

# Rauchen und Lungenkrebs

## Wie falsch lag Fisher wirklich?

### Fisher und die Lungenkrebskontroverse

Obwohl man mit Superlativen immer vorsichtig sein sollte, kann Sir Ronald Aylmer Fisher (■ **Abb. 1**) mit Fug und Recht als der größte Statistiker des 20. Jh. bezeichnet werden. Fisher war maßgeblich für eine Reihe bahnbrechender methodischer und inhaltlicher Entwicklungen in seinem Fachgebiet verantwortlich. Trotzdem gibt es (auch) in der Vita dieses genialen Wissenschaftlers einen „dunklen Fleck“, der es Wert ist, vor seinem historischen Hintergrund und im Licht neuerer wissenschaftlicher Entwicklungen noch einmal näher betrachtet zu werden.

Fisher hat bis zu seinem Tod den kausalen Zusammenhang zwischen Tabakrauchen und Lungenkrebs in Frage gestellt. Die von ihm fast starsinnig ausgetragene Kontroverse zielte auf eines der Kernprobleme der Epidemiologie ab, nämlich die Tatsache, dass sich durch Beobachtungsstudien in der Regel nur statistische Assoziationen, nicht aber kausale Zusammenhänge nachweisen lassen. Rückblickend muss man sagen, dass Fishers Beharrlichkeit – so unverständlich und bedenklich sie auch scheinen mag – die Diskussion um die wissenschaftliche und gesundheitspolitische Rolle der Epidemiologie fruchtbar bereichert hat. Die Bradford-Hill-Kriterien, auf die im Verlauf dieser Arbeit noch näher eingegangen werden soll, waren letztlich auch eine Reaktion auf Fishers Argumentation.

Worum ging es? Lungenkrebs ist der „number one cancer killer“ weltweit. Nach Prostata- bzw. Brust- und Darmkrebs ist

Lungenkrebs die dritthäufigste Tumorart in Deutschland, die jedoch, bezogen auf die Gesamtbevölkerung (d. h. unter Berücksichtigung beider Geschlechter), den höchsten Mortalitätsanteil hat [28]. Histologisch lässt sich der Lungenkrebs einteilen in die kleinzelligen Tumoren („small cell lung carcinoma“, SCLC, ■ **Abb. 2a**), die etwa 20% aller Erkrankungen ausmachen und eine schlechte Prognose aufweisen, sowie die nichtkleinzelligen Tumoren („non-small cell carcinoma“, NSCLC, ■ **Abb. 2b**), die in 80% der Fälle vorliegen und ein deutlich besseres Therapieansprechen zeigen. Zu den NSCLC zählen die Adenokarzinome, die Plattenepithelkarzinome und das großzellige Karzinom. Bekannteste Risikofaktoren für den Lungenkrebs sind neben dem Tabakkonsum eine Asbestexposition und ionisierende Strahlung.

Dass zwischen Tabakrauchen und der Entstehung von Lungenkrebs eine statistische Assoziation besteht, war spätestens 1964 mit der Veröffentlichung eines Reports zu diesem Thema durch die oberste amerikanische Gesundheitsbehörde unzweifelhaft belegt [1]. Während die altersadjustierte Mortalitätsrate der allermeisten Krebsarten in den USA zwischen 1930 und 1960 entweder rückläufig oder konstant gewesen war, zeigte die Sterblichkeit an Lungenkrebs in beiden Geschlechtern einen drastischen Anstieg [1]. Dieser Anstieg korrelierte nahezu perfekt mit dem Zuwachs des Zigarettenkonsums im gleichen Zeitraum bzw. in den davor liegenden 30 Jahren. Zwischen 1900 und 1960 stieg die Anzahl der von Personen über 15 Jahren in den USA jährlich konsumier-

ten Zigaretten von 49 auf nahezu 4000 [sic!]. Der Gesamtkonsum an Tabakwaren war im gleichen Zeitraum nur relativ moderat von 7,5 auf 11 Pfund angestiegen, was darauf zurückzuführen war, dass zwischen 1900 und 1960 alle Tabakprodukte außer Zigaretten, d. h. Zigarren, Pfeifentabak und Kautabak, einen rückläufigen Konsum aufwiesen [1].

Der aufgrund einer solchen zeitlichen Koinzidenz naheliegende Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Lungenkrebsmortalität wurde 1950 erstmals und nahezu zeitgleich in 5 Fall-Kontroll-Studien systematisch untersucht [2, 3, 4, 5, 6]. Alle 5 Studien kamen zu dem Schluss, dass Tabakrauchen das Risiko für ein Bronchialkarzinom erhöht. Es lag jedoch in der Natur der Sache, dass besagte Fall-Kontroll-Studien nur eine statistische Assoziation zwischen der Tabakrauchexposition und der Krebsentstehung ergaben. Nach der Veröffentlichung der Studien entbrannte folgerichtig eine Diskussion um die kausale Rolle des Tabakkonsums in der Lungenkrebsätiologie und um die daraus zu ziehenden politischen Konsequenzen. Eben diese Diskussion rief einige Jahre später Fisher auf den Plan. In einem Brief an die Zeitschrift *Nature* [7] äußerte er 1958 seine Vorbehalte gegen die Ableitung kausaler Zusammenhänge aus statistischen Assoziationen wie folgt: „The curious associations with lung cancer found in relation to smoking habits

