

Serie „Studien verstehen“

Die Bradford-Hill-Kriterien – Teil 1

Epidemiologische Studien untersuchen die Assoziation zwischen einer Exposition und gesundheitlichen Veränderungen. Die Bradford-Hill-Kriterien können helfen zu beurteilen, ob einer Assoziation ein Kausalzusammenhang zu Grunde liegt. Die ersten vier Kriterien finden Sie in diesem Beitrag, die Kriterien fünf bis neun lesen Sie in der nächsten Ausgabe.

Roland Müller-Waldeck

■ 1965 veröffentlichte Sir Austin Bradford Hill neun Kriterien, die dabei helfen sollen, zu beurteilen, ob einer Assoziation ein Kausalzusammenhang zugrunde liegt. Schnell wurden sie ein wichtiges Hilfsmittel für die Beurteilung von epidemiologischen Studienergebnissen. Heute, mehr als 50 Jahre später, haben sie noch immer Bedeutung, auch wenn sich Studiendesign, statistische Methoden und das Wissen um Krankheitsentstehung verändert haben.



Sir Austin Bradford Hill (1897 bis 1991), britischer Epidemiologe und Statistiker, formulierte 1965 die nach ihm benannten neun Kriterien für Kausalitäten in der Medizin.

1 Stärke der Assoziation: Je stärker eine Assoziation zwischen Exposition und Erkrankung besteht, desto wahrscheinlicher ist ein kausaler Zusammenhang. Hill illustriert seine Meinung mit einem Beispiel: Die Todesrate durch Lungenkrebs sei bei Rauchern etwa 9- bis 10-fach so hoch wie bei Nichtrauchern und bei starken Rauchern 20- bis 30-mal so hoch wie bei Nichtrauchern. Die Todesrate durch Koronarthrombosen sei bei Rauchern etwa doppelt so hoch wie bei Nichtrauchern. Im letzten Fall ist es wegen des weniger deutlichen Zusammenhangs nicht abwegig, dass irgendwelche anderen Lebensbedingungen, möglicherweise der Lebensstil eines Rauchers, die tatsächliche kausale Ursache sind oder mindestens wesentlich zu der Assoziation beitragen. Während es im ersten Fall eher abwegig sei, keinen Kausalzusammenhang anzunehmen, sei es im zweiten Fall nicht abwegig. Die Frage, was eine „starke“ Assoziation ist, wird heute anders beantwortet als zu Hills Zeiten. Denn inzwischen hat die Statistik Fortschritte gemacht und Computer rechnen für uns.

Heute wissen wir, dass Erkrankungen von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst werden. Zudem verfügen wir über statistische Methoden, mit denen wir ermitteln können, welcher Faktor das Outcome wie stark beeinflusst. Bei diesen Methoden entscheidet die statistische Signifikanz darüber, ob wir einen Kausalzusammenhang annehmen oder nicht, nicht mehr die Stärke der Assoziation. Weil aber viele Faktoren die Ergebnisse einer Studie verzerren können, ist eine einzige Studie mit einem signifikanten Ergebnis nicht ausreichend, um das Kriterium als erfüllt betrachten zu können.

2 Konsistenz: Das Konsistenzkriterium betrachtete Hill als erfüllt, wenn Studien an verschiedenen Populationen, an verschiedenen Orten und mit verschiedenen Methoden übereinstimmende Ergebnisse erbrachten. Als Beispiel führte er unter anderem an, dass 29 retrospektive und 7 prospektive Studien eine Assoziation zwischen Rauchen und Lungenkrebs ergeben hätten. Das zeige, dass viele verschiedene Situationen (Studien) mit verschiedenen Techniken das gleiche Ergebnis ergeben hätten. Das macht in seinen Augen einen Kausalzusammenhang wahrscheinlicher.

Heute, im Zeitalter von Datenintegration, können wir das Konsistenzkriterium aus einem weiteren Blickwinkel betrachten: Molekularbiologische Versuche können die Ergebnisse von epidemiologischen Studien untermauern, indem sie mechanistische Hypothesen überprüfen können. In-vitro-Studien an Zellkulturen können

zum Beispiel untersuchen, ob die Exposition zu genotoxischen Effekten oder zu veränderter Genexpression führt und so eine gefundene Assoziation erhärten. Versuche an verschiedenen Tiermodellen können die Effekte im Organismus untersuchen. Indem mehrere Studien verschiedene Punkte entlang der Ursache-Wirkungskette untersuchen, zeigen sie die Konsistenz der Ergebnisse. Trotz aller Fortschritte gilt noch immer, dass eine einzige Studie mit einem signifikanten Ergebnis keine Garantie für einen Kausalzusammenhang ist. Je mehr Studien einen Kausalzusammenhang unterstützen, desto wahrscheinlicher ist er.

3 Spezifität: Hill ging davon aus, dass Assoziationen mit höherer Wahrscheinlichkeit kausal sind, wenn sie spezifisch sind. Darunter verstand er, dass die Assoziation für eine bestimmte Berufsgruppe (damals wurden Expositionen nach Berufsgruppen bestimmt) galt, die unter einer spezifischen Erkrankung leidet. Er ging zwar davon aus, dass es Krankheiten mit mehreren Ursachen gibt, vermutete aber, dass schließlich ein einziger Faktor übrig bleibe, wenn alle Fragen geklärt seien.

Heutzutage beurteilt man die Spezifität nach Größen wie der physikalischen oder chemischen Dosis, der ein Mensch ausgesetzt ist. In seiner ursprünglichen Bedeutung hat das Kriterium seine Funktion verloren. Heute kann die Wissenschaft jedoch mit vielen verschiedenen Methoden einen spezifischen Effekt mit einer genau definierten Beziehung zwischen Exposition und Effekt nachweisen.

4 Zeitabhängigkeit: Für einen kausalen Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung muss die Exposition stattfinden, bevor die Krankheit auftritt. Hill erkannte, dass diese Frage bedeutsam ist bei Krankheiten, die sich nur langsam entwickeln. Daher sagen epidemiologische Studien, die Exposition und Erkrankung in zeit-

lichem Abstand erfassen, mehr über einen möglichen Kausalzusammenhang aus. Dabei geht es häufig um sehr niedrige Expositionen über lange Zeit und um niedrige Inzidenzen und Outcomes im Mikromaßstab, die sich erst nach langen Latenzzeiten zeigen können. Das macht eine epidemiologische Studie im klassischen Sinne, die die Zeitabhängigkeit berücksichtigt, zeitaufwändig, teuer und möglicherweise unmöglich.

Moderne Messmethoden aber können Expositionen sehr genau erfassen und unsere heutigen Kenntnisse über molekulare Vorgänge der Krankheitsprogression kombiniert mit modernen molekularen Techniken erlauben in vielen Studien dieses Kriterium zu berücksichtigen. Heute wissen wir besser, welche Expositionszeiten und welche Dosen relevant für Erkrankungen sind. Wir wissen, dass Expositionen durch epigenetische Mechanismen auch folgende Generationen beeinflussen können. So kann ein zeitlicher Zusammenhang hergestellt werden zwischen Exposition in der einen und einem Outcome sogar in einer späteren Generation. ■

Wann unterstützen Studienergebnisse einen kausalen Zusammenhang?

Ein kausaler Zusammenhang ist wahrscheinlicher ...

1. je mehr Studien eine signifikante Assoziation zwischen Exposition und Outcome feststellen;
2. wenn die epidemiologischen Ergebnisse konsistent sind mit den Ergebnissen mechanistischer Studien;
3. wenn der Effekt spezifisch ist für die Art und die Dosis der Exposition;
4. wenn sich zeigen lässt, dass die Exposition vor dem Outcome stattfindet;
5. wenn sich zeigen lässt, dass eine Dosisabhängigkeit besteht;
6. wenn der Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung plausibel ist;
7. wenn die Assoziation zwischen Ursache und Effekt nicht dem widerspricht, was man über die Krankheit weiß;
8. wenn es experimentelle Evidenz für Kausalität gibt;
9. Wenn es für ein Agens und eine Krankheit hohe Evidenz für einen Kausalzusammenhang gibt, kann in einem zweiten Fall auch schon einere geringere Evidenz ausreichen, um einen Kausalzusammenhang anzunehmen, wenn Agens und Krankheit sich stark ähneln.

Die Bradford-Hill-Kriterien – Teil 2

Der schottische Philosoph David Hume war im 18. Jh. der Überzeugung, Kausalität sei empirisch nicht erfassbar, 1965 stellte Austin Bradford Hill neun Kriterien auf, die auf einen Kausalzusammenhang hinweisen. Noch heute, 55 Jahre später, gibt es keine Möglichkeit, einen Kausalzusammenhang mit letzter Sicherheit zu beweisen. In der letzten Ausgabe ging es um die Bradford-Hill-Kriterien 1 bis 4. Hier lesen Sie die Kriterien 5 bis 9.

Roland Müller-Waldeck



Sir Austin Bradford Hill (1897 bis 1991), britischer Epidemiologe und Statistiker, formulierte 1965 die nach ihm benannten neun Kriterien für Kausalitäten in der Medizin.

Der Philosoph David Hume stellt im 18. Jahrhundert fest, dass wir auf eine Ursache-Wirkungs-Kette schließen, wenn auf A meistens B folgt. Mit unseren Sinnen können wir nicht wahrnehmen, dass A die Ursache von B ist, nur dass beides in der Regel aufeinander folgt. Damit sei Kausalität ein Gedankenkonstrukt und nicht direkt zu beobachten (empirisch erfassbar), so seine Meinung. Wenn das zutrifft, können wir Kausalzusammenhänge nur statistisch erfassen und niemals beweisen. Die Bradford-Hill-Kriterien, aufgestellt vor 55 Jahren, fassen neun Kriterien zusammen, die helfen können, einen Kausalzusammenhang zu konstruieren. Doch trotz molekularbiologischer Techniken, ausgefeilter Statistik und immer weiter wachsendem Wissen: Absolute Sicherheit haben wir nie.

einfacht: Die meisten Dosis-Wirkungs-Kurven sind nichtlinear, ihre Form kann variieren zwischen verschiedenen Populationen, Expositionsrouten, und untersuchten molekularen Endpunkten. Damit können sich die Kurven zwischen verschiedenen Studien unterscheiden. Hinzu kommt, dass synergistische oder antagonistische Effekte die Kurve beeinflussen können.

Heute können wir die unteren Schwellenwerte für einen Effekt feststellen und viele Dosis-Wirkungskurven gleichen in ihrer Form eher einem J oder U (Hormesis) als einer Geraden. Die Form dieser Kurven ist unabhängig von den verschiedenen biologischen Modellen, gemessenen Endpunkten, dem Stressor und dem Mechanismus. Das Kriterium der biologischen Abhängigkeit wird heute entsprechend auf die molekularen Dosis-Wirkungs-Beziehungen ausgeweitet.



David Hume (1711 - 1776), schottischer Philosoph (Gemälde von Allan Ramsay, 1766)

5 Biologische Abhängigkeit: Hill hielt eine kausale Abhängigkeit für wahrscheinlicher, wenn das Outcome dosisabhängig ist oder wenn die Assoziation einen biologischen Gradienten nahelegt. Ein linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung war für ihn ein deutlicher Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang, obwohl er vermutete, dass es komplexere Zusammenhänge gibt. Die Tatsache, dass die Sterberate durch Lungenkrebs linear mit der Zahl der gerauchten Zigaretten ansteige, mache einen Kausalzusammenhang wahrscheinlicher als die Tatsache, dass Raucher eine höhere Sterberate haben als Nichtraucher.

Heute wissen wir, dass eine gleichmäßige Dosis-Wirkungs-Kurve die Zusammenhänge stark ver-

6 Plausibilität: Nach Hills Einschätzung ist es ein Hinweis auf eine Kausalität, wenn der vermutete Zusammenhang biologisch plausibel ist. Dabei hänge es von dem aktuellen Wissensstand ab, was plausibel sei und dass einer beobachteten Assoziation ein bisher unbekannter Kausalzusammenhang zugrunde liegen könne. Schließlich bemüht er seinen Landsmann Sherlock Holmes: „Wenn wir das Unmögliche ausgeschlossen haben, muss das, was übrig bleibt, die Lösung sein, auch wenn es unwahrscheinlich ist.“

Wenn das, was wir über Ätiologie und die biologischen Zusammenhänge einer Krankheit wissen, mit dem vermuteten Kausalzusammenhang übereinstimmt, unterstützt das eine kausale

Beziehung. Heute können wir testen, in welcher Konzentration ein Toxin einen biochemischen Vorgang wie beeinflusst. So können wir die biologischen Zusammenhänge, die zu einer Assoziation führen, besser erkennen als zu Hills Zeit. Moderne statistische Methoden erlauben es, auch komplizierte Zusammenhänge zu erfassen, die von mehreren Faktoren abhängen.

7 Kohärenz: Der vermutete Zusammenhang von Ursache und Effekt soll den allgemein bekannten Fakten der Erkrankung nicht ernsthaft widersprechen. Beispielsweise widersprachen schon zu Hills Zeit die Zahlen über das Rauchverhalten aus der Vergangenheit nicht dem vermuteten Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs, im Gegenteil.

Dieses Kriterium ist dem der biologischen Plausibilität insofern sehr ähnlich, als dass die Ursache-Wirkungskette in das Gesamtbild aller Erkenntnisse, im Gegensatz zum vorherigen Kriterium nicht nur der biologischen Erkenntnisse, passen sollte. Dieses Kriterium hat seine Bedeutung seit Hill kaum geändert. Heute können wir mit modernen molekularen Methoden überprüfen, ob epidemiologischen Assoziationen auf molekularer Ebene eine Ursache-Wirkungskette auslösen. So waren die epidemiologischen Studienergebnisse zu der Frage, ob sechswertiges Chrom karzinogen ist, uneinheitlich. Genetische, pharmakokinetische und mechanistische Forschung zeigte aber, dass sechswertiges Chrom tatsächlich karzinogene Effekte hat.

8 Experimentelle Evidenz: In einigen Fällen, so Hill, sei es möglich, sich auf experimentelle oder semi-experimentelle Ergebnisse zu stützen. Wenn beispielsweise das Risiko für Lungenkrebs wieder sinkt, wenn Menschen das Rauchen aufgeben, macht das nach seiner Meinung einen kausalen Zusammenhang wahrscheinlicher. Experimentelle Ergebnisse unterstüt-

zen in seinen Augen einen Kausalzusammenhang am stärksten. Das entspricht der heutigen Auffassung, dass kontrollierte randomisierte Studien die stärkste Evidenz beisteuern.

Heute ist klar, dass viele Krankheiten von mehreren Risikofaktoren beeinflusst werden. Daher ist es möglich, dass eine klinische Studie, die nur einen Faktor von vielen untersucht, zu keinem signifikanten Ergebnis führt. Allerdings können auch hier molekularbiologische Experimente Hinweise geben und möglicherweise sogar schneller als klinische Studien klären, ob und wie Expositionen die menschliche Gesundheit beeinflussen. Studien an Tieren können epigenetische Vorgänge offen legen, die durch eine Exposition ausgelöst werden und die Gesundheit erst der nachfolgenden Generationen beeinflussen.

9 Analogie: Hill war der Überzeugung, dass es in einzelnen Fällen legitim sei, Analogien heranzuziehen, um Hinweise auf eine Kausalbeziehung zu finden: Wenn es starke Evidenz für eine Kausalität zwischen einem Agens und einer Erkrankung gibt, sollten Wissenschaftler seiner Meinung nach einen kausalen Zusammenhang zwischen einem ähnlichen Agens und einer ähnlichen Erkrankung schon bei geringerer Evidenz annehmen. Problematisch ist der Begriff „ähnlich“. Auf der einen Seite kann dieses Kriterium dazu führen, dass Wissenschaftler Analogien mit übergroßer Kreativität finden. Auf der anderen Seite können klare Analogien wertvolle Hinweise geben: Es ist schwierig, bei passiven Rauchern die genaue Exposition und mögliche Confounder zu bestimmen. Die Assoziation zwischen Rauchen und Lungenkrebs macht aber einen Zusammenhang auch mit passivem Rauchen wahrscheinlich. ■

Wann unterstützen Studienergebnisse einen kausalen Zusammenhang? Dieser ist wahrscheinlicher ...

1. je mehr Studien eine signifikante Assoziation zwischen Exposition und Outcome feststellen;
2. wenn die epidemiologischen Ergebnisse konsistent sind mit den Ergebnissen mechanistischer Studien;
3. wenn der Effekt spezifisch ist für die Art und die Dosis der Exposition;
4. wenn sich zeigen lässt, dass die Exposition vor dem Outcome stattfindet;
5. wenn sich zeigen lässt, dass eine Dosisabhängigkeit besteht;
6. wenn der Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung plausibel ist;
7. wenn die Assoziation zwischen Ursache und Effekt nicht dem widerspricht, was man über die Krankheit weiß;
8. wenn es experimentelle Evidenz für Kausalität gibt.
9. Wenn es für ein Agens und eine Krankheit hohe Evidenz für einen Kausalzusammenhang gibt, kann in einem zweiten Fall auch schon ein geringere Evidenz ausreichen, um diesen anzunehmen, wenn Agens und Krankheit sich stark ähneln.

Quellen: Hill AB. The environment and disease: association or causation. Proc R Soc Med 1965; 58:295-300. Robyn M Lucas et al. Association or causation: evaluating links between „environment and disease“. Bulletin of the World Health Organisation, October 2005,83(19):792-795. Kristen M Fedak et al. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. Emerg Themes Epidemiol (2015) 12:14