

AUS DEM INSTITUT FÜR NEUROEPIDEMIOLOGIE
(LEITER: PROF. DR. MED. W. FIRNHABER,
VORMALIGER LEITER PD DR. MED. K. LAUER)
AM KLINIKUM DARMSTADT,
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER
JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN
UND DER
RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG

*Die Mortalität der multiplen Sklerose im Bundesland
Nordrhein-Westfalen in räumlicher Beziehung zu geoklimatischen und
sozioökonomischen Merkmalen unter besonderer Berücksichtigung
von Umweltbelastungen*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
vorgelegt von

Alexandra Böhme
aus Darmstadt

Frankfurt am Main, 2005

Dekan: Prof. Dr. J.M. Pfeilschifter

Referent: Priv.-Doz. Dr. K. Lauer

1. Koreferent: Prof. Dr. F.M.Gerlach

2. Koreferent: Prof. Dr. Dr. T.Gerlinger

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Mai 2006

1. Einleitung	1
1.1. Einführung.....	1
1.2. Ökologische Studien.....	4
1.3. Übersicht über Studienergebnisse aus ökologischen Studien zur MS.....	7
1.3.1. Konsistente ökologische Assoziationen zu der multiplen Sklerose.....	7
1.3.2. Inkonsistente und fehlende ökologische Assoziation mit der multiplen Sklerose.....	9
2. Material und Methoden	11
2.1. Datenerhebung.....	11
2.2. Berechnung der Rohmortalitäten.....	11
2.3. Standardisierung.....	12
2.4. Testung auf Homogenität (Chi ² - Anpassungstest).....	13
2.5. Erhebung der geoklimatischen und sozioökonomischen Faktoren.....	14
2.5.1. Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung.....	14
2.5.2. Gesundheitswesen.....	14
2.5.3. Unterricht und Bildung.....	15
2.5.4. Industriedaten und ausgewählte Handwerksberufe von 1954.....	15
2.5.5. Industriedaten von 1976.....	16
2.5.6. Bodennutzung.....	16
2.5.7. Viehwirtschaft.....	17
2.5.8. Krebsmortalitäten in den Jahren 1976 - 1980.....	17
2.5.9. Umwelt und Verkehr.....	19
2.5.10. Luftqualität.....	19
2.5.11. Klima.....	21
2.6. Zuordnung der Altkreise zu den Neukreisen nach der Bodenreform 1966.....	21
2.7. Statistische Verfahren.....	25
2.7.1. U-Test nach Mann-Whitney.....	25
2.7.2. Korrelationsanalyse.....	25
2.7.2.1. Rangkorrelation nach Spearman.....	25
2.7.2.2. Multivariate Analyse (multiple lineare Regression).....	26
3. Ergebnisse	30
3.1. Rohmortalität für Nordrhein-Westfalen für den Gesamtzeitraum und die Unterperioden.....	30
3.2. Fallzahlen und Rohmortalitäten der jeweiligen Kreise im Zeitraum 1975 -1993.....	31
3.3. Altersadjustierte Mortalitätsraten der einzelnen Verwaltungseinheiten ...	33

3.4.	Altersadjustierte Mortalität in Stadt- und Landkreisen	39
3.5.	Korrelation zwischen Rohmortalitäten und altersadjustierten Mortalitätsraten	39
3.6.	Bivariate Korrelationen für alle Kreise	39
3.6.1.	Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung.....	39
3.6.2.	Gesundheitswesen	40
3.6.3.	Unterricht und Bildung	40
3.6.4.	Industrieparameter und ausgesucht Handwerksbetriebe 1954.....	41
3.6.5.	Industriedaten 1976	42
3.6.6.	Bodennutzung.....	43
3.6.7.	Viehwirtschaft	44
3.6.8.	Krebsmortalität.....	44
3.6.9.	Umwelt und Verkehr	45
3.6.10.	Luftqualität.....	46
3.7.	Multivariate Analyseergebnisse für alle Kreise (n = 54).....	47
3.7.1.	Multiple lineare Regression ohne Luftqualitätsparameter	47
3.7.2.	Multiple lineare Regression mit Luftqualitätsparametern	48
3.8.	Bivariate Korrelation für die Stadtkreise.....	50
3.8.1.	Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung.....	50
3.8.2.	Gesundheitswesen	50
3.8.3.	Unterricht und Bildung	51
3.8.4.	Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe 1954.....	52
3.8.5.	Industrieparameter 1976	53
3.8.6.	Bodennutzung.....	53
3.8.7.	Viehwirtschaft	55
3.8.8.	Krebsmortalität.....	55
3.8.9.	Umwelt und Verkehr	56
3.8.10.	Luftqualität.....	57
3.9.	Bivariate Korrelation für die Landkreise	58
3.9.1.	Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung.....	58
3.9.2.	Gesundheitswesen	59
3.9.3.	Unterricht und Bildung	60
3.9.4.	Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe 1954.....	60
3.9.5.	Industrieparameter 1976	61
3.9.6.	Bodennutzung.....	62
3.9.7.	Viehwirtschaft	63
3.9.8.	Krebsmortalität.....	63
3.9.9.	Umwelt und Verkehr	65
3.9.10.	Luftqualität.....	65
3.9.11.	Klimadaten.....	67
3.10.	Übersicht aller signifikanten und grenzwertig signifikanten Variablen der bi- und multivariaten Analysen.....	67

4. Diskussion	69
4.1. MS-Mortalität in Nordrhein-Westfalen in geographischer und zeitlicher Beziehung	69
4.2. ökologische Beziehungen zur MS-Mortalität in Nordrhein-Westfalen.....	70
4.2.1. Gesundheitsdaten	70
4.2.2. Bevölkerungsdaten.....	70
4.2.3. Klima	71
4.2.4. Breitengrad	71
4.2.5. Bodennutzung und Viehwirtschaft.....	71
4.2.6. Industriestruktur 1954 und 1976.....	73
4.2.7. Krebsmortalität.....	74
4.2.8. Umwelt und Verkehr	75
4.2.9. Unterricht und Bildung	75
4.2.10. Luftqualität.....	76
4.2.11. Ozon.....	76
4.2.12. Trichlorethan.....	78
4.2.13. Benzol.....	79
4.2.14. Arsen.....	81
4.2.15. Blei.....	82
4.2.16. Nickel.....	83
5. Zusammenfassung	87
6. Literatur	91

1. Einleitung

1.1. Einführung

Die häufigste mit Behinderung einhergehende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) im jüngeren Erwachsenenalter ist die multiple Sklerose (MS). Die Ätiologie der Krankheit ist nach wie vor weitgehend unbekannt. Aufgrund von Studien an eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren geht man davon aus, dass nur ca. 30% des Risikos aufgrund genetischer Anlagen resultieren, während der Hauptanteil der Verursachungen durch einen oder mehrere noch unbekannte Milieufaktoren bedingt ist (1). Der Versuch, genetische Faktoren mittels Assoziations- und Kopplungsstudien und Genom-Screening-Untersuchungen herauszuarbeiten bzw. näher einzugrenzen hat bislang zwar einige neuere interessante Aspekte ergeben; abgesehen von der Assoziation der Erkrankung mit dem klassischen immunologischen Klasse-II-Marker HLA-DR15-DQ6-DR2, der insbesondere bei Populationen nord- und mitteleuropäischer Abstammung mit einem relativen MS-Risiko von 3-5 einhergeht, ließen sich bislang keine weiteren Marker definitiv herausstellen (2).

Bei den Studien nach unbekanntem Milieufaktoren bedient sich die Epidemiologie mehrerer Studientypen, die hinsichtlich ihrer Aussagekraft in einer Stufenleiter angeordnet sind (3). Auf der untersten Stufe der analytisch-epidemiologischen Techniken steht die sog. „ökologische Studie“, die einzelnen Krankheitsraten in diversen Gebietseinheiten (Ländergruppen, Ländern, Provinzen, Gemeindeaggregaten, etc.) mit entsprechenden Expositionsdaten korreliert (4,5). Die Aussage steht aufgrund verschiedener methodischer Umstände [(5); Tabelle 2] deutlich hinter derjenigen, die mittels individuum-basierter Techniken wie der Fall-Kontroll-Studie (6) oder der Kohortenstudie (7) erhalten wurden, zurück. Diese kann zwar das Risiko für den einzelnen Menschen angeben, andererseits ist sie aber mit wesentlich größerem Aufwand bzw. enormen Kosten verbunden. Die ökologische Studie kann, wenn sie denn zu einer bestimmten Thematik an mehreren bzw. vielen unabhängigen Populationen durchgeführt wird, dabei durchaus wertvolle Beiträge bei der Ursachenfindung einer Erkrankung leisten (5).

Prävalenz und Inzidenz der MS sind in globalem Maßstab in den vergangenen Jahren mehrfach zusammenfassend abgehandelt worden (8-12). In den Ländern Nord- und Mitteleuropas und Nordamerikas sowie im südlichen Australien und in Neuseeland wurden durchweg die höchsten MS-Prävalenzraten (>50 MS Fälle/100000 Einwohnern) gefunden, während die Erkrankung in Afrika, Asien und Lateinamerika selten (<25/100000 Einwohner) ist. In diesem Sinne zeigt die MS weltweit bei der weißen Rasse ein um den Äquator spiegelbildliches Muster mit jeweils zunehmenden Prävalenzraten mit der geographischen Breite (13), wenngleich in den zirkumpolaren Regionen der nördlichen Hemisphäre (ab ca. 65° NB) bis vor 10 Jahren die Rate wieder abnahm (14,15); erst jüngste Studien weisen auf ein Änderung des Musters dort hin (16).

Mortalitätsraten beruhen im Allgemeinen auf den amtlichen Totenscheinstatistiken und stellen somit einen grundsätzlich anderen Ansatz der Fallfindung dar. Im Gegensatz zu Prävalenz und Inzidenz wird die jeweilige Diagnose dabei von unterschiedlichen Ärzten ohne einheitliche Diagnosekriterien gestellt, so dass die Diagnose weitaus weniger gesichert ist. In der Regel wird dabei nur die auf dem Totenschein vermerkte „zum Tod führende Erkrankung“ für die Registrierung herangezogen (17,18). Verschiedene Studien zeigten, dass nur ca. 50% der mit einer MS Versterbenden als an MS Verstorbene registriert wurden (18). Die MS-Mortalität stellt somit immer eine Unterschätzung der tatsächlich mit der Erkrankung versterbenden dar. Sie bieten andererseits den Vorteil der großen Zahlen über längere Zeiträume, was sie für ökologische Studien grundsätzlich brauchbar erscheinen lässt.

Im globalen Maßstab wurde die MS-Mortalität ebenfalls zusammenfassend abgehandelt (19,20). Weltweit schwankte die Rate zwischen 0,1 und 4,0 mit ebenfalls deutlichem Nordsüd- (Nordhalbkugel) bzw. Südnord- (Südhalbkugel) Gradienten. Auch innerhalb einer Vielzahl einzelner Länder und Landesteile war die MS-Mortalität ermittelt und auf einzelne Gebietsuntereinheiten aufgeschlüsselt worden (Tabelle 1). Die zentrale Frage, inwieweit die MS-Mortalität mit der entsprechenden MS-Prävalenz oder anderen Maßzahlen der MS-Häufigkeit [z.B. Fall-Kontroll-Ratio nach Kurtzke in den USA; (13)] korrelierten, wurde dabei unterschiedlich beantwortet: während sich in den USA (21), Großbritannien (22), den skandinavischen Ländern (23-26) und Frankreich

(27-29) ein hohes Maß an Korrelation fand, divergierte das Muster zwischen MS Mortalität (Nordsüd-Gefälle) und Prävalenz (kein klares Gefälle) in Italien (30-32) und Spanien (33-35). Da beide Raten zu unterschiedlichen Zeiten ermittelt wurden, kann auch keinerlei Validierung angewendet werden. Die Gründe für diese Diskrepanz bleiben unklar.

Länder	Referenz	MS-Mortalitätsrate	Geschlechtsverhältnis
USA	(21,36)	0,22 - 1,47 0,93 - 2,48	
Kanada	(37)	1,2 - 4,4	1,8 : 1 (F/M)
Finnland	(38)	0,15 - 1,34	1,1 (F/M)
Norwegen	(39)	0,38 - 1,55	
Schweden	(40)	1,25 - 2,83	
Spanien	(35)	0,35 - 3,08 (Frauen) 0,33 - 0,33 (Männer)	0,92 (M/F)
Italien	(30,31)	0,53 - 0,71	1,33 (F/M)
Frankreich	(27)	0,54 - 1,45	0,65 (M/F)
Großbritannien	(41)	2,59-3,66 (Frauen) 1,77-2,79 (Männer)	2:3 (M/F)
Niederlande	(42)	1,1 - 2,7	
Schweiz	(43)	0,78 - 2,21	2:1 (F/M)
Österreich	(44)	0,7 - 1,41	
Australien	(45)	0,62 - 1,25	
Neuseeland	(46)	0,59 - 1,2	1,9:1 (F/M)
Bundesrepublik Deutschland	(47)	1,60 - 2,50 (Frauen) 1,09 - 1,66 (Männer)	1,24 - 1,85 (F/M)
Hessen	(48)	1,5	1,2 (F/M)
Baden- Württemberg	(49)	1,3	
Rheinland-Pfalz	(50)	1,5	1,26 (F/M)

Tabelle 1: Übersicht über die Mortalitätsraten der einzelnen Länder

Auch für die alte Bundesrepublik Deutschland wurden nach Bundesländern aufgeschlüsselte MS-Mortalitätsraten publiziert (47). Weiterhin wurde die MS-Mortalität in den Bundesländern Hessen (48), Baden-Württemberg (49) und Rheinland-Pfalz (50) auf der Kreisebene analysiert und mit unterschiedlichen geoklimatischen und soziokulturellen Einflussgrößen verglichen. Für diesen ökologischen Ansatz, der zuvor eher selten von anderen Autoren gewählt worden war (z.B. Mortalität diverser anderer Krankheiten [51] und Ernährungsfaktoren [52] im globalen Maßstab; Morbus Parkinson-Mortalität in den USA [36]; Morbus Hodgkin-Mortalität in Dänemark [53]), waren Daten aus zahlreichen Ländern zusammenfassend analysiert und publiziert worden (54). Die jetzige Studie im Bundesland Nordrhein-Westfalen stellt eine Fortsetzung dieser Untersuchungen dar. Darüber hinaus sollen angesichts der in diesem Bundesland verhältnismäßig gut untersuchten Daten zu diversen Luftqualitätsparametern die Umweltschadstoffe erstmalig einen Schwerpunkt der Untersuchung darstellen.

1.2. Ökologische Studien

Die ökologische Studie oder Korrelationsstudie verwendet verschiedene Charakteristika einer Population, z.B. deren Alter, Sozialstatus oder Ernährungsgewohnheiten, und setzte diese in Bezug zu Inzidenz-, Prävalenz- oder Mortalitätsdaten einer Erkrankung. Dadurch können Korrelationen zwischen diesen Charakteristika und der Häufigkeit der Erkrankung hergestellt werden. Eine Aussage zu kausalen Zusammenhängen ist generell nicht möglich. Dennoch ist die Methode geeignet, Spuren aufzudecken, zumal wenn sie zu einer bestimmten Umgebungsvariablen mehrfach oder gar vielfach angewendet wird (5). Die multiple Sklerose ist für diese Analyseart sehr gut geeignet, nicht nur weil sich global eine geographisch heterogene Verteilung zeigt (19,20), sondern weil dies teilweise auch auf Landes- und Regionalebene zutrifft (21-27,30,31,35-50).

Diese Art der Studie dient meist als erster Schritt für weitere Untersuchungen eines Zusammenhanges zwischen einer Exposition und der Krankheit. Die hier erzielten Ergebnisse müssen jedoch durch weitere individuumbasierte Untersuchungen (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien) bestätigt werden, um einer Variablen die Bezeichnung „Risikofaktor“ zu sichern.

Der Stellenwert der ökologischen Studie wurde immer wieder kontrovers diskutiert (5). Oft wird sie zu den deskriptiven epidemiologischen Methoden gezählt. Indem die Umwelt als Quelle möglicher Risikofaktoren für die zu untersuchende Erkrankung miteinbezogen wird, geht die Studie jedoch über einen rein deskriptiven Teil hinaus und erhält einen analytischen Ansatz (11).

Generell gibt es bei der ökologischen Studie zwei Verfahren. Zum einen kann man die Krankheitsraten den Expositionsdaten in quantifizierter Form gegenüberstellen; hierbei ist gleichzeitig auch ein Dosis-Wirkungs-Gradient zu beobachten. Zum anderen kann man die Krankheitsraten innerhalb von rein nominal definierten Subgruppen (z.B. schwarze und weiße Bevölkerung in den USA) vergleichen. Dieser Ansatz beinhaltet nur einen einfachen Vergleich und keinen Dosis-Wirkungs-Gradienten. Darüber hinaus sind Vergleiche von Raten immer entweder räumlich oder auch zeitlich möglich. Der zeitliche Vergleich ist meist problematischer, da sich die Umstände, Definitionen und/oder Voraussetzungen ändern können.

Ein großer Vorteil der ökologischen Studien, insbesondere mit Hilfe von Mortalitätsdaten ist, dass man im Gegensatz zur Kohorten- (7) oder Fall-Kontroll-Studie (6) mittels geringem Aufwand eine große Zahl von Populationen untersuchen kann. Ein internationaler Vergleich ist so gut möglich, aber auch die Untersuchung von Erkrankungen in kleineren geographischen Arealen wie Ländern und Provinzen. Da die Korrelationsstudie zumeist auf bereits vorliegende Daten von öffentlichen Einrichtungen oder privaten Organisationen zurückgreift, ist die Studie meist in relativ kurzer Zeit erstellbar. Im Gegensatz dazu ist die Kohortenstudie, wo die Inzidenz der Erkrankung über einen längeren Zeitraum erfasst wird, oder auch die Fall-Kontroll-Studie, bei der eine gewisse Anzahl von erkrankten Personen vorliegen muss, deutlich aufwendiger. Bei der Kohortenstudie z.B. müssen in regelmäßigen Zeitabständen Befragungen und evtl. Nachuntersuchungen der Patienten stattfinden, was sehr langwierig und kostenintensiv ist. Durch Wegzug oder Abbruch der Studie durch einzelne Teilnehmer kann es darüber hinaus zu Verzerrungen der Analyseergebnisse kommen (sog. „*loss of follow up bias*“) (4,7).

Ein gravierender Nachteil des ökologischen Studientyps ist, dass kein Zusammenhang zwischen der Exposition und dem Individuum herstellbar ist, d.h.

es bleibt unklar, ob die untersuchten Faktoren auch die erkrankten Personen betreffen. Des Weiteren ist gerade bei einer fehlender Korrelation Vorsicht geboten, da die verwendeten Daten die zu untersuchende Exposition nicht oder nur unzureichend erfasst haben könnten. Auf der Seite der Krankheitsdaten ist bei der Erhebung von Mortalitätsraten, die hierzu gerne verwendet werden, die Angabe der zum Tod führenden Erkrankung oftmals nur unpräzise und überdies aus unterschiedlichen Quellen stammend, angegeben (5).

Ein weiterer wesentlicher Nachteil ist eine mögliche Verursachung durch unbekannte Drittvariablen, die ihrerseits eine versteckte Korrelation mit den untersuchten Variablen aufweisen kann (sog. „ökologischer Trugschluss“) (5). Als besonders prägnantes Beispiel hierfür ist hier die geographische Breite zu nennen, die als abstrakter Begriff niemals selbst ein Risikofaktor sein kann, aber eine Vielzahl von offenen und versteckten Korrelationen nach sich zieht. Durch diese Form der Konfusion kann es zu einem signifikanten Ergebnis kommen, das keinen biologischen Hintergrund hat. Oftmals hängt der Einfluss einer Variablen auf die Erkrankung auch mit der Ausprägung einer anderen Variablen zusammen. Dieser Zusammenhang (Effekt-Modifikation) ist wesentlich schwerer durch den ökologischen Studienansatz zu kontrollieren (5).

Besonders bei der Ausdehnung der Studie über große geographische Gebiete spielt diese Konfusion (engl. *confounding*) eine tragende Rolle. Je größer das Gebiet gewählt wird, desto mehr zu berücksichtigende Variable treten auf. Damit erhöht sich die potentielle Konfusion (5).

Andererseits ist zu berücksichtigen, dass, wenn die zu untersuchende Zahl der Einheiten zu klein gewählt wird, eine statistische Aussage nicht sinnvoll ist (sog. Power- Problem) (5).

Zu bedenken ist auch, dass die eigentliche Exposition nur durch mehr oder weniger gut geeignete „stellvertretende Variable“ erfasst werden kann. Die Methode ist ebenfalls weniger sensitiv, wenn die Expositionsdaten aus einem Spektrum von Risikofaktoren ausgewählt wird und der untersuchte Risikofaktor nur von relativ geringer Bedeutung ist (5).

Insgesamt ist die Korrelationsstudie somit zwar im Vergleich mit anderen Studiendesigns von deutlich geringerer Wertigkeit. Sie kann jedoch im Hinblick auf

ihre Vorteile zu einer Art „*Screening*“ unterschiedlicher Expositionsdaten dienen und auch im Verlauf der zunehmenden Hypothesenbestätigung Anwendung finden, wenn sie zu einer bestimmten Thematik vielfach eingesetzt wird.

Vorteile	Nachteile
gut zugängliche, große Datensätze	individuelles Risiko wird nicht getestet
kostengünstig	hohes Maß an Konfusion
geringer Zeitaufwand durch Fehlen von Nachbefragungen/-untersuchungen	Mortalitätsdaten oft ungenau (z.B. Totenscheinangaben)
internationaler Vergleich möglich	Falsch negative Korrelation bei unzureichender oder falscher Erfassung von Daten
Studie ist mit großen Populationen möglich	oft nur indirekte Messung von Expositionsdaten möglich

Tabelle 2: Übersicht über Vor- und Nachteile der ökologischen Studie (5)

1.3. Übersicht über Studienergebnisse aus ökologischen Studien zur MS

Zu den möglichen Ursachen, die zu einer Erkrankung an multipler Sklerose führen können, werden genetische Faktoren gezählt (2), die größere Rolle spielen jedoch unbekannte exogene Faktoren (3). Generell kann die menschliche Umwelt in zwei Kompartimente unterteilt werden: zum einen in die geoklimatischen, und zum anderen in die soziokulturellen Anteile, wobei beide Gebiete natürlich auch untereinander Überschneidungen zeigen (5,54).

Die Gebiete der Umwelt, die durch ökologische Studien näher untersucht und zusammenfassen dargestellt wurden (54), sollen im Folgenden zusammengefasst werden.

1.3.1. Konsistente ökologische Assoziationen zu der multiplen Sklerose

Die geographische Breite, die in verschiedenen Studien immer wieder als signifikante Variable herausgestellt wurde (13), ist nicht als eigenständiger Risikofaktor anzusehen. Vielmehr steht sie als eine Art „Platzhalter“ für einen oder

mehrere versteckte Faktoren, wie z.B. die kosmische Strahlenintensität, Klimadaten, die Altersdisposition, verschiedene Infekte und Ernährungsfaktoren. In verschiedenen Studien (USA, Australien, Italien) zeigte sich dann auch weltweit eine Korrelation zwischen MS-Mortalitätsrate und kosmischer Strahlenexposition (54). Ebenso erwies sich eine positive Assoziation mit kaltem, teilweise auch mit feuchtem Klima als signifikant. Bezüglich der Feuchtigkeit zeigt sich hier besonders in den Wintermonaten eine Korrelation (USA, Frankreich, und Australien). Als biologische Ursache hierfür werden zum Beispiel klimatologische Einflüsse auf das Immunsystem diskutiert, zum anderen aber auch eine erhöhte Erkrankungsrate an respiratorischen Infektionen (Coronaviren, Rhinoviren, Parainfluenzavirus etc.; [54]).

Ein erhöhter Verbrauch von tierischen Nahrungsmitteln zeigte sich erstmals als möglicher Risikofaktor in einer Studie in Norwegen (54). Hier wurden höhere MS-Mortalitätsraten in Gebieten mit erhöhtem Fleischverzehr und erhöhtem Butterfettverbrauch gefunden. Als biologische Ursache kommen inflammatorische Mediatoren (Prostaglandine, Leukotriene) sowie Einflüsse auf z.B. Myelinmembranen (gesättigte Fettsäuren) in Frage, nachdem in einer neueren Studie mit subtiler Aufteilung der Fette ein Zusammenhang mit tierischen Fetten (außer Fischfetten) bestätigt worden war (55).

Ebenso wurde in mehreren Studien eine Korrelation mit vermindertem Fisch- und/oder Gemüseverzehr gefunden, welche zum Teil durch Fall-Kontroll-Studien bestätigt wurde (54).

In mehreren Ländern z.B. in der Schweiz, Frankreich, Schweden und USA zeigte sich eine positive Korrelation mit dem Hafervorkommen (54). Andererseits fehlte eine signifikante Korrelation mit diesem Parameter in einer Studie, die den Haferverbrauch als Nahrungsmittel während der Kindheit an MS erkrankten Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersuchte (103), so dass es sich bei dieser Korrelation sehr wahrscheinlich um Confounding handelt (54).

1.3.2. Inkonsistente und fehlende ökologische Assoziationen mit der multiplen Sklerose

Mit mehreren Variablen korrelierte die MS in etwa der Hälfte der untersuchten Regionen (54). Hierzu zählten (mittel-)gebirgige Landschaften, Nadelwälder und Industriedichte sowie Papierindustrie und Milchkonsum (54).

