bei $D = 0$: vorgegebene Werte $p_0 = 0$ und $0,05$,
2. Bestimmung des kritischen OR: OR_{kritp_0} , mit dem vorgegebenen Wert von p_0 in % in den Namen eingesetzt.

Es gilt:

$$RR = OR / [1 - (1 - OR)p_0]$$

$$OR = (1 - p_0) / (1 / RR - p_0)$$

Beweis:

$$RR =_{\text{def}} p_1 / p_0, \text{ d.h. } p_1 = RR \cdot p_0$$

$$OR =_{\text{def}} [p_1 / (1 - p_1)] / [p_0 / (1 - p_0)]$$

Anmerkung: Begriffe erfordern $0 < p_0$, $p_1 < 1$, d. h., es gilt $RR, OR > 0$.

$$\begin{aligned} OR &= [RR \cdot p_0 / (1 - RR \cdot p_0)] / [p_0 / (1 - p_0)] \\ &= [RR / (1 - RR \cdot p_0)] / [1 / (1 - p_0)] \\ &= [(1 - p_0)RR] / [1 - RR \cdot p_0] \\ &= (1 - p_0) / (1 / RR - p_0) \end{aligned}$$

Für $RR = 2$ folgt:

$$OR_{kritp_0} = (1 - p_0) / (1 / 2 - p_0),$$

z. B. $OR_{krit0} = 2$, $OR_{krit0,05} = 2,67$ (■ Abb. 4).

Zu einer Anwendung im BK-Recht: Morfeld u. Piekarski [19], S. 100.

3. Ermittlung der Verdopplungsdosen D_{kritp_0}

Suche Schnittpunkte der Parallelen $OR = OR_{kritp_0}$ mit der Kurve M . Starte diese Suche ab einer a priori definierten Mindestdosis von $0,5$ MNh. Diese Mindest-

dosis schließt irreguläre Kurvenverläufe im Niedrigdosisbereich von der Analyse aus. Bestimme die niedrigsten Dosen D_{kritp_0} , die zu diesen Schnittpunkten gehören.

Suche Schnittpunkte der Parallelen $OR = OR_{kritp_0}$ mit den Konfidenzkurven M_{95_hi} und M_{95_lo} . Starte diese Suche ab einer definierten Mindestdosis von $0,5$ MNh. Bestimme die niedrigsten Dosen $D_{kritp_0_95lo}$, $D_{kritp_0_95hi}$ bzw. die zu diesen Schnittpunkten gehören.

Es ergeben sich als Schätzwerte für die Verdopplungsdosen (Punkt- und Intervallschätzer) für die p_0 nach 1): OR_{kritp_0} ; D_{kritp_0} , 0,95%-Konfidenzintervall: $D_{kritp_0_95lo}$, $D_{kritp_0_95hi}$.

Konkrete finale Vorgehensweise:

Aus den in Schritt 2 der MMA gewonnenen Multimodellmittlungs-OR-Kurven werden durch Umkehrung bei $OR = 2$ die Verdopplungsdosis und ein zugehöriges Konfidenzintervall geschätzt. Dabei wird $OR = 2$ gewählt, da die Basisprävalenz als deutlich unter 5% geschätzt wurde, und dann das OR dem RR sehr nahekommt (■ Abb. 4; zur Schätzung der Basisprävalenz: Bergmann et al. [2]).

Schritt 2: Eingrenzung des Wertes mit externen Kriterien

Wenn eine genügend akkurate Ermittlung der Anerkennungsschwelle nicht gelingt, kann eine Orientierung der Anerkennungsschwelle an Außenkriterien erfolgen, z. B. an dem Anteil der Kontrollen, die nach der derzeitigen Beurteilungspraxis die arbeitstechnischen Voraussetzungen der BK Nr. 2108 erfüllen. Das Außenkriterium kann auch sozialpolitisch gesetzt werden, z. B. als prozentualer Anteil der Kontrollen, die einer „besonderen Einwirkung“ im Sinne des Siebten Buchs Sozialgesetzbuch (SGB VII) ausgesetzt sind.

Ergebnisse am Beispiel der Fallgruppe 1 (Männer mit Prolaps)

Multimodellanalyse

Schritt 1

Fallgruppe 1 (Männer mit Prolaps) besteht aus 286 Fällen und steht 453 männlichen Kontrollen gegenüber. Das Ergebnis des

Schritts 1 der MMA zeigen ■ Tab. 1 und 2. Das Ergebnis der Mittelung der Modelle im Konfidenzbereich beschreibt ■ Tab. 1. Einen Überblick zu allen ModGr und den sich jeweils ergebenden Konfidenzmen- gen enthalten die ■ Tab. 3, 4 und 5.

Für die FG 1 beschreibt ■ Tab. 2 die folgenden Referenzdosissschwellen als optimal: Tagesdosissschwelle = $2,0$ kNh, Druckkraftschwelle = $3,2$ kN und Rumpfvorneigungsschwelle = 45° . Die beiden Kombinationsmodelle i_d_301k1 bzw. i_d_401k1 , die sich daraus ableiten und danach unterscheiden, ob die Druckkraftberechnung via „Der Dortmunder“ [14] oder über „Bestimmungsgleichungen“ erfolgt, zeigt ■ Tab. 2 (zur Unterscheidung dieser Berechnungsmethoden: Ditchen et al. [9, 8] und zur Übersicht zu Dosismodellen und anderen Bezeichnungen: Jäger et al. [13]).

Die finale Modellmenge zu FG 1 enthält ■ Tab. 6, die durch Vereinigung der 3 95%-Modellkonfidenzmen- gen aus ■ Tab. 3, 4 und 5 entsteht. Die Spanne der AIC-Werte reicht in der finalen Modellmenge von $937,2$ – $946,0$. Die beiden zum BSG-Dosis-Modell gehörigen epidemiologischen Modelle erreichen nur AIC-Werte, die außerhalb dieses Intervalls liegen: $951,0$ für FP 2 und $946,8$ für FP 4 (s. auch die Resultate zu Modell „ i_d_118k1 “ in Tab. 5.1.3–4 in [24]). Insofern stellt das BSG-Modell sicherlich keine geeignete Grundlage zur Beschreibung der Belastung und Dosis-Wirkung-Beziehung für die FG 1 dar (Männer mit Prolaps).

Eher geeignet erscheinen die epidemiologischen Risikomodelle, die zu den in ■ Tab. 2 dargestellten kombinierten Dosismodellen i_d_301k1 und i_d_401k1 gehören. Die AIC-Werte für die beiden epidemiologischen Modelle zu i_d_301k1 betragen $944,3$ (FP 2) und $940,5$ (FP 4) und für die Risikomodelle zu i_d_401k1 wurde $944,6$ (FP 2) bzw. $942,2$ (FP 4) ermittelt. Diese AIC-Werte liegen zwar im 95%-Konfidenzbereich nach ■ Tab. 6, aber auch die Kombinationsmodelle berücksichtigen per Konstruktion nicht alle Informationen der epidemiologischen Modelle in der finalen Modellmenge; deshalb wird der 2. Schritt der MMA notwendig (s. Abschn. „Schritt 2: Bestimmung des optimalen epidemiologischen

Risikomodells“; Seidler et al. [28] stellen im folgenden Heft die Ergebnisse der MMA, Schritt 1, zu allen FG dar.)

Schritt 2

Als Ergebnis einer MMA, Schritt 2, wird beispielhaft das geglättete OR-Mittel zu FG 1 (Männer mit Prolaps) über der Referenzdosis auf Basis der Bestimmungsgleichungen dargestellt (■ **Abb. 5**). Grundlage sind 29 Einzelmodelle (■ **Tab. 6**). Das Verfahren wird an der Konfidenzmenge zu ModGr 1 der FG 1 beispielhaft erläutert, die 10 zu mittelnde Modelle enthält (■ **Abb. 7, 8, 9, 10, 11**).

Einen vergrößerten Ausschnitt aus ■ **Abb. 5** zeigt ■ **Abb. 6**. Die Dosisachse ist in der Darstellung auf den Bereich bis 100 MNh beschränkt. Zu allen Fallgruppen werden die Ergebnisse der MMA, Schritt 2, in Bd 64, Ausgabe 4/2014 der Zeitschrift *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* im folgenden Heft von Seidler et al. [28] dargestellt.

Richtwertermittlung: Bestimmung des Verdopplungsrisikos

Aus ■ **Abb. 6** ergibt sich der Punktschätzer für die Verdopplungsdosis bei etwa 7 MNh für FG 1. Das zugehörige Konfidenzintervall reicht weit von etwa 1–23 MNh. Unter den männlichen Kontrollen der Studie weisen 38% eine Lebensdosis ≥ 7 MNh auf, sowohl wenn die Berechnung via „Der Dortmunder“ gewählt wird als auch bei Anwendung der „Bestimmungsgleichungen“ (s. den Abschlussbericht zum DWS2-Forschungsprojekt: [24], Tab. 7.1.4–1 und 7.1.4–2, S. 171, 172).

Wird stattdessen ein niedrigerer Überschreitunganteil von ca. 20% unter den Kontrollen der Studie angesetzt, z. B. als definierter Anteil der Kontrollen, die einer „besonderen Einwirkung“ im Sinne des SGB VII ausgesetzt sind, ergibt sich aus dem Referenzdosismodell für Männer ein Richtwert von etwa 20 MNh. Dies gilt sowohl für eine Berechnung via „Der Dortmunder“ als auch bei Anwendung der „Bestimmungsgleichungen“ (s. den Abschlussbericht zum DWS2-Forschungsprojekt: [24], Tab. 7.1.4–1 und 7.1.4–2, S. 171, 172). Entsprechend ergibt sich für

Frauen nach Tab. 7.1.4–3 und 7.1.4–4 (Abschlussbericht zum DWS2-Forschungsprojekt: [24], S. 175 und 176) ein Richtwert von etwa 10 MNh. Derartig angepasste Richtwerte wären mit den Ergebnissen der Studie aufgrund der weiten Konfidenzintervalle zur Verdopplungsdosis verträglich. (Das sich aus ■ **Abb. 6** ergebende Konfidenzintervall von 1–23 MNh unterschätzt die Breite der Unsicherheit.)

Diskussion

Für die DWS2 konnte vorab kein abgeschlossener statistischer Analyseplan vorgelegt werden, da die dabei verwendeten Methoden innovativen Charakter zeigten und bisher in epidemiologischen sowie arbeitsmedizinischen oder toxikologischen Schwellenwertermittlungen nicht zur Anwendung kamen. Zudem wurden Änderungsvorschläge zum Auswertepan durch den Projektbeirat eingebracht. Insofern bestand zu diesen Methoden innerhalb der Forschungsgruppe erheblicher Diskussionsbedarf, und die aus dieser Diskussion hervorgegangenen Methoden bedurften einer ausführlichen Dokumentation, damit die damit erzielten Ergebnisse wissenschaftlich reproduzierbar sind. Die wissenschaftliche „community“ ist ausdrücklich aufgefordert, diese Methoden auf ihre Anwendbarkeit zur Schwellenwertbestimmung in arbeitsmedizinisch-epidemiologischen Fragestellungen mit kumulativen Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu hinterfragen und zu prüfen.

Die innerhalb der Forschungsgruppe getroffenen Entscheidungen betreffen die Festlegung auf eine kontinuierliche Modellierung (Verwendung der kumulativen Dosis als Expositionsvariable) und dabei nach Prüfung von Alternativen die Festlegung auf eine Modellierung mit FP 2. und 4. Grades. Dies gibt der Modellierung mehr Flexibilität, ist allerdings als akzeptiertes Modell in der arbeitsmedizinisch-epidemiologischen Literatur bisher nicht belegt. Die Vorteile einer kontinuierlichen Modellierung der kumulativen Dosis liegen in der besseren Möglichkeit der statistischen Ausnutzung der in den Daten enthaltenen Informationen zu Gestalt und Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung [11, 12, 22] und damit einer bei Kenntnis des

„wahren“ Verlaufs präziseren Schätzung der Parameter, einschließlich der daraus zu berechnenden Verdopplungsdosen. Ebenso ist die Argumentation für die Modellmittelung zu verstehen: Ohne geeignetes „Vorwissen“ liefert der Mittelwert aller nach Anpassungskriterien ausgewählten statistisch akzeptablen Modelle die beste Informationsausnutzung und damit die „beste“ Schätzung der gesuchten „kumulativen Dosis-Wirkungs-Beziehung“. Dies wird auch in der angewendeten Literatur so gesehen [16].

Der Einsatz gewichteter Mittelungsverfahren (MMA) in der vorliegenden Studie ist als innovatives Verfahren anzusehen, das bei der „Übersetzung“ der Daten einer Primärstudie in einen Richtwert den Informationsverlust möglichst gering halten soll. Es handelt sich hierbei um ein statistisches Verfahren; inhaltliche Aspekte gehen in dieses Verfahren zunächst einmal nicht ein. Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass innerhalb des Forschungsverbunds unter Beteiligung des Forschungsbegleitkreises intensiv über die Frage diskutiert wurde, welche inhaltlichen Voraussetzungen als biologisch plausible Kriterien zu einer Eingrenzung der Modellvielfalt eingesetzt werden könnten oder sollten. Diese Diskussionen haben keinen Konsens erzielen können.

In der Forschungsgruppe ist ausführlich über inhaltlich (arbeitsmedizinisch, arbeitsepidemiologisch, arbeitsphysiologisch) begründbare „plausible“ Modellklassen und damit verbundene inhaltliche Kriterien der Modellwahl diskutiert worden. Letztlich kam die Gruppe zu der Ansicht, dass nicht ausreichend belastbare Arbeiten aus der wissenschaftlichen Literatur dazu vorliegen. Auch die im Ersatz angebotenen und in DWS1 angewendeten Plausibilitätskriterien (Einfachheit, Monotonie, Spezifität im hohen Dosisbereich, Modellähnlichkeit für Männer und Frauen) konnten wegen neuer Erkenntnisse (potenzieller W-Verlauf anstatt strenger Monotonie, Spezifitätsfrage nicht im hohen, sondern im niedrigen Dosisbereich) oder gleicher Modelle, wenn auch mit verschiedenen Schwellen (für Männer bzw. Frauen) nicht zur Modellauswahl herangezogen werden.

Die Entscheidung für die kontinuierliche Modellierung der kumulativen Dosis beruhte neben den informationstechnisch-statistischen Argumenten auf dem Praktikabilitätsargument, dass sich damit mit einer Rechenprozedur sogleich auch eine Verdopplungsdosis und über die Umkehrfunktion der bekannten punktweisen Konfidenzbänder für das OR an jeder Stelle der kumulativen Dosis auch ein Konfidenzintervall für die Verdopplungsdosis ermitteln lässt.

Die Ergebnisse der Berechnungen zur Verdopplungsdosis bauen aus epidemiologischer Sicht darauf auf, dass der gewählte Modellfindungsprozess in die statistische Nähe des unbekanntes „wahren“ kumulativen Dosis-Wirkungs-Modells kommt. Bekanntermaßen hängen Schätzungen (insbesondere von Dosis-Wirkungs-Beziehungen) erheblich von der Datenqualität und deren bei epidemiologischen Felderhebungen innewohnenden Fehlerquellen ab, die sich mit den Begriffen Healthy-worker-Effekt, Selektionsbias, Informationbias und „confounding“ beschreiben lassen sowie bis auf wenige Basis-Confounder in der Modellierung mangels zusätzlicher Außeninformation nicht modelliert werden konnten.

Ein besonderes Problem stellt die durchaus begründete Hypothese dar, dass die Bezugspopulation deutsche Bevölkerung im Altersbereich von 25 bis 75 Jahren sich hinsichtlich der kumulativen Dosis-Wirkungs-Beziehung in „unbekannte“ oder „unbeobachtete“ Subpopulationen unterschiedlicher Suszeptibilität und Verhaltensweise zergliedert. Hier wird deutlich weiterer Forschungsbedarf angezeigt.

Es bleibt der weiteren wissenschaftlich-inhaltlichen Diskussion überlassen, die gefundenen „kumulativen Dosis-Wirkungs-Beziehungen“ auf ihre inhaltliche Validität hin zu prüfen.

Die MMA wird durch eine Orientierung an dem Überschreitungsprozentsatz der Verdopplungsdosis unter den Kontrollen der Studie ergänzt.

Das SGB VII [29] formuliert in § 9 (1): „Die Bundesregierung wird ermächtigt, in der Rechtsverordnung solche Krankheiten als Berufskrankheiten zu bezeichnen, die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sind, denen

bestimmte Personengruppen durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind“. In FG 1 (Männer mit Prolaps), die in dieser Publikation beispielhaft zur Vorstellung und Diskussion der Methodik betrachtet wird, liegt der Anteil von Kontrollen mit Lebensdosen ≥ 7 MNh mit 38% bereits so hoch, dass dies schwerlich mit der Formulierung „besondere Einwirkungen... in erheblich höherem Grade“ verträglich erscheint (siehe zu den Überschreitungsanteilen: [24], Tab. 7.1.4-1 und 7.1.4.2, S. 171, 172).

Zudem liegt in dem Dosisbereich bis 7 MNh eine qualitativ schlechtere Dosisermittlung vor. Für 228 der 739 Männer (Fälle und Kontrollen) der FG 1 wurde keine individuelle Belastungsermittlung durch den technischen Aufwandsdienst (TAD) vorgenommen. Unter den 453 Kontrollen gilt dies für 167 Männer. Nur 7 von diesen 167 Kontrollen mit schwächerer Expositionserhöhung zeigen Lebensdosen höher als 7 MNh (mit einem Maximum bei 7,8 MNh). Nur 5 der 61 Fälle ohne individuelle Belastungsermittlung durch den TAD haben Lebensdosen oberhalb von 7 MNh (mit einem Maximum bei 7,4 MNh). Der Bereich der Studie bis hin zum Punktschätzer für den Verdopplungswert von 7 MNh umfasst also wesentlich Personen mit schlechterer Expositionserhebung. Auch dies motiviert zu einer zusätzlichen Orientierung an Außenkriterien, wie beispielsweise der Zahl der Kontrollen, die eine besondere Belastung im Sinne der Berufskrankheit Nr. 2108 BKV aufweisen. Unter Berücksichtigung des oben erläuterten Anteils von etwa 20% der Kontrollen, die eine entsprechende besondere Belastung erreichen, ergäbe sich für die FG 1 (Männer mit Prolaps) eine Lebensdosis von 20 MNh. Dieser Wert ist aufgrund der weiten Konfidenzintervallschätzung für die Verdopplungsdosis mit den Ergebnissen der DWS2-Studie verträglich.

Abschließend soll angemerkt sein, dass das Kriterium der Risikoverdopplung nicht äquivalent einer Verursachungswahrscheinlichkeit von 50% ist, sondern eine Konvention darstellt, die mit dem Verursachungsanteil nur entfernt in Verbindung steht, der einer Exposition an

dem Entstehen einer Erkrankung zuzurechnen ist [17, 20, 27].

Fazit

Bei fehlenden biologischen A-priori-Kriterien zur Spezifizierung des optimalen dosimetrischen oder epidemiologischen Modells stellt die MMA einen Lösungsweg dar.

Korrespondenzadresse

PD Dr. P. Morfeld

Institut für Epidemiologie und Risikobewertung in der Arbeitswelt (IERA), Evonik Industries AG Rellinghauser Str. 1-11, 45128 Essen
peter.morfeld@evonik.com

Danksagung. Diese Forschungsarbeit wurde mit Mitteln der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung unterstützt. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Einholung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Morfeld, R. Ellegast, D. Ditchen, O. Kuß, K. Schäfer, N. Kersten, E. Haufe, A. Luttmann, M. Jäger: keine Angabe.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Anhang

Multimodellanalyse (ein Beispiel)

Schritt 1

Einen Überblick zu allen ModGr und den sich jeweils ergebenden Konfidenzmengen geben **Tab. 3, 4 und 5**. Die finale Modellmenge zu FG 1, die durch Vereinigung der 3 95%-Modellkonfidenzmengen aus **Tab. 3, 4 und 5** entsteht, enthält **Tab. 6**.

Schritt 2

Betrachtet wird die ModGr 1 (Dosismodelle mit Tagesdosiswellenvariation) zur FG 1 (Männer mit Prolaps). Die zu mittelnde Konfidenzmodellmenge umfasst 10 Risikomodelle, die es gilt, informationstheoretisch zusammenzuführen: FP 2 und FP 4 zu den Dosismodellen *i_d_101_k1*, *i_d_102_k1* und *i_d_202_k1* sowie die FP 4 zu den Dosismodellen *i_d_103_k1*, *i_d_104_k1*, *i_d_105_k1* und *i_d_201_k1* (**Tab. 3**). Das FP4 zu *i_d_102_k1* ist Bestmodell. Als Mittel der

Tab. 1 Akaike-Informations-Kriterium(AIC)-gewichtete Mittelwerte der Schwellen in der 95%-Modellkonfidenzmenge zu den 3 Modellgruppen für die Fallgruppe 1 (Multi-Modell-Analyse, Schritt 1)

Modellgruppe	Fallgruppe 1		
	AIC-gewichtete Mittelwerte der Schwelle	Dosismodell	Modellschwelle
1 (Tagesdosis in Nh)	1950	i_d_102k1	1950
2 (Druckkraft in N)	3170	i_d_113k1	3200
3 (Rumpfvorneigung in °)	47,8	i_d_101k1	45

Tab. 2 Finale Kombinationsdosismodelle für die Fallgruppe 1 (MultiModell-Analyse, Schritt 1)

Dosismodell	Schwelle			Ziehen/schieben/Fangen/werfen Kraftaufwendung	Variablenrechenanweisung
	Tagesdosis	Druckkraft	Rumpfvorneigung		
i_d_301k1	2,0 kNh	3¼ kN	45°	Mit	Tagesdosissschwelle 1950 Nh, Druckkraftschwelle 3200 N, Rumpfvorneigungsschwelle 45°, MIT
i_d_401k1	2,0 kNh	3¼ kN	45°	Mit	Schwellen identisch Dosismodell 301; <i>verschieden</i> : Druckkraftschätzung via „Bestimmungsgleichungen“ anstatt via „Der Dortmunder“

Tab. 3 Fallgruppe 1 und Modellgruppe 1: Variation der Tagesdosissschwelle (Nh). Ranking der fraktionalen Polynome 2. und 4. Grades (FP 2 oder 4) nach Akaike-Informations-Kriterium (AIC)

Modelltyp	Schwelle/Nh	FP	Rang	AIC	d_AIC	AIC_95
i_d_102k1	1950	4	1	937,177368	0	1
i_d_102k1	1950	2	2	939,245178	2,06781	1
i_d_202k1	950	4	3	941,984314	4,806946	1
i_d_105k1	4950	4	4	942,167603	4,990234	1
i_d_101k1	0	4	5	942,367004	5,189636	1
i_d_201k1	450	4	6	942,381775	5,204407	1
i_d_103k1	2950	4	7	942,482239	5,304871	1
i_d_104k1	3950	4	8	942,48468	5,307312	1
i_d_101k1	0	2	9	943,717468	6,5401	1
i_d_202k1	950	2	10	943,746826	6,569458	1
i_d_201k1	450	2	11	943,807007	6,629639	
i_d_105k1	4950	2	12	943,980652	6,803284	
i_d_103k1	2950	2	13	944,25354	7,076172	
i_d_104k1	3950	2	14	945,082458	7,90509	
i_d_106k1	5950	2	15	955,334167	18,156799	
i_d_106k1	5950	4	16	956,190857	19,013489	
i_d_107k1	7950	2	17	967,062073	29,884705	
i_d_107k1	7950	4	18	969,720764	32,543396	
i_d_108k1	9950	2	19	971,190491	34,013123	
i_d_108k1	9950	4	20	971,73291	34,555542	

AIC-Differenz (d_AIC) zum „Bestmodell“ und Kennzeichnung der 95%-Modellkonfidenzmenge (AIC_95 = 1).

Modellcharakteristika (Schwellenwerte der Modelle) ergibt sich ein AIC-gewichteter Durchschnittswert von 1950 Nh. Das Dosismodell i_d_102_k1 besitzt eine Schwelle von 1950 Nh (gerundet 2,0 kNh)

und fungiert deshalb als Referenzdosis in diesem Beispiel.

Die mit FP 2. und 4. Grades gewonnenen Risikokurven für einige der zu mittelnden Modelle sind in den

Abb. 7, 8, 9 und 10 dargestellt. Die gemittelten Ergebnisse aus den 10 Kurven und die daraus entstandenen, mit einem FP 4 geglätteten Mittel, die für dieses Beispiel die finale Multimodell-Mittelungs-OR-Kurve bilden, stellt Abb. 11 dar.

Konfidenzintervalle zu fraktionalen Polynomen unter Berücksichtigung der Exponentenschätzung (Bootstrap-Analysen)

Als Beispiel wird ein Bootstrapping zu einem FP 2. Grades zum Dosisgrundmodell i_d_101_k1 in der FG 1 (Männer mit Prolaps) vorgestellt. Dies Grundmodell ist identisch mit Dosismodell 5 der DWS1. Das Modell mit Konfidenzintervallen, die mit Standardeinstellungen von Stata ermittelt wurden, so wie sie allen MMA der DWS2, z. B. auch den Ergebnissen in Abb. 5 und 6 zugrunde liegen, ist in Abb. 7 gezeigt. Diese Konfidenzintervallberechnungen berücksichtigen jedoch nicht die Bestimmung der optimalen Exponenten aus der Standardexponentenmenge $S = \{-2, -1, -0,5, 0, 0,5, 1, 2, 3\}$, sondern werden so berechnet, als wären die optimalen Exponenten bereits vorab bekannt. Da die Exponenten aber im FP-Anpassungsprozess geschätzt werden, sind die mit den Default-Einstellungen von Stata ermittelten Konfidenzintervalle tendenziell zu eng. Die Ergebnisse nach Anwendung von Bootstrap-Verfahren stellen Abb. 12 und 13 vor, die in der Konfidenzintervallermittlung zusätzlich die Exponentenschätzung berücksichtigen. Sowohl die Gauß-Approximation als auch die Perzentilmethode, d. h. beide der verwendeten Ermittlungsmethoden, ergeben deutlich weitere Konfidenzintervalle als unter den Default-Annahmen von Stata. Während in Abb. 7 die obere Konfidenzintervallgrenze stets unter $OR = 9$ verläuft, überschreiten die oberen Grenzen in Abb. 12 und 13 den Wert von 10; die Gauß-Approximation ergibt obere Grenzen auch oberhalb von 15. Analog fallen die unteren Konfidenzintervallgrenzen niedriger aus als in der Einzelmodellrechnung ohne Berücksichtigung der Exponentenschätzung.

Tab. 4 Fallgruppe 1 und Modellgruppe 2: Variation der Druckkraftschwelle (N). Ranking der fraktionalen Polynome 2. und 4. Grades (FP 2 oder 4) nach Akaike-Informations-Kriterium (AIC)

Modelltyp	Schwelle/N	FP	Rang	AIC	d_AIC	AIC_95
i_d_204k1	3950	4	1	940,383789	0	1
i_d_204k1	3950	2	2	941,745789	1,362	1
i_d_113k1	3200	4	3	942,010437	1,626648	1
i_d_101k1	1950	4	4	942,367004	1,983215	1
i_d_111k1	2700	4	5	942,476074	2,092285	1
i_d_203k1	3450	4	6	942,933167	2,549377	1
i_d_109k1	2200	4	7	943,130493	2,746704	1
i_d_112k1	2950	4	8	943,461609	3,07782	1
i_d_101k1	1950	2	9	943,717468	3,333679	1
i_d_110k1	2450	4	10	943,717529	3,33374	1
i_d_111k1	2700	2	11	944,559692	4,175903	1
i_d_109k1	2200	2	12	944,930115	4,546326	1
i_d_110k1	2450	2	13	945,123352	4,739563	1
i_d_113k1	3200	2	14	945,306885	4,923096	1
i_d_205k1	4450	2	15	945,404724	5,020935	1
i_d_206k1	4950	2	16	945,473389	5,0896	1
i_d_112k1	2950	2	17	945,989319	5,60553	1
i_d_207k1	5450	4	18	946,502075	6,118286	
i_d_203k1	3450	2	19	946,960754	6,576965	
i_d_205k1	4450	4	20	947,218384	6,834595	
i_d_208k1	5950	4	21	947,619873	7,236084	
i_d_208k1	5950	2	22	947,880859	7,49707	
i_d_207k1	5450	2	23	948,312378	7,928589	
i_d_211k1	9950	2	24	949,104675	8,720886	
i_d_212k1	11950	2	25	949,307617	8,923828	
i_d_209k1	6950	2	26	949,338318	8,954529	
i_d_211k1	9950	4	27	949,719604	9,335815	
i_d_209k1	6950	4	28	950,110352	9,726563	
i_d_210k1	7950	4	29	950,487976	10,104187	
i_d_210k1	7950	2	30	951,516357	11,132568	
i_d_206k1	4950	4	31	Keine Konvergenz		
i_d_212k1	11950	4	32	Keine Konvergenz		

AIC-Differenz (d_AIC) zum „Bestmodell“ und Kennzeichnung der 95%-Modellkonfidenzmenge (AIC_95 =1).

Tab. 5 Fallgruppe 1 und Modellgruppe 3: Variation des Rumpfvorneigewinkels (°). Ranking der fraktionalen Polynome 2. und 4. Grades (FP 2 oder 4) nach Akaike-Informations-Kriterium (AIC)

Modelltyp	Schwelle/°	FP	Rang	AIC	d_AIC	AIC_95
i_d_114k1	20	2	1	942,179993	0	1
i_d_115k1	75	4	2	942,287476	0,107483	1
i_d_101k1	45	4	3	942,367004	0,187012	1
i_d_114k1	20	4	4	942,975159	0,795166	1
i_d_116k1	90	4	5	943,380005	1,200012	1
i_d_101k1	45	2	6	943,717468	1,537476	
i_d_116k1	90	2	7	947,068237	4,888245	
i_d_115k1	75	2	8	948,020508	5,840515	

AIC-Differenz (d_AIC) zum „Bestmodell“ und Kennzeichnung der 95%-Modellkonfidenzmenge (AIC_95 =1).

Tab. 6 Fallgruppe 1: finale Modellklasse, die die 95%-Modellkonfidenzmengen der 3 Modellgruppen aus Tab. 3, 4 und 5 vereint. Ranking der fraktionalen Polynome 2. und 4. Grades (FP 2 oder 4) nach dem Akaike-Informations-Kriterium (AIC)

Modelltyp	FP	Rang	AIC	d_AIC	Modelltyp	FP	Rang	AIC	d_AIC
i_d_102k1	4	1	937,1774	0	i_d_114k1	4	16	942,9752	5,797791
i_d_102k1	2	2	939,2452	2,06781	i_d_109k1	4	17	943,1305	5,953125
i_d_204k1	4	3	940,3838	3,206421	i_d_116k1	4	18	943,38	6,202637
i_d_204k1	2	4	941,7458	4,56842	i_d_112k1	4	19	943,4616	6,284241
i_d_202k1	4	5	941,9843	4,806946	i_d_101k1	2	20	943,7175	6,5401
i_d_113k1	4	6	942,0104	4,833069	i_d_110k1	4	21	943,7175	6,540161
i_d_105k1	4	7	942,1676	4,990234	i_d_202k1	2	22	943,7468	6,569458
i_d_114k1	2	8	942,18	5,002625	i_d_111k1	2	23	944,5597	7,382324
i_d_115k1	4	9	942,2875	5,110107	i_d_109k1	2	24	944,9301	7,752747
i_d_101k1	4	10	942,367	5,189636	i_d_110k1	2	25	945,1234	7,945984
i_d_201k1	4	11	942,3818	5,204407	i_d_113k1	2	26	945,3069	8,129517
i_d_111k1	4	12	942,4761	5,298706	i_d_205k1	2	27	945,4047	8,227356
i_d_103k1	4	13	942,4822	5,304871	i_d_206k1	2	28	945,4734	8,296021
i_d_104k1	4	14	942,4847	5,307312	i_d_112k1	2	29	945,9893	8,811951
i_d_203k1	4	15	942,9332	5,755798					

AIC-Differenz (d_AIC) zum „Bestmodell“.

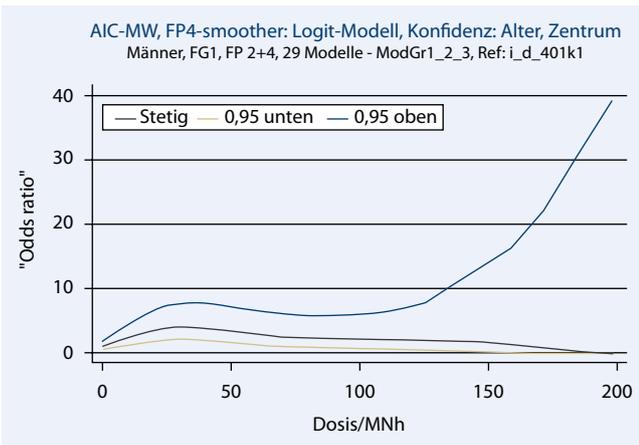


Abb. 5 Akaike-Informations-Kriterium(AIC)-gewichtete mittlere „Odds-Ratio“(OR)-Kurve zu Fallgruppe 1 (Männer mit Prolaps) über der Lebensreferenzdosis (Punktschätzung des OR mit 95%-Konfidenzintervall)

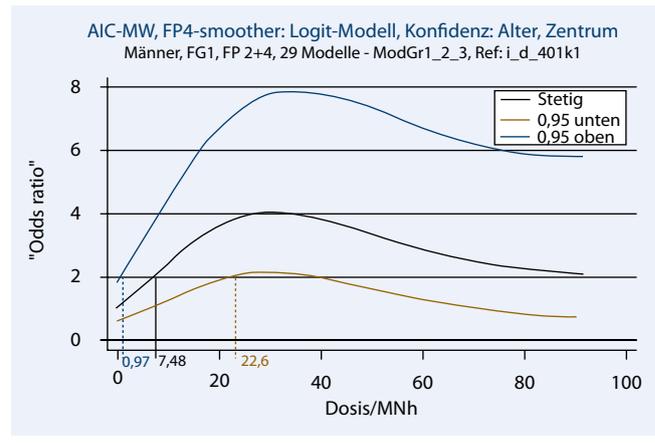


Abb. 6 Akaike-Informations-Kriterium(AIC)-gewichtete mittlere „Odds-Ratio“(OR)-Kurve zu Fallgruppe 1 (Männer mit Prolaps) über der Lebensreferenzdosis (Punktschätzung des OR mit 95%-Konfidenzintervall). Auszug für Dosiswerte bis 100 MNh. Abgetragen ist der durch Umkehrung gewonnene Punktschätzer zur Verdopplungsdosis (OR =2) mit 95%-Konfidenzintervall

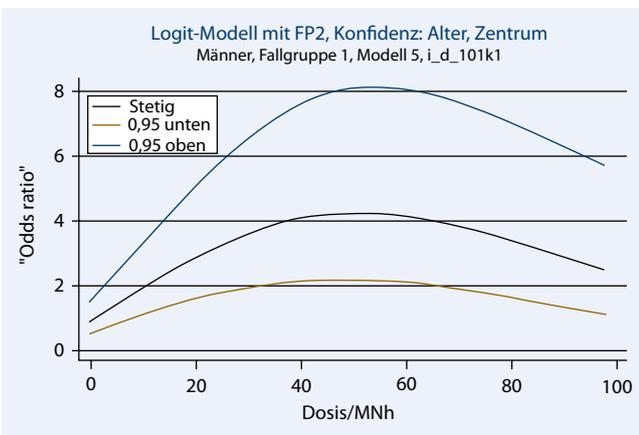


Abb. 7 Fraktionale Polynome 2. Grades (FP2) zu Dosismodell i_d_101_k1 (Grundmodell, identisch mit Dosismodell 5 der DWS 1)

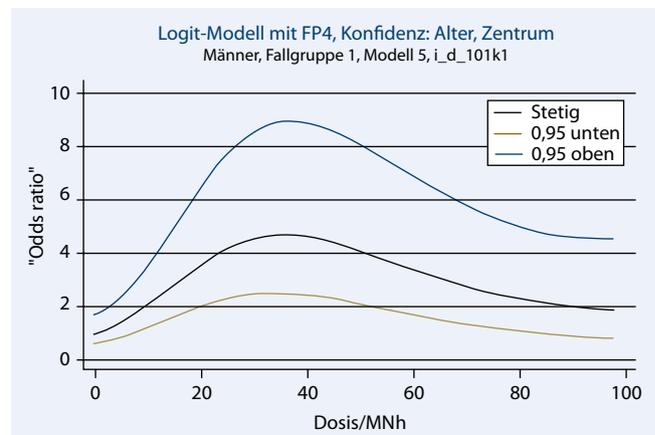


Abb. 8 Fraktionale Polynome 4. Grades (FP4) zu Dosismodell i_d_101_k1 (Grundmodell, identisch mit Dosismodell 5 der DWS 1)

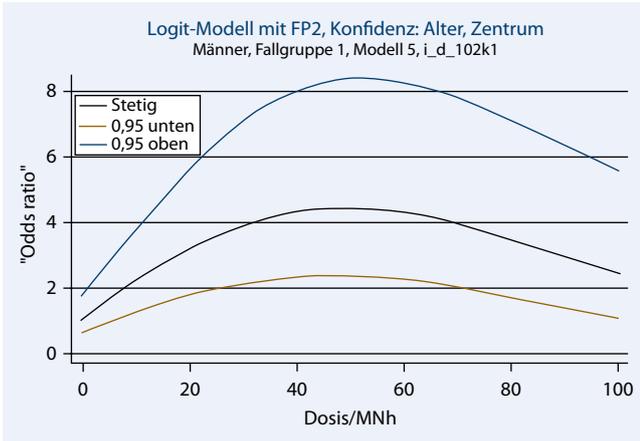


Abb. 9 ▲ Fraktionale Polynome 2. Grades (FP2) zu Dosismodell i_d_102_k1 (fungiert als Referenzdosismodell in dieser Beispielanalyse)

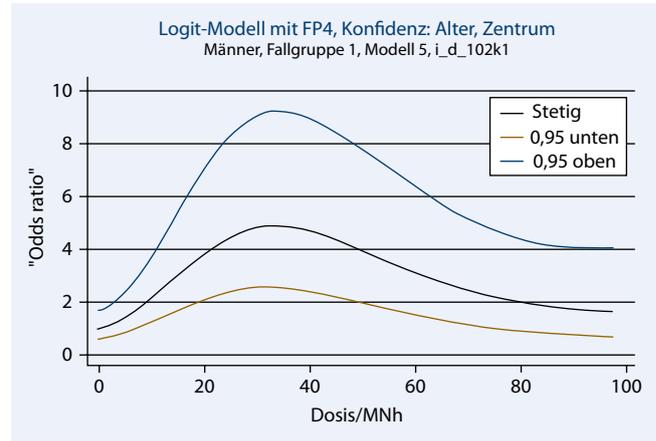


Abb. 10 ▲ Fraktionale Polynome 4. Grades (FP4) zu Dosismodell i_d_102_k1 (fungiert als Referenzdosismodell in dieser Beispielanalyse)

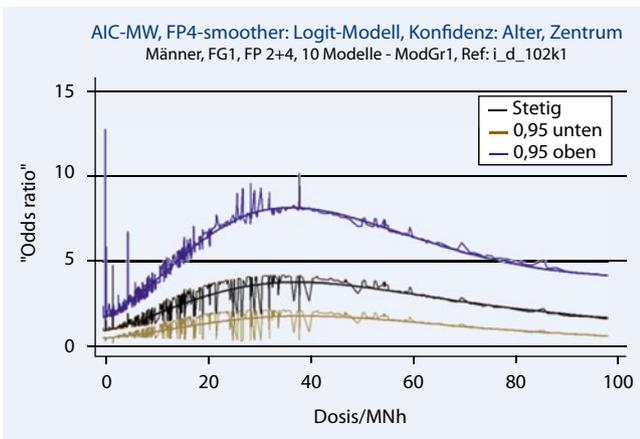


Abb. 11 ◀ Mittel und geglättete Mittel aus 10 Risikomodellen, Referenzdosis i_d_102_k1. FG Fallgruppe, FP fraktionale Polynome, ModGr Modellgruppe

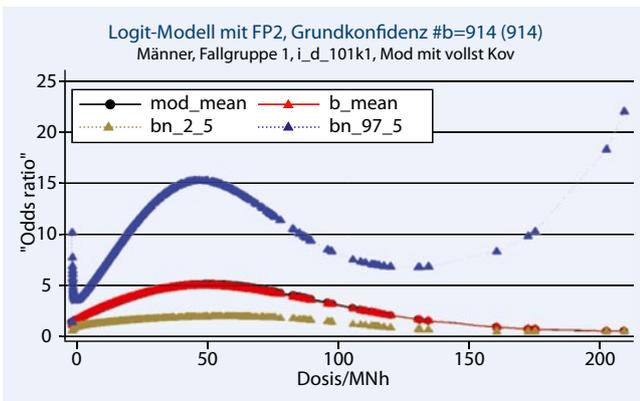


Abb. 12 ▲ „Bootstrap“-Ergebnisse zum fraktionalen Polynom 2. Grades (FP2) zu Dosismodell i_d_101k1. Methode: Gauß-Verteilungsannahme (1000 Realisierungen, davon 914 mit vollständigem Kovariablensatz, *vollst KOV*, und davon 914 konvergent). Mittlere korrigierte Punktschätzung: b_mean, 95%-Konfidenzintervallgrenzen: bn_2_5%, bn_97_5% (mit Berücksichtigung der Exponentenschätzung). Punktschätzung nach **Abb. 7**: mod_mean

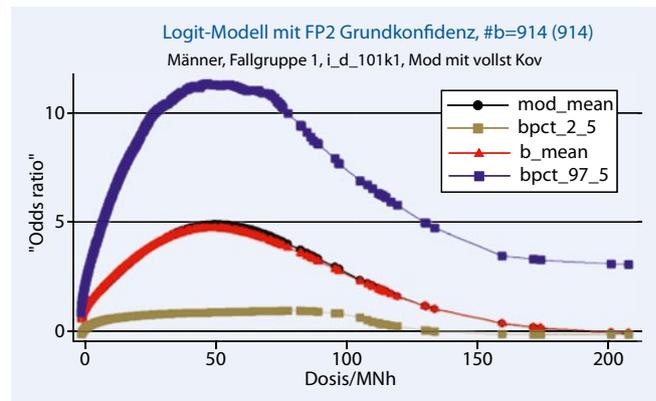


Abb. 13 ▲ „Bootstrap“-Ergebnisse zum fraktionalen Polynom 2. Grades (FP2) zu Dosismodell i_d_101k1. Perzentilmethode (1000 Realisierungen, davon 914 mit vollständigem Kovariablensatz, *vollst KOV*, und davon 914 konvergent). Mittlere korrigierte Punktschätzung: b_mean, 95%-Konfidenzintervallgrenzen: bpct_2_5%, bpct_97_5% (mit Berücksichtigung der Exponentenschätzung). Punktschätzung nach **Abb. 7**: mod_mean

Literatur

1. Akaike H (1973) Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Petrov BN, Csaki F (Hrsg) Second International Symposium on information theory. Akademiai Kiado, Budapest
2. Bergmann A, Bolm-Audorff U, Ditchen D et al (2014) Lumbaler Bandscheibenvorfall mit Radikularsyndrom und fortgeschrittene Osteochondrose – Prävalenzschätzung für die Allgemeinbevölkerung in der DWS-Richtwertstudie. *Zbl Arbeitsmed* 64. DOI 10.1007/s40664-014-0034-4
3. Bolm-Audorff U, Bergmann A, Ditchen D et al (2007) Abschlussbericht zur Deutschen Wirbelsäulenstudie
4. Bolm-Audorff U, Bergmann A, Ditchen D et al (2007) Zusammenhang zwischen manueller Lastenhandhabung und lumbaler Chondrose – Ergebnisse der Deutschen Wirbelsäulenstudie. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon* 57:304–316
5. Boltzmann L (1877) Über die Beziehung zwischen dem zweiten Hauptsatze des mechanischen Wärmetheorie und der Wahrscheinlichkeitsrechnung, respective den Sätzen über das Wärmegleichgewicht. *Wiener Berichte* 76:373–435
6. Burnham KP, Anderson DR (2002) Model selection and multimodel inference. A practical information-theoretic approach. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
7. Cameron AC, Trivedi PK (2005) Microeconometrics. Methods and applications. University Press, Cambridge
8. Ditchen D, Lundershausen N, Luttmann A et al (2013) DWS-Richtwertstudie: Entwicklung eines Instruments zur Abschätzung der Bandscheibendruckkraft in BK-2108-Verfahren (V57). 53. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. in Bregenz, 13.–16. März. *Gentner*, S 133–137
9. Ditchen D, Lundershausen N, Bolm-Audorff U et al (2014) Abschätzung von lumbalen Bandscheibendruckkräften in BK-2108-Verfahren. Entwicklung eines Instruments innerhalb der DWS-Richtwertstudie. *Zbl Arbeitsmed* 64. DOI 10.1007/s40664-014-0036-2
10. Fisher RA (1922) On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philos Trans R Soc Lond A* 222:309–368
11. Greenland S (1995) Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis. *Epidemiology* 6:450–454
12. Greenland S (1995) Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology* 6:356–365
13. Jäger M, Jordan C, Bolm-Audorff U et al (2013) DWS-Richtwertstudie: Entwicklung von Dosismodellen zur quantitativen Beschreibung der kumulativen Belastung der Wirbelsäule durch physische Belastungen im Sinne der Berufskrankheit 2108 (V58). 53. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. in Bregenz, 13.–16. März. *Gentner*, S 138–142
14. Jäger M, Luttmann A, Göllner R, Laurig W (2000) Der Dortmund – Biomechanische Modellbildung zur Bestimmung und Beurteilung der Belastung der Lendenwirbelsäule bei Lastenhandhabungen. In: Radandt S, Grieshaber R, Schneider W (Hrsg) Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen Leipzig. S 105–124
15. Jäger M, Jordan C, Voß J et al (2014) Erweiterte Auswertung der Deutschen Wirbelsäulenstudie. Hintergrund und Vorgehensweise der DWS-Richtwertstudie. *Zbl Arbeitsmed*. DOI 10.1007/s40664-014-0032-6
16. Lavoué J, Droz PO (2009) Multimodel inference and multimodel averaging in empirical modeling of occupational exposure levels. *Ann Occup Hyg* 53:173–180
17. Morfeld P (2004) Years of life lost due to exposure: causal concepts and empirical shortcomings. *Epidemiol Perspect Innov* 1:5. <http://www.biomedcentral.com/1742-5573/1/5>. Zugriffen: 02. Apr. 2014
18. Morfeld P, Jäger M, Luttmann A et al (2013) DWS-Studie: Methodik der Multi-Modell-Analyse zur Ermittlung von Odds-Ratio-Kurven zu bandscheibenbedingten Erkrankungen an der Lendenwirbelsäule über der Lebensdosis der Bandscheibendruckkraft bei physischen Belastungen (V59). 53. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin eV in Bregenz, 13.–16. März. *Gentner*, S 143–146
19. Morfeld P, Piekarski C (1996) Chronische Bronchitis und Emphysem als Berufskrankheit der Steinkohlenbergleute. Haefner, Heidelberg
20. Morfeld P, Piekarski C (2001) Anerkennung von Berufskrankheiten aus Sicht der Epidemiologie – Missverständnis und Missbrauch des Kriteriums der Risikoverdopplung. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon* 51:276–285
21. Royston P, Altman DG (1997) Approximating statistical functions by using fractional polynomial regression. *Statistician* 46:411–422
22. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W (2006) Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 25:127–141
23. Royston P, Sauerbrei W (2008) Multivariable model-building. Wiley, Chichester
24. Seidler A, Bergmann A, Bolm-Audorff U et al (2013) Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben „Erweiterte Auswertung der Deutschen Wirbelsäulenstudie mit dem Ziel der Ableitung geeigneter Richtwerte“. Kurztitel: „DWS-Richtwerteableitung“. <http://www.dguv.de/Projektdatenbank/0155A/Abschlussbericht.pdf>. Zugriffen: 02. Apr. 2014
25. Seidler A, Bergmann A, Ditchen D et al (2007) Zusammenhang zwischen lumbalen Prolapskrankungen und der kumulativen Wirbelsäulenbelastung durch Lastenhandhabungen und Tätigkeiten in Rumpfbeugehaltung – Ergebnisse der Deutschen Wirbelsäulenstudie. *Zentralbl Arbeitsmed* 57:290–303
26. Seidler A, Bolm-Audorff U, Haerting J et al (2013) DWS-Richtwertstudie: Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen physischen Belastungen und Bandscheibenerkrankungen mit dem Ziel der Ableitung von Richtwerten für die Berufskrankheit Nr. 2108 BKV (V60). 53. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin eV in Bregenz, 13.–16. März. *Gentner*, S 147–151
27. Seidler A, Euler U, Bolm-Audorff U et al (2011) Physical workload and accelerated occurrence of lumbar spine diseases: risk and rate advancement periods in a German multicenter case-control study. *Scand J Work Environ Health* 37:30–36
28. Seidler A, Bergmann A, Bolm-Audorff U et al (2014) Dosis-Wirkung-Zusammenhang zwischen physischen Belastungen und lumbalen Bandscheibenerkrankungen. Ergebnisse der DWS-Richtwertstudie. *Zbl Arbeitsmed* 64. DOI 10.1007/s40664-014-0035-3
29. SGB 7 (2013) Das Siebte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Unfallversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 7. August 1996, BGBl. I S. 1254), das zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Oktober 2013 (BGBl. I S. 8336) geändert worden ist. http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_7/gesamt.pdf. Zugriffen: 02. Apr. 2014
30. Shannon CE (1948) A mathematical theory of communication. *Bell Syst Tech J* 27:379–423, 623–656
31. StataCorp (2013) Stata: release 13.1. Statistical software. StataCorp LP, College Station
32. StataCorp (2013) Stata:Bootstrap – Reference Manual Release 13. <http://www.stata.com/manuals13/rbootstrap.pdf>. Zugriffen: 02. Apr. 2014

Hier steht eine Anzeige.