---

Ausarbeitung eines Vortrags anlässlich des Abschiedssymposiums für Prof. Dr. Thomas Wienker, Bonn, 17. Februar 2011



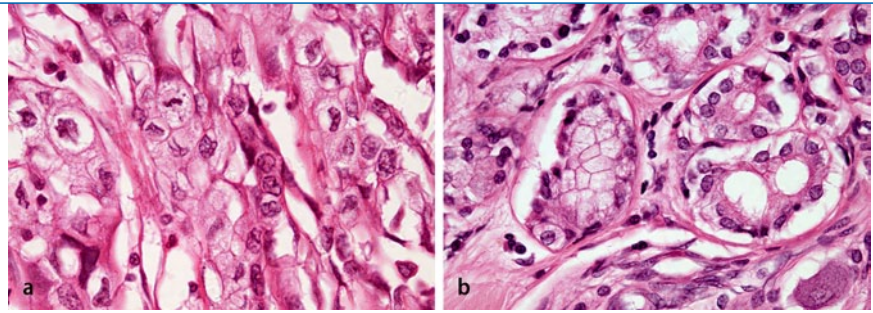
**Abb. 1** ▲ Portrait des Pfeife rauchenden Fishers von Leontine Tinter. (Mit freundl. Genehmigung von Oxford University Press; [27])

do not, in the minds of some of us, lend themselves easily to the simple conclusion that the products of combustion reaching the surface of the bronchus induce, though after a long interval, the development of a cancer.“

### „The life of a scientist“

Wer war Ronald A. Fisher? Vieles von dem, was wir über Fishers Leben wissen, entstammt der mit reichlich wohlwollendem Blick auf den Vater verfassten Biographie „R.A. Fisher: The life of a scientist“ seiner Tochter Joan Fisher Box [8]. Er selbst hat keine Autobiographie verfasst.

Der 1890 in London geborene Fisher entwickelte schon früh ein großes Talent für die Mathematik. Mit 14 Jahren trat er in die Harrow School ein, eines der besten Internate Großbritanniens, und gewann dort 1906 einen schulweiten Mathematikwettbewerb. Im Jahre 1909 immatrikulierte Fisher sich in Cambridge, wo er 1911 an der Gründung der Cambridge University Eugenics Society beteiligt war. An dieser Stelle ist anzumerken, dass der Begriff „Eugenik“ zu Beginn der 20. Jh. noch nicht die schreckliche Konnotation hatte, die ihm seit der Zeit der Naziverbrechen anhaftet. Der Begriff bezeichnete ursprünglich eine biosoziale Ideologie, die daran glaubte, mit wissenschaftlich fundierten Methoden die genetische Ausstattung von Humanpopulationen verbessern zu können (und zu müssen). Als Sozialbewegung



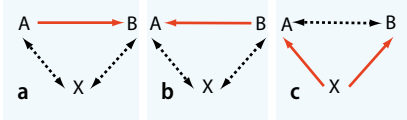
**Abb. 2** ▲ a Kleinzelliger Lungentumor. b Adenokarzinom als Beispiel für einen nichtkleinzelligen Lungentumor. (Vergr. 40:1; mit freundl. Genehmigung von Mike Davidson; aus [29])

war die Eugenik in den ersten Jahrzehnten des 20. Jh. äußerst populär, insbesondere in einem Land wie England, das mit Sir Francis Galton einen der ersten Vorreiter und sozusagen den „Erfinder“ der Eugenik hervorgebracht hatte. Im Jahr 1912 absolvierte Fisher seinen Bachelor of Arts in Mathematik in Cambridge und nahm 1919 eine Tätigkeit an der Rothamsted Experimental Station in Harpenden auf, wo er 14 Jahre Tür an Tür mit experimentell arbeitenden Wissenschaftlern die Theorie und Methodik landwirtschaftlicher Feldversuche entwickelte. Die Zeit in Rothamsted war eine der beeindruckendsten Phasen in Fishers wissenschaftlichem Leben, da sie beweist, dass er nicht in einem Elfenbeinturm, sondern mit unmittelbarem Bezug zu praktischen Erfordernissen zu Werke ging.

Im Jahr 1933 erhielt Fisher einen Lehrstuhl am University College London. Obwohl er dort die Professur für Eugenik innehatte, beschäftigte er sich im Wesentlichen mit statistischen Fragestellungen. Dies war insofern bemerkenswert, als zur gleichen Zeit der berühmte Statistiker Karl Pearson den Lehrstuhl für Statistik am gleichen College innehatte. Somit war der Konflikt zwischen Fisher, der als durchaus schwierige Persönlichkeit galt, und Pearson vorprogrammiert. Der moldawische Statistiker Jerzy Neyman, der später zusammen mit Karl Pearsons Sohn Egon die Grundlagen für die statistische Testtheorie legte, berichtet in seinen Erinnerungen darüber, dass Fisher am University College sehr wohl auch Richtlinienkompetenz im Bereich der Statistik für sich in Anspruch nahm [9]. Dieser Anspruch reichte bis zur unverhohlenen Drohung Fishers an Neyman, diesen aus dem College zu drängen, wenn er sich

in seinem Statistikkunterricht nicht an Fishers Lehrbuch orientierte. Nach 10 Jahren in London wechselte Fisher 1943 auf den Balfour-Lehrstuhl für Genetik an der Universität Cambridge, den er bis zu seiner Pensionierung innehatte. Fisher wurde 1952 von Königin Elisabeth II geadelt und starb 1962 in Australien, wo er die letzten Jahre seines Lebens bei seiner Tochter Joan verbracht hatte.

Fishers wissenschaftliche Beiträge sind außergewöhnlich vielfältig und umfangreich. Die Statistik verdankt ihm eine Vielzahl innovativer Methodenentwicklungen, u. a. die Varianz- und die Diskriminanzanalyse. Motiviert durch seine praxisnahe Tätigkeit in der landwirtschaftlichen Forschung hat sich Fisher intensiv mit der statistischen Versuchsplanung beschäftigt. Er führte das Maximum-Likelihood-Prinzip in die Schätz- und Testtheorie ein und lieferte maßgebliche Beiträge zur Theorie statistischer Verteilungen (das „F“ in der F-Verteilung steht für „Fisher“). Fishers zweites wissenschaftliches Standbein war die Genetik. Grundlegende Ideen der quantitativen Genetik gehen auf ihn zurück. Auch die Kopplungsanalyse, d. h. die Methodik des Kartierens genetischer Loci auf der Grundlage von Kreuzungsexperimenten bzw. Familienuntersuchungen, wurde maßgeblich von Fisher geprägt. Sein wichtigster Beitrag zur Genetik war jedoch die Synthese von Mendel'scher und biometrischer Genetik, ohne die die neodarwinistische Vorstellung von Evolution, die der modernen Genetik zugrunde liegt, undenkbar gewesen wäre.



**Abb. 3** ▲ Prinzip des Confoundings. Eine statistische Assoziation zwischen 2 Faktoren A und B kann u. a. zustande kommen durch **a** eine Kausalität von A für B, **b** eine Kausalität von B für A, oder **c** die Existenz eines Faktors X, genannt „Confounder“, der sowohl für A als auch für B kausal ist

### Der Confounder ist immer und überall

Was waren Fishers Gründe, den kausalen Zusammenhang zwischen dem Rauchen von Zigaretten und der Entstehung von Lungenkrebs in Zweifel zu ziehen? Sein wesentliches Argument war das eines genetischen Confounders (vom lateinischen „confundere“: verwirren). Fisher führte dazu wörtlich aus: „The fact is that if two factors A and B are associated [...], it may be that A is an important cause of B, it may be that B is an important cause of A, it may be that something else, let us say X, is an important cause of both“ [10]. Fisher brachte damit zum Ausdruck, dass eine statistische Assoziation zwischen 2 Faktoren A und B zwar auf eine Kausalitätsbeziehung hinweisen kann (■ **Abb. 3a, b**), dass eine solche Kausalität aber nicht zwingend notwendig ist. Ein dritter Faktor, ein sog. „Confounder“, der mit beiden interessierenden Faktoren A und B gleichzeitig assoziiert ist, kann dem Wissenschaftler eine solche Beziehung im schlimmsten Fall einfach nur vorgaukeln (■ **Abb. 3c**). Als Genetiker hatte Fisher auch konkrete Vorstellungen davon, was sich hinter diesem Faktor X verbergen könnte: „The suggestion among others that might be made on the present evidence [is] that without any direct causation being involved, both characteristics might be largely influenced by a common cause, in this case the individual genotype“ [7].

Grundlage für Fishers Überlegungen waren Berichte über die Rauchgewohnheiten von Zwillingen, wobei die Herkunft der von Fisher selbst analysierten Daten ziemlich obskur ist. Fishers Quellenangabe hierzu: „I have received from Dr. Eliot Slater, of the Maudsley Hospital (London, S.E.5), some further data“

[7]. Es ist kaum denkbar, dass eine solche Auskunft heutzutage das „peer reviewing“ der Zeitschrift *Nature* überstehen würde. In den von Fisher erwähnten Daten zeigten monozygote Zwillinge eine deutlich höhere Konkordanz hinsichtlich ihrer Rauchgewohnheiten als dizygoten Zwillinge (■ **Tab. 1**).

Fisher mag vorausgesehen haben, dass man auch dieser Beobachtung hätte entgegenhalten können, sie sei durch einen Confounder zustande gekommen – nämlich die besondere gemeinsame Erziehung monozygoter Zwillinge. Fisher antizipiert diesen Einwand und stellte heraus, dass die Konkordanzrate unter den monozygoten Zwillingen unabhängig davon war, ob sie zusammen oder getrennt aufgezogen worden waren (■ **Tab. 2**).

Wenngleich Fishers Argumentation methodisch richtig sein mag, so erscheint die Qualität seiner Daten aus heutiger Sicht zweifelhaft. Der deutliche Überhang an monozygoten Zwillingen, insbesondere an monozygoten Zwillingen, die getrennt voneinander aufgewachsen waren, lässt Zweifel an der Repräsentativität der Stichprobe aufkommen. Außerdem ist das Ausmaß der Konkordanz unter monozygoten Zwillingen bei Fisher nicht mit späteren, wissenschaftlich fundierten Schätzungen der Erbllichkeit von Rauchgewohnheiten vereinbar. Wie dem auch sei, Fisher zog auf der Grundlage seiner Daten die Kausalität von Faktor A (Rauchen) für Faktor B (Lungenkrebs) in Zweifel und konstatierte stattdessen einen Faktor X (Genotyp), der sowohl A als auch B kausal beeinflusst. Er ging von der Existenz eines Gens aus, das gleichzeitig für das Rauchverhalten und die Entstehung des Lungenkrebses verantwortlich ist. An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass Fisher sogar eine Kausalität des Lungenkrebses für das Rauchen (d. h. Faktor B verursacht Faktor A) als denkbare Erklärung der statistischen Assoziation beider Faktoren nicht ausschließen wollte: „[Smoking] is the kind of comfort that might be a real solace to anyone in the 15 years approaching lung cancer. And to take the poor chap’s cigarettes away from him would be rather like taking away his white stick from a blind man. It would make an already happy person a little more unhappy than he need be“ [11]. Hin-

**Tab. 1** Konkordanz der Rauchgewohnheiten von mono- und dizygoten Zwillingen [7]

Zygotie	Rauchgewohnheiten	
	Konkordant	Diskordant
Monozygot	44	9
Dizygot	9	9

Der Konkordanzunterschied ist statistisch signifikant (Fishers exakter Test, zweiseitig:  $p = 0,010$ ).

**Tab. 2** Abhängigkeit der Konkordanz der Rauchgewohnheiten monozygoter Zwillinge vom Umfang der gemeinsamen Erziehung [7]

Erziehung	Rauchgewohnheiten	
	Konkordant	Diskordant
Zusammen	23	4
Getrennt	21	5

Der Konkordanzunterschied ist statistisch nicht signifikant (Fishers exakter Test, zweiseitig:  $p = 0,727$ ).

tergrund dieser auf den ersten Blick bizarr anmutenden Vorstellung von Kausalität war die Vermutung, dass körperliche Beschwerden im Frühstadium des Lungenkrebses durch das Inhalieren von Zigarettenrauch gelindert werden könnten.

### Erklärungsversuche

Es hat eine Vielzahl von Versuchen gegeben, Fishers hartnäckige Zweifel an der Kausalität des Zigarettenrauchs für den Lungenkrebs zu erklären. Die (auch unter Statistikern) am weitesten verbreitete Sicht auf dieses Thema findet sich beispielhaft in Paul D. Stolleys Kommentar „When genius errs“ [11] dokumentiert: „Although Fisher made invaluable contributions to the field of statistics, his analysis of the causal association between lung cancer and smoking was flawed by an unwillingness to examine the entire body of data available and prematurely drawn conclusions. His views may also have been influenced by personal and professional conflicts, by his work as a consultant to the tobacco industry, and by the fact that he was himself a smoker.“ Diese Ausführungen weisen auf 4 Merkmale in Fishers Persönlichkeit bzw. in seiner wissenschaftlichen Arbeit hin, die ihn empfänglich für seinen offensichtlich fundamentalen Fehlschluss gemacht haben könnten:

- Zum einen war Fisher ein Statistiker der kleinen Fallzahlen. Geprägt durch seine Arbeit in der landwirtschaftlichen Forschung war er es gewohnt, mit geplant experimentell erzeugten Daten umzugehen. Die Zusammenführung und gemeinschaftliche Bewertung von Informationen aus unterschiedlichen Quellen unterschiedlicher Qualität waren ihm demgegenüber nur wenig geläufig.
- Zum Zweiten war Fisher, wie bereits erwähnt, eine in vielerlei Hinsicht schwierige Persönlichkeit, der es bisweilen nicht leicht fiel, persönliche und berufliche Fehler einzugestehen.
- Noch kritischer und auf den ersten Blick maßgeblich für Fishers Einstellung war die Tatsache, dass er sich als Berater der Tabakindustrie betätigt hatte, wenngleich der Umfang seines Engagements und die Höhe seiner finanziellen Vergütung eher gering waren.
- Und schließlich spielte wohl auch die Tatsache eine Rolle, dass Fisher selbst ein begeisterter Raucher war. Auf vielen der Abbildungen, die Fisher zeigen, sieht man ihn genüsslich Pfeife rauchen (■ **Abb. 1**).

Diese Sicht auf Fishers Beweggründe ist zwar populär, bei eingehender Beschäftigung mit der Thematik stellt sie sich jedoch als beschränkt und verkürzend heraus. Eine ausgewogenere Darstellung findet sich in Mark Parascandolas Review „Two approaches to etiology“ [13]: „This debate was going on while the randomized controlled trial was a recent development in medical research and its place was still in doubt. Biostatisticians and clinical trialists were trying to persuade the medical establishment that their expertise was vital to research and that their scientific methods were comparable in validity to laboratory experiments. [...] In short, it was not just tobacco that was at stake in the debate, but the authority of the biostatistician in medical science.“ Neben außerwissenschaftlichen Gründen spielte für Fishers Einstellung demnach die Sorge eine Rolle, dass die gerade gewonnene Stellung stringenter statistischer Methoden in der medizinischen Forschung durch die Lungenkrebsdebat-

medgen 2011 · 23:400–406 DOI 10.1007/s11825-011-0291-y  
© Springer-Verlag 2011

M. Krawczak

### Rauchen und Lungenkrebs. Wie falsch lag Fisher wirklich?

#### Zusammenfassung

Sir Ronald Aylmer Fisher, der wohl berühmteste und produktivste Statistiker des 20. Jahrhunderts, hat zeit seines Lebens den kausalen Zusammenhang zwischen dem Tabakrauchen und der Entstehung von Lungenkrebs angezweifelt. Er zog stattdessen einen genetischen „Confounder“ als Erklärung für die zwischen beiden Faktoren bestehende statistische Assoziation in Betracht, d. h. er konstatierte ein Gen, das sowohl das Rauchverhalten als auch die Krebsätiologie beeinflusst. Es gab viele Versuche, Fishers Starrsinn in dieser Angelegenheit zu erklären. Neben außerwissenschaftlichen Gründen (Fisher war selbst leidenschaftlicher Raucher) spielte wohl auch Fishers Sorge um den Stellenwert

valider statistischer Methoden in der medizinischen Forschung eine entscheidende Rolle. Genomweite Assoziationsanalysen (GWAS) zum Rauchverhalten und zum Lungenkrebs haben in jüngster Vergangenheit Hinweise dafür geliefert, dass Fishers Überlegungen vielleicht doch ein Fünkchen Wahrheit enthielten und dass sich sein Confounder in Form des Gens für die Nikotinrezeptor-Untereinheit  $\alpha 5$  auf Chromosom 15q25 wiederfinden könnte.

#### Schlüsselwörter

Lungenkrebs · Tabakrauchen · Confounder · Nikotinrezeptor · Kausalität

### Smoking and lung cancer. How wrong was Fisher really?

#### Abstract

Sir Ronald Aylmer Fisher was the most famous and most productive statistician of the 20th century. Throughout his life, however, Fisher doubted the causal relationship between tobacco smoking and lung cancer. Instead, he invoked a genetic confounder to explain the statistical association between the two factors, i.e., he believed in the existence of a gene that plays a role in both cancer etiology and smoking behavior. There have been many attempts to explain Fisher's stubbornness regarding this matter. In addition to nonscientific reasons (Fisher was himself a keen smoker) worries about the future

importance of valid statistical methodology in medical research also may have played an important role. Interestingly, recent genome-wide association studies (GWAS) of smoking behavior as well as lung cancer have revealed that there may have been a grain of truth in Fisher's idea and that his confounder may coincide with the gene encoding nicotine receptor subunit  $\alpha 5$  on chromosome 15q25.

#### Keywords

Lung cancer · Tobacco smoking · Confounder · Nicotine receptor · Causality

**Tab. 3** Bradford-Hill-Kriterien zur Überprüfung vermuteter Ursache-Wirkungs-Beziehungen in der Epidemiologie [14]

Kriterium	Erläuterung
Stärke	Je stärker die statistische Assoziation zwischen A und B ist, umso wahrscheinlicher ist eine Kausalitätsbeziehung.
Konsistenz	Die statistische Assoziation zwischen A und B zeigt sich mit unterschiedlichen Methoden und unter unterschiedlichen Begleitumständen.
Spezifität	A ist einzig und allein mit B statistisch assoziiert.
Temporalität	A geht B zeitlich voraus.
Gradient	Eine stärkere Ausprägung von A geht mit einer stärkeren Ausprägung von B einher.
Plausibilität	Eine Kausalität von A für B ist mit derzeitigem Wissen erklärbar.
Kohärenz	Die Kausalität von A für B ist mit bekannten Fakten und aktuellen Theorien vereinbar.
Experiment	Die Ausprägung von B lässt bei gezielter Reduktion von A nach.
Analogie	Ähnliche Faktoren wie A sind kausal für ähnliche Faktoren wie B.

te Schaden nehmen könnte. Fisher und eine Reihe anderer Biometriker hatten sich lange Zeit dafür eingesetzt, in medizinischen Studien mit der gleichen wissenschaftlichen Rigorosität vorzugehen wie in anderen Bereichen, einschließlich der von Fisher selbst ausgiebig betriebenen landwirtschaftlichen Feldforschung. Wenn nun einem mit Mitteln der rein beobachtenden Epidemiologie festgestellten Zusammenhang zwischen einer Exposition, in diesem Fall dem Rauchen, und einer Krankheit, d. h. dem Lungenkrebs, prominente Aufmerksamkeit zuteil würde, so bestand nach Fishers Überzeugung die Gefahr, dass die von ihm angemahnte methodische Stringenz grundsätzlich relativiert würde [13].

### Die Bradford-Hill-Kriterien

Die Kontroverse um die statistische Assoziation zwischen Lungenkrebs und Rauchen und um die Plausibilität ihres kausalen Zusammenhangs hatte nicht zuletzt auch eine gesundheitspolitische Dimension. Sir Austin Bradford Hill, einer der prominentesten Gegner Fishers in der Debatte, führte dazu aus: „All scientific work is incomplete – whether it be observational or experimental. All scientific work is liable to be upset or modified by advancing knowledge. That does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have or postpone the action that it appears to demand at a given time“ [14]. Hill räumte also durchaus ein, dass wissenschaftliche Schlussfolgerungen über die Ursachen von Krankheiten nur vorläufiger Natur sein können.

Im Falle des Rauchens stellte sich aber in der Tat die Frage, ob Aufklärungs- und Präventionsmaßnahmen solange zurückgestellt bleiben sollten, bis die Kausalkette zwischen Exposition und Krankheit lückenlos aufgeklärt war. Um diesem Dilemma zu entgehen, schlug Hill eine Liste von Kriterien vor, die es erlauben, den Hinweiswert einer statistischen Assoziation auf eine kausale Ursache-Wirkungs-Beziehung systematisch zu bewerten (■ **Tab. 3**).

Diese nach ihrem Autor als „Bradford-Hill-Kriterien“ bezeichneten Anforderungen sind oft dafür kritisiert worden, dass sie für den Nachweis einer Kausalität weder hinreichend noch notwendig seien. Obwohl diese Kritik zweifellos berechtigt ist, so geht sie am Kern der Originalarbeit von Hill doch vorbei. Hill war sich durchaus der Tatsache bewusst, dass ein einzelnes Kriterium für sich genommen nur wenig über die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse einer wissenschaftlichen Studie aussagen kann. Im Gegenteil: Dies vermag nur das Zusammentreffen vieler verschiedener Kriterien zu leisten, wodurch im konkreten Fall eine wissenschaftliche Schlussfolgerung entweder gestützt oder in Zweifel gezogen wird.

### Wie falsch lag Fisher wirklich?

Mit der Veröffentlichung des „US Surgeon General Report“ im Jahre 1964 war der Streit um den Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs zumindest gesundheitspolitisch entschieden [1]. Der Report enthielt eine unmissverständliche Warnung vor den gesundheitlichen

Risiken des Tabakmissbrauchs! Allerdings interpretierte gerade die Tabakindustrie in der Folge die Veröffentlichung des Reports zu ihren Gunsten als „Wasserscheide“ für die persönliche Verantwortung der Betroffenen, da ja nach 1964 jedem Raucher die gesundheitlichen Auswirkungen seines Tuns hätten bewusst gewesen sein müssen [15]. Aus wissenschaftlicher Sicht kann an der Kausalitätsbeziehung zwischen der Exposition des Bronchialepithels für den Tabakrauch und der Entstehung des Bronchialkarzinoms ebenfalls kein Zweifel mehr bestehen. Tabakrauch enthält mehr als 80 kanzerogene Substanzen [16], und einer der Hauptschuldigen für seine mutagene Wirkung ist nachgewiesener Weise das Benzo[a]pyren. Dessen Stoffwechselprodukt Benzo[a]pyren-diolepoxid bildet DNA-Addukte, die bei der Replikation der DNA zu charakteristischen Lesefehlern und somit zu ganz charakteristischen Mutationssignaturen in der Tumor-DNA führen [17].

Obwohl also die Kausalkette zwischen Tabakrauchen und Lungenkrebs bis ins Detail experimentell aufgeklärt scheint, häuften sich in jüngster Vergangenheit Hinweise darauf, dass in Fishers Idee vom genetischen Confounding des Zusammenhangs beider Faktoren vielleicht doch ein kleines Körnchen Wahrheit stecken könnte. Schon Fishers eigene Daten (■ **Tab. 1, 2**) enthielten – trotz ihrer zweifelhaften Authentizität – einen Hinweis darauf, dass das Rauchverhalten eine signifikante genetische Komponente haben könnte. In der Tat ist die Erbllichkeit der Nikotinabhängigkeit seitdem in vielen wissenschaftlichen Studien belegt worden. So ergab z. B. eine komplexe Segregationsanalyse an 493 Drei-Generationen-Familien vor über 10 Jahren klare Hinweise auf einen Mendel'schen Erbgang vor dem Hintergrund zusätzlicher polygener und nichtgenetischer familiärer Effekte [18]. Im danach anbrechenden Zeitalter der Hochdurchsatzgenotypisierung gelang es schließlich, einen Zusammenhang zwischen der Nikotinabhängigkeit und einem Locus auf Chromosom 15q25 nachzuweisen, der die Gene für verschiedene Nikotinrezeptoruntereinheiten enthält.

Nachdem zunächst in 2007 in einer umfangreichen Kandidaten-Gen-Studie

ein SNP im *CHRNA5*-Gen, das für die Untereinheit  $\alpha 5$  codiert, identifiziert werden konnte, der bei Homozygotie des prädisponierenden Allels zu einem 2-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Nikotinabhängigkeit nach Exposition für das Zigarettenrauchen führt [19], erschienen ein Jahr später zeitgleich drei genomweite Assoziationsstudien (GWAS), die das gleiche Gen auch als Risikofaktor für den Lungenkrebs identifizierten [20, 21, 22]. Die zugehörige Odds Ratio wurde überraschend übereinstimmend auf etwa 1,3 geschätzt. Angesichts des zuvor bereits nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen dem Rauchverhalten und Variation im *CHRNA5*-Gen war dieses Resultat nicht weiter verwunderlich, da es sich beim Zigarettenrauchen ja um den maßgeblichen nichtgenetischen Risikofaktor für den Lungenkrebs handelt. Allerdings fanden sich in allen 3 GWAS auch Hinweise darauf, dass die 15q25-Assoziation mit dem Lungenkrebs nicht ausschließlich auf dem Zusammenhang mit dem Rauchverhalten beruht. Amos et al. [20] führten dazu aus: „We did not observe any significant change in risk of lung cancer associated with rs8034191 or rs1051730 after adjusting for age, sex and pack years of smoking.“ In gleicher Weise konstatierten Hung et al. [21]: „Statistically similar risks were observed irrespective of smoking status or propensity to smoke tobacco.“ In der Studie von Thorgeirsson et al. [22] wurde die Lungenkrebsassoziation des *CHRNA5*-Gens zwar nicht formal für den Raucherstatus adjustiert, allerdings bemerkten auch diese Autoren neben der Lungenkrebsassoziation einen Effekt des Gens auf das Rauchverhalten und auf die Nikotinabhängigkeit.

Ein direkter Zusammenhang zwischen genetischer Variation in den Nikotinrezeptor-Genen und dem Lungenkrebsrisiko steht im Einklang mit der Tatsache, dass diese Rezeptoren zentrale Mediatoren bei der Aktivierung von Krebs-signalwegen in Lungenzellen sind [23]. So konnte schon 1989 nachgewiesen werden, dass Nikotin die Proliferation neuroendokriner Lungenkrebszelllinien stimuliert und dass sich dieser Effekt durch Antagonisten der Nikotinrezeptoren unterbinden lässt [24]. Die genetisch-epidemiologische Evidenz für einen direkten

Zusammenhang zwischen *CHRNA5*-Polymorphismen und Lungenkrebs wurde zwar kürzlich von Wang et al. [25] wieder in Zweifel gezogen, allerdings basierte die Einschätzung dieser Autoren nur auf der fehlenden statistischen Signifikanz des Zusammenhangs in dem von ihnen untersuchten Kollektiv nichtrauchender Patienten und Kontrollen. Die zugehörige Effektschätzung ging in zwei unabhängigen Teilkollektiven jeweils in die gleiche Richtung und entsprach konsistent einem relativen Risiko von etwa 1,1.

## Resümee

In der Rückschau nach über 60 Jahren ergibt sich hinsichtlich Fishers Rolle in der Auseinandersetzung um die kausale Beziehung zwischen Tabakkonsum und Lungenkrebs ein Bild, das differenzierter ausfällt als zum Zeitpunkt ihrer Ausstrahlung bzw. in den Jahren unmittelbar danach. Stolley [12] hatte recht, wenn er ausführte: „Fisher’s persistence and stubbornness of opinion, even in the face of mounting evidence to the contrary, clearly demonstrate how even genius can err when it allows the standards applied to the valuation of evidence to weaken or vary according to the issue.“ Man muss Fisher jedoch zugute halten, dass er neben dem persönlichen Interesse auch die Belange der medizinischen Statistik im Auge hatte. Betriebsblindheit aus hehren Beweggründen war selbst zu Fishers Zeiten nichts Neues. Schon der englische Philosoph John Locke hatte 1690 zu Recht angemerkt: „All men are liable to error, and most men are, in many points, by passion or interest, under temptation to it“ [26]. Gleiches galt sicher auch für Fisher, dem die Aufrechterhaltung hoher wissenschaftlicher Standards in der medizinischen Forschung sehr am Herzen lag, und der daher zumindest an diesem einen Punkt die notwendige wissenschaftliche Objektivität vermissen ließ. Nicht zuletzt war aber seine Einschätzung durchaus gerechtfertigt, dass die Ergebnisse beobachtender epidemiologischer Forschung immer der Gefahr unterliegen, durch bekannte oder unbekannte Confounder verfälscht zu werden.

Ob Fishers Bedenken und die Idee eines genetischen Confounders im Zu-

sammenhang mit dem Lungenkrebs wirklich relevant waren, mag dahingestellt bleiben. An der ätiologischen Bedeutung des Tabakrauchens für das Bronchialkarzinom kann nach heutigem Kenntnisstand kein Zweifel mehr bestehen kann. Trotzdem sieht es so aus, als ob auch in Fishers Argumenten zumindest ein Körnchen Wahrheit steckte. Wie dem auch sei, der Vorgang zeigt in jedem Fall einmal mehr, dass es selbst in der Wissenschaft nicht nur „Schwarz“ oder „Weiß“ gibt, und dass eines der Kennzeichen aufrechter Wissenschaftlichkeit die Bereitschaft ist, Überzeugungen und Vorstellungen im Licht der aktuell verfügbaren Evidenz immer wieder neu zu bewerten.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. M. Krawczak**

Institut für Medizinische Informatik und Statistik  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Brunswiker Str. 10, 24105 Kiel  
krawczak@medinfo.uni-kiel.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. U.S. Department of Health, Education, and Welfare (1964) Smoking and health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, Washington
2. Wynder EL, Graham EA (1950) Tobacco smoking as a possible etiological factor in bronchiogenic carcinoma. *JAMA* 143:329–336
3. Levin ML, Goldstein H, Gerhard PR (1950) Cancer and tobacco smoking: a preliminary report. *JAMA* 143:336–338
4. Schrek R, Baker LA, Ballard GP, Dolgoff S (1950) Tobacco smoking as an etiological factor in disease. I. *Cancer. Cancer Res* 10:49–58
5. Mills CA, Porter MM (1950) Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res* 10:539–542
6. Doll R, Hill AB (1950) Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 2:740–748
7. Fisher RA (1958) Smoking and cancer. *Nature* 182:596
8. Fisher Box J (1978) R.A. Fisher – The life of a scientist. John Wiley and Sons, New York
9. Reid C (1982) Neyman – from life. Springer, New York
10. Fisher RA (1958) Lung cancer and cigarettes. *Nature* 182:108
11. Fisher RA (1958) Cigarettes, cancer and statistics. *Centen Rev* 2:151–166
12. Stolley PD (1991) When genius errs: R. A. Fisher and the lung cancer controversy. *Am J Epidemiol* 133:416–425
13. Parascandola M (2004) Two approaches to etiology: the debate over smoking and lung cancer in the 1950s. *Endeavour* 28:81–86

14. Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58:295–300
15. Kyriakoudes LM (2006) Historians' testimony on „common knowledge“ of the risks of tobacco use: a review and analysis of experts testifying on behalf of cigarette manufacturers in civil litigation. *Tob Control* 15(Suppl 4):107–116
16. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C (2003) IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food Chem Toxicol* 41:807–817
17. Li C, Wang LE, Wei Q (2009) DNA repair phenotype and cancer susceptibility – a mini review. *Int J Cancer* 124:999–1007
18. Cheng LS, Swan GE, Carmelli D (2000) A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction* 95:427–435
19. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL et al (2007) Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet* 16:36–49
20. Amos CI, Wu X, Broderick P et al (2008) Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 40:616–622
21. Hung R, McKay JD, Gaborieau V et al (2008) A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 452:633–637
22. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P et al (2008) A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 452:638–642
23. Improgo MR, Tapper AR, Gardner PD (2011) Nicotinic acetylcholine receptor-mediated mechanisms in lung cancer. *Biochem Pharmacol* (in press)
24. Schuller HM (1989) Cell type specific, receptor-mediated modulation of growth kinetics in human lung cancer cell lines by nicotine and tobacco-related nitrosamines. *Biochem Pharmacol* 38:3439–3442
25. Wang Y, Broderick P, Matakidou A et al (2011) Chromosome 15q25 (CHRNA3-CHRNA5) variation impacts indirectly on lung cancer risk. *PLoS One* 6: e19085
26. Locke J (1690) An essay concerning human understanding. (Hrsg: Nidditch PH, 1975) Clarendon Press, Oxford
27. Kendall MG (1963) Ronald Aylmer Fisher, 1890–1962. *Biometrika* 50 (1–2):1–15
28. Deutsches Krebsforschungszentrum (2011) Die 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2008. <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/organ.html>. Zugegriffen: 31.08.11
29. (o A) (2011) MicroscopyU. The source for microscopy education. <http://www.microscopyu.com/>. Zugegriffen: 31.08.11

## Genetische Untersuchungen bei Epilepsien

Etwa 40% der Epilepsien haben überwiegend genetische Ursachen. Es handelt sich dabei um die große Gruppe der idiopathischen Epilepsien, die keine strukturellen Hirnläsionen aufweisen und über die jetzt diskutiert wird, sie in „genetische Epilepsien“ umzubenennen. Die Ausgabe 02/11 der „Zeitschrift für Epileptologie“ mit dem Leitthema „Genetische Untersuchungen bei Epilepsien“ widmet sich der gesamten Bandbreite der genetischen Faktoren, deren Einfluss auf die Entstehung von Epilepsien und die Modifikation des Krankheitsverlaufs. Dabei wird sowohl auf praktische Belange eingegangen, die bereits heute im klinischen Alltag wichtig sind, als auch auf die wissenschaftlichen Aspekte.

Das Leitthemenheft beinhaltet unter anderem Beiträge zu folgenden Themen:

- Rolando-Epilepsie. Sporadisches Auftreten trotz genetischer Ursache
- Idiopathische fokale Epilepsien
- Idiopathische generalisierte Epilepsien. Genetik und Pathophysiologie
- Genetische Ursachen epileptischer Enzephalopathien
- Mitochondriale Dysfunktion bei Epilepsien
- Epigenetische Pathomechanismen der Epileptogenese
- Pharmakogenetik. Neue Wege in der Epilepsitherapie?
- Indikationen zur genetischen Diagnostik bei Epilepsie

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 62,00 zzgl. Versandkosten bei:

Springer Customer Service Center GmbH  
Kundenservice Zeitschriften  
Haberstr. 7  
69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221-345-4303  
Fax: +49 6221-345-4229  
leserservice@springer.com

P.S. Vieles mehr rund um Ihr Fachgebiet finden Sie auf [www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de)