Bei der Korrelation mit der Industriedichte stellt sich grundsätzlich die Frage, ob es sich um einen wirklichen Zusammenhang handelt, oder ob in den Industriegebieten z.B. eine bessere medizinische Versorgung und/oder Inanspruchnahme derselben durch die Bevölkerung vorliegt (Dedektierungsverzerrung) (54). Daneben sind auch soziokulturelle Gegebenheiten zu diskutieren, die in Zusammenhang mit dem Lebensstil in den Industriegebieten stehen.

Als gesonderter Industriezweig ist hier ferner die Papierindustrie anzuführen, die in zahlreichen Ländern mit der MS korreliert war (54). Ferner war in einigen Hochrisikozonen für MS eine Korrelation mit der Torfverwertung evident, wobei eine Beziehung zwischen Torf und Nadelhölzern auf pflanzenchemischer Grundlage besteht (56).

So ist als chemische Besonderheit des Torfes zu erwähnen, dass das in ihm enthaltene Lignin, ebenso wie das im Nadelholz vorkommende, vornehmlich Guajakol (anstelle von Syringol) enthält (56). Dieses enthält nur eine statt zwei Methoxgruppen, so dass eine Nitroaddition (57) vermehrt möglich wäre und bei der Räucherung mit Nadelholz und Torf vermehrt immunstimulierende Nitrophenol-Konjugate (57) gebildet werden können. Hier könnte hypothetisch eine kausale Ursache gesucht werden, d.h. chemische Verbindungen, die bei der Fleischkonservierung durch Räuchern anfallen und als immunstimulierend angesehen werden (57).

Auch bezüglich einer Korrelation mit dem Milchkonsum liegt keine einheitliche Studienlage vor, zumal sich alle Studien mit signifikanten Korrelationen über große Gebietseinheiten erstrecken und somit potentiell ein hohes Maß an Confounding vorliegt. In Fall-Kontroll-Studien zu dieser Frage erwies sich der Milch-Konsum als nicht signifikant (54).

Für zahlreiche weitere Variable wurde bislang nur in einer Minderzahl der Studien eine Korrelation zur MS Morbidität oder –Mortalität gefunden, so dass ein Zusammenhang mit der MS höchst unwahrscheinlich ist. Hierzu zählen die Chemie-/Kunststoffindustrie und die Metallindustrie, die Wohndichte sowie Hygieneverhältnisse und Landwirtschaft (Tierzucht, Bodennutzung) (3).

konstante Assoziation	inkonsistente Assoziation	seltene Assoziation
geographische Breite	Mittelgebirge	Chemie-/Kunststoff-/ Metallindustrie
kaltes/feuchtes Klima	Nadelwald	Bodennutzung außer Hafer
Ernährungsfaktoren (tierische EiweiÙe/Fette/Fleisch, Fisch-/Gemüseverbrauch)	Torf	Viehwirtschaft
	Papierindustrie	Wohndichte
	Gesamtindustrie (Industriedichte)	Hygieneverhältnisse
	Milchkonsum	

Tabelle 3: Übersicht über die einzelnen mit der MS unterschiedlich stark korrelierenden Parameter (3,54)

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

Die MS-Sterbedaten (ICD-9 3400) und die Bevölkerungsdaten für das Land Nordrhein-Westfalen und seine 54 Verwaltungsbezirke (31 Landkreise und 23 kreisfreie Städte) wurden für den Zeitraum 1975 – 1993 vom Statistischen Landesamt Nordrhein-Westfalen zur Verfügung gestellt. Die Daten waren nach Geschlecht und Alter (0 – 19 Jahre, 20 - 29 Jahre, 30 - 39 Jahre, 40 – 49 Jahre, 50 – 59 Jahre, 60 – 69 Jahre, 70 – 79 Jahre, 80 Jahre und älter) aufgeschlüsselt.

2.2. Berechnung der Rohmortalitäten

Die Rohmortalität (M) berechnet sich aus der Zahl der Verstorbenen (ZV) multipliziert mit 100000, dividiert durch die mittlere Bevölkerungszahl (BZ) des Gesamtbeobachtungszeitraumes und die Anzahl der Jahre (a) des Beobachtungszeitraums (in diesem Fall 19 Jahre bei einem Gesamtbeobachtungszeitraum von 1975 - 1993).

$$M = \frac{ZV \cdot 100000}{BZ \cdot a}$$

Formel 1: M : Rohmortalität; ZV : Zahl der Verstorbenen; BZ : Bevölkerungszahl; a : Anzahl der Jahre

Anhand des Datenmaterials wurde zunächst die Rohmortalität für das gesamte Land berechnet. Die Berechnung erfolgte sowohl für den Gesamtzeitraum von 1975 – 1993, als auch für die 4 Unterperioden 1975 - 1979, 1980 - 1984, 1985 - 1989 und 1990 - 1993. Diese wurde für die Gesamtbevölkerung sowie nach Geschlechtern getrennt berechnet.

In einem zweiten Schritt wurden dann die Rohmortalitäten für die einzelnen Verwaltungsbezirke, jeweils für die Gesamtbevölkerung (Männer und Frauen) und den Gesamtzeitraum (1975 - 1993) errechnet.

Das Konfidenzintervall für die Rohmortalität der Gesamtbevölkerung wurde auf der Grundlage einer Poisson-Verteilung berechnet (58).

2.3. Standardisierung

Das mittlere Lebensalter gilt bei der multiplen Sklerose als eigenständiger Risikofaktor.

Um die Mortalitätsdaten zwischen den einzelnen Verwaltungsbezirken unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Altersstruktur vergleichen zu können, wurde eine Altersstandardisierung durchgeführt. Diese wurde mit Hilfe der direkten Methode vorgenommen (59).

Aus den oben genannten Daten berechnen sich die altersspezifischen Sterberaten für die einzelnen Altersgruppen jedes Verwaltungsbezirkes (insgesamt 8 Altersgruppen) jeweils im Gesamtbeobachtungszeitraum 1975 – 1993 gemeinsam für Männer und Frauen.

$$AM_x = \frac{ZV_x \cdot 100000}{BV_x \cdot 19}$$

Formel 2: AM_x: altersspezifische Mortalität, ZV_x: Zahl der Verstorbenen, BV_x: Bevölkerungsanzahl, X: der jeweiligen Altersgruppe

Die altersspezifischen Mortalitäten (n=8) eines jeden Verwaltungsbezirkes (n=54) werden nun jeweils mit einem Gewichtungsfaktor für die jeweilige Altersgruppe multipliziert. Dieser Gewichtungsfaktor ist für die entsprechende Altersgruppe in jedem Verwaltungsbezirk identisch und bezeichnet den Anteil dieser Altersgruppe an der Gesamtbevölkerung von Nordrhein-Westfalen. Diese werden für den Gesamtzeitraum 1975 – 1993 für Männer und Frauen gemeinsam für die einzelnen Verwaltungsbezirke berechnet. Die Gewichtungsfaktoren ergaben sich aus der Altersverteilung der Bevölkerung von Nordrhein-Westfalen (Mittelwert 1975 - 1993).

Die **altersadjustierte Mortalitätsrate (MSaa)** eines Verwaltungsbezirkes berechnet sich nun aus der Summe aller mit dem jeweiligen Gewichtungsfaktor multiplizierten altersspezifischen Mortalitätsraten.

Bei der Berechnung der altersadjustierten Mortalitätsrate (MSaa) wird somit unterstellt, dass die Alterstruktur in allen Studienpopulationen genauso ist, wie in der Standardpopulation. Auf diese Weise wird die unterschiedliche Altersverteilung der einzelnen Verwaltungsbezirke nivelliert.

2.4. Testung auf Homogenität (Chi²- Anpassungstest)

Ein Anpassungstest ist ein Verfahren zur Prüfung einer Verteilungshypothese.

Er überprüft die Verträglichkeit experimenteller Daten mit einer erwarteten Verteilungsform. Die im Experiment ermittelte Häufigkeitsverteilung einer bestimmten Größe stimmt in der Regel nicht genau mit der nach einem Wahrscheinlichkeitsmodell erwarteten Häufigkeit überein. Der Test soll entscheiden, ob die Abweichung rein zufallsbedingt ist, oder ob das Experiment vom Statistikmodell nicht richtig beschrieben wird. In der vorliegenden Arbeit wurde die geographische Homogenität bzw. Heterogenität der altersadjustierten MS-Sterberaten überprüft. Als Nullhypothese wurde hier angenommen, dass die Verteilung der altersadjustierten Mortalität in allen Kreisen homogen ist (Chi²-Homogenitätstest). Als signifikant wurden Werte $\leq 0,05$ vorgegeben, d.h. in diesem Fall liegt keine zufällige Verteilung mehr vor (60).

Zunächst wurden die „korrigierten Fallzahlen“ (N_K) (fiktiver Wert) berechnet:

$$N_K = \frac{MSaa \cdot BZ_{(VB)} \cdot a}{100000}$$

Formel 3: BZ(VB) : Bevölkerungsanzahl (Männer und Frauen) des Verwaltungsbezirkes im Zeitraum 1975 - 1993. a: Anzahl der Jahre im Beobachtungszeitraum (1975 - 1993)

Im Weiteren erfolgte die Berechnung des so genannten „approximativen Chi²-Wertes“ nach der Formel:

$$x^2 = \frac{(N_K - E_{[VB]})^2}{E_{(VB)}}$$

Formel 4: E(VB) : erwartete Fallzahl des Verwaltungsbezirkes

Die erwartete Fallzahl der Verwaltungsbezirke $E(VB)$ berechnet sich wie folgt:

$$E_{(VB)} = \frac{N_{(NRW)}}{BZ_{(NRW)}} \cdot BZ_{(VB)}$$

Formel 5: N (NRW) : Fallzahl in Nordrhein-Westfalen, BZ (NRW) : Bevölkerungszahl in Nordrhein-Westfalen, BZ (VB): Bevölkerungszahl des Verwaltungsbezirkes.

Als signifikant wurden approximative χ^2 -Werte $\geq 3,84$ entsprechend einem p Wert $\leq 0,05$ angesehen. Grenzwertig signifikant wurden approximative χ^2 -Werte $2,71 \leq \chi^2 < 3,84$ entsprechend einem p -Wert $0,05 < p \leq 0,1$ bezeichnet, entsprechend dem signifikanten Grenzwert der χ^2 -Verteilung mit einem Freiheitsgrad.

2.5. Erhebung der geoklimatischen und sozioökonomischen Faktoren

Im Folgenden werden die einzelnen erhobenen Daten in Kategorien gegliedert und unter dem jeweiligen Oberbegriff einzeln aufgeführt.

2.5.1. Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung

- Bevölkerungsdichte (Einwohner/km²) [Stand 1982 (61)]
- Wohndichte (Einwohner/Wohnraumfläche) [Stand 1953 (62)]
- Anteil der Ausländer an der Gesamtbevölkerung [Stand 1983] (63)
- Fortzüge/Bevölkerung [Stand 1982 (61)]

2.5.2. Gesundheitswesen

- Ärzte/Bevölkerung [Stand 1982; (61)]
- Ärzte in freier Praxis/Bevölkerung [Stand 1982; (61)]
- Fachärzte/Bevölkerung [Stand 1982; (61)]
- Tatsächlich betriebene Betten in Allgemeinkrankenhäusern/Bevölkerung [Stand 1982; (61)]
- Tatsächlich betriebene Betten in Sonderkrankenhäusern insgesamt/Bevölkerung [Stand 1982; (61)]
- Nervenärzte/Bevölkerung [Stand 1982; (61)]

- Neurologen/Bevölkerung [Stand 1982; (61)]
- Plätze in Einrichtungen der Altenhilfe/Bevölkerung (64)
- Plätze in der Altenpflege/Bevölkerung (64)

2.5.3. Unterricht und Bildung

- Öffentliche und private Volksschulen insgesamt/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Schülerzahl an öffentlichen und privaten Volksschulen insgesamt/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Öffentliche und private Mittelschulen (Realschulen)/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Schülerzahl an öffentlichen und privaten Mittelschulen (Realschulen)/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Öffentliche und private höhere Schulen/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Schülerzahl an öffentlichen und privaten höheren Schulen/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Öffentliche und private Hilfsschulen/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Schülerzahl an öffentlichen und privaten Hilfsschulen/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Öffentliche und private Sonderschulen/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Schülerzahl an öffentlichen und privaten Sonderschulen/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]

2.5.4. Industriedaten und ausgewählte Handwerksberufe von 1954

- Beschäftigte in der Gesamtindustrie/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte in der chemischen Industrie/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte in der Metallindustrie/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte in der Keramikindustrie/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte in der Holz- und Papierindustrie/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte in der Holzbe- und -verarbeitenden Industrie/Bevölkerung [Stand 1957; (67)]
- Beschäftigte in der papiererzeugenden und -verarbeitenden (einschließlich Druck) Industrie/Bevölkerung [Stand 1957; (67)]
- Beschäftigte in der Bekleidungsindustrie/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte in der Nahrungsmittelindustrie/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]

- Beschäftigte in Brauereien und Mälzereien/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte im Bergbauwesen/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte in der Elektroindustrie/Bevölkerung [Stand 1954; (66)]
- Beschäftigte in Fleischereien/Bevölkerung [Stand 1955; (68)]

2.5.5. Industriedaten von 1976

- Beschäftigte in der Gesamtindustrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
- Beschäftigte in der Metallindustrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
- Beschäftigte in der elektrotechnischen Industrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
- Beschäftigte in der chemischen Industrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
- Beschäftigte in der kunststoffverarbeitenden Industrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
- Beschäftigte in der holzbe- und -verarbeitenden Industrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
- Beschäftigte in der papiererzeugenden und -verarbeitenden Industrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
 - Beschäftigte in der papiererzeugenden Industrie (Holzschliff, Zellstoff, Papier- und pappeerzeugende Industrie); (69)
- Beschäftigte in der Druckerei- und Vervielfältigungsindustrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
- Beschäftigte im Bergbauwesen/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]
- Beschäftigte in der Textilindustrie/Bevölkerung [Stand 1976; (69)]

2.5.6. Bodennutzung

- Roggenanbaufläche (in ha)/Ackerlandfläche (in ha) [Stand 1955; (65)]
- Weizenanbaufläche (in ha)/Ackerlandfläche (in ha) [Stand 1955; (65)]
- Gersteanbaufläche (in ha)/Ackerlandfläche (in ha) [Stand 1955; (65)]
- Haferanbaufläche (in ha)/Ackerlandfläche (in ha) [Stand 1955; (65)]
- Roggenanbaufläche (in ha)/landwirtschaftlicher Nutzfläche (in ha) [Stand 1955; (65)]
- Weizenanbaufläche (in ha)/landwirtschaftlicher Nutzfläche (in ha) [Stand 1955; (65)]
- Gersteanbaufläche (in ha)/landwirtschaftlicher Nutzfläche (in ha) [Stand 1955; (65)]

- Haferanbaufläche (in ha)/landwirtschaftlicher Nutzfläche (in ha) [Stand 1955; (65)]
- Wiesen und Weideflächen in Prozent der Gesamtwirtschaftsfläche [Stand 1955; (65)]
- Wald, Forsten und Holzungen in Prozent der Gesamtwirtschaftsfläche [Stand 1952; (62)]
- Wald, Forsten und Holzungen (in ha)/Bevölkerung [Stand 1952; (62)]
- Gewässer (in ha)/Gesamtwirtschaftsfläche (in ha) [Stand 1952; (62)]
- Moore (in ha)/Gesamtwirtschaftsfläche (in ha) [Stand 1952; (62)]
- Haus- und Kleingärten (in ha)/Gesamtwirtschaftsfläche (in ha) [Stand 1952; (62)]
- Obstanlagen (in ha)/Gesamtwirtschaftsfläche (in ha) [Stand 1952; (62)]
- Haus- und Kleingärten (in ha)/landwirtschaftlicher Nutzfläche (in ha) [Stand 1952; (62)]
- Obstanlagen (in ha)/landwirtschaftlicher Nutzfläche (in ha) [Stand 1952; (62)]
- Nadelholz (Fichten, Douglasien, Tannen, Kiefer, Strobe, Lärche) (in ha)/Laubholz (Eiche, Rotbuche, Pappel, sonstiges Weichlaubholz) (in ha) [Stand 1960; (70)]
- Nadelholz (nur Fichten, Douglasien, Tannen) (in ha)/Laubholz (nur Eiche, Rotbuche) (in ha) [Stand 1960; (70)]

2.5.7. Viehwirtschaft

- Pferde/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Rindvieh/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Schweine/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Schafe/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Ziegen/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]
- Geflügel (Hühner, Gänse, Enten)/Bevölkerung [Stand 1955; (65)]

2.5.8. Krebsmortalitäten in den Jahren 1976 - 1980

- Standardisierte Mortalitätsrate für Malignome insgesamt bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Malignome insgesamt bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Hirntumore bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)

- Standardisierte Mortalitätsrate für Hirntumore bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Magenkarzinome bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Magenkarzinome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Kolonkarzinome bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Kolonkarzinome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Rektumkarzinome bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Rektumkarzinome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Lungenkarzinome Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Lungenkarzinome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Mammakarzinome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Zervixkarzinome (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Prostatakarzinome (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Blasenkarzinome bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Blasenkarzinome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Nierenkarzinome bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Nierenkarzinome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976-1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Schilddrüsenkarzinome bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Schilddrüsenkarzinome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Morbus Hodgkin bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Morbus Hodgkin bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)

- Standardisierte Mortalitätsrate für Non-Hodgkin-Lymphome bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Non-Hodgkin-Lymphome bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Leukämien bei Männern (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)
- Standardisierte Mortalitätsrate für Leukämien bei Frauen (Durchschnittswert im Zeitraum 1976 - 1980); (71)

2.5.9. Umwelt und Verkehr

- Einwohner mit Anschluss an das öffentliche Wasserversorgungsnetz/Bevölkerung [Stand 1975; (72)]
- Einwohner mit Anschluss an die Kanalisation/Bevölkerung [Stand 1975; (72)]
- Einwohner mit Anschluss an Kläranlagen/Bevölkerung [Stand 1975; (72)]
- Anzahl der Müllverbrennungsanlagen (Mittelwert aus den Jahren 1975, 1977 und 1980)/Bevölkerung (73)
- Angelieferte Müllmenge in t (Mittelwert aus den Jahren 1975, 1977 und 1980)/Bevölkerung (73)
- Kraftfahrzeuge/Bevölkerung insgesamt [Stand 1956; (65)]

2.5.10. Luftqualität

- Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte der Tagesmittelwerte 1992); (74)
- Stickstoffdioxid in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte der Halbstundenwerte 1992); (74)
- Schwefeldioxid in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte der Halbstundenwerte 1992); (74)
- Ozon in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte der Stundenwerte 1992); (74)
- Schwefeldioxid in mg/m^3 (mittlere Immissionsbelastung für die Zeiträume 1956 - 1984 auf der Basis verfügbarer Jahresmittelwerte); (75)
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) in ng/m^3 (mittlere Immissionsbelastung für den Zeitraum 1956 - 1984 auf der Basis der verfügbaren Jahresmittelwerte); (75)
- Benzol - Immission in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Toluol - Immission in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Xylol - Immission in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Trichlormethan - Immission in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte 1989); (76)

- Trichlorethan – Immission in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Tetrachlormethan – Immission in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Tetrachlorethen – Immission in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Bleiverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Cadmiumverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Nickelverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Chromverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Kupferverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Eisenverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Arsenverbindungen im Schwebstaub $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Berylliumverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989); (76)
- Schwefeldioxid-Immission (arithmetischer Mittelwert der Immissionskenngröße \bar{I}_1 im Beobachtungszeitraum 1964 - 65); (77)
- Schwefeldioxid-Immission (arithmetischer Mittelwert der Immissionskenngröße \bar{I}_2 im Beobachtungszeitraum 1964 - 65); (77)
- Schwefeldioxid-Immission (arithmetischer Mittelwert der Immissionskenngröße \bar{I}_1 im Beobachtungszeitraum 1966 - 67); (78)
- Schwefeldioxid-Immission (arithmetischer Mittelwert der Immissionskenngröße \bar{I}_2 im Beobachtungszeitraum 1966 - 67); (78)
- Staub-Immission (arithmetischer Mittelwert der Immissionsgröße \bar{I}_1 im Beobachtungszeitraum 1966 - 67); (79)
- Staub-Immission (arithmetischer Mittelwert der Immissionsgröße \bar{I}_2 im Beobachtungszeitraum 1966 - 67); (79)
- Staub-Immission (arithmetischer Mittelwert der Staubmenge (Tonne/Jahr) im Beobachtungszeitraum 1963 - 72); (80)

2.5.11. Klima

- Mittelwert der absoluten Maxima und Minima der Lufttemperatur in °C im Jahr (Beobachtungszeitraum 1881 - 1987); (81)
- Mittelwert der absoluten Maxima und Minima der Lufttemperatur in °C im Januar (Beobachtungszeitraum 1881 - 1987); (81)
- Mittelwert der absoluten Maxima und Minima der Lufttemperatur in °C im Juli (Beobachtungszeitraum 1881 - 1987); (81)
- mittlere jährliche Anzahl der heißen Tage (Temperatur maximal $\geq 30^\circ\text{C}$) (1951- 1980); (81)
- mittlere jährliche Anzahl der Frosttage (Temperatur minimal $\leq 0^\circ\text{C}$) (1951 - 1980); (81)
- mittlere jährliche Anzahl der Eistage (Temperatur maximal $\leq 0^\circ\text{C}$) (1951 - 1980); (81)
- mittlere jährliche Niederschlagsmenge in mm (1951 - 1980); (81)
- mittlere monatliche Niederschlagsmenge in mm im Januar (1951 - 1980); (81)
- mittlere monatliche Niederschlagsmenge in mm im Juli (1951 - 1980); (81)

Die Klimadaten wurden nur für eine begrenzte Zahl von Verwaltungsbezirken erhoben, da die einzelnen Messstationen nicht überall präsent sind (Messdaten für Niederschlagsmenge N=21; Messdaten für Temperatur N=12).

2.6. Zuordnung der Altkreise zu den Neukreisen nach der Bodenreform 1966

Die in dieser Arbeit für die Korrelationsanalyse verwendeten Parameter stammten zeitlich aus unterschiedlichem Quellenmaterial. Ein Teil der Daten wurde bereits in den Jahren 1954 - 1955 erhoben, andere dagegen erst nach 1975. Da in Nordrhein-Westfalen eine Umstrukturierung der Verwaltungsbezirke mit neuer Definition der einzelnen Kreise ab dem 1.7.1966 stattfand, wurden in diesem Abschnitt die Altkreise (d.h. Verwaltungsbezirke vor der Umstrukturierung) den Neukreisen entgegengestellt. Daraus wird ersichtlich, dass zwar ein großer Teil der Neukreise den Altkreisen entspricht, einige der Neukreise jedoch auch neu geschaffen wurden aus Teilgebieten der Altkreise bzw. aus Zusammenlegungen von Altkreisen. Die Tabellen 4 bis 8 geben eine Übersicht über diese Zusammenhänge.

Regierungsbezirk Düsseldorf	
Neukreis	Altkreis
Düsseldorf (Stadt)	Düsseldorf (Stadt)
Duisburg (Stadt)	Duisburg (Stadt)
Essen (Stadt)	Essen (Stadt)
Oberhausen (Stadt)	(Oberhausen (Stadt))
Krefeld (Stadt)	Krefeld (Stadt)
Mönchengladbach (Stadt)	Mönchengladbach (Stadt) Rheydt (Stadt)
Mühlheim/Ruhr (Stadt)	Mühlheim/Ruhr (Stadt)
Solingen (Stadt)	Solingen (Stadt)
Remscheid (Stadt)	Remscheid (Stadt)
Wuppertal (Stadt)	Wuppertal (Stadt)
Kleve	Kleve , Geldern
Mettmann	Düsseldorf – Mettmann
Neuss	Neuss (Stadt), Grevenbroich
Viersen	Viersen (Stadt), Kempen-Krefeld
Wesel	Rees, Moers, Dinslaken

Tabelle 4: Zuordnung der Altkreise zu den Neukreisen im Regierungsbezirk Düsseldorf

Regierungsbezirk Köln	
Neukreis	Altkreis
Aachen (Stadt)	Aachen (Stadt)
Bonn (Stadt)	Bonn (Stadt)
Köln (Stadt)	Köln (Stadt)
Leverkusen (Stadt) *	Leverkusen (Stadt)
Aachen (LK)	Aachen (LK), Monschau
Düren	Düren, Jülich
Erfthkreis	Bergheim, Köln (LK)

Regierungsbezirk Köln	
Neukreis	Altkreis
Euskirchen	Euskirchen, Schleiden
Heinsberg	Erkelenz, Selfkantkreis
Oberberg. Kreis*	Oberberg. Kreis
Rhein. Berg. Kreis*	Rhein. Berg. Kreis
Rhein-Sieg-Kreis	Bonn (LK), Siegkreis

Tabelle 5: Zuordnung der Altkreise zu den Neukreisen im Regierungsbezirk Köln. Die mit Stern (*) gekennzeichneten Verwaltungsbezirke sind aufgrund der Gebietsreform nicht kongruent

Regierungsbezirk Münster	
Neukreis	Altkreis
Bottrop (Stadt)	Bottrop (Stadt)
Gelsenkirchen (Stadt)	Gelsenkirchen (Stadt)
Münster (Stadt)	Münster (Stadt), Münster (LK)
Borken	Borken, Bochhold, Ahaus
Coesfeld*	Coesfeld, Lüdlingshausen
Recklinghausen	Recklinghausen (Stadt), Recklinghausen (LK); Castrop-Rauxel, Gladbeck
Steinfurt*	Steinfurt, Tecklenburg
Warendorf*	Warendorf, Beckum

Tabelle 6: Zuordnung der Altkreise zu den Neukreisen im Regierungsbezirk Münster. Die mit Stern (*) gekennzeichneten Verwaltungsbezirke sind aufgrund der Gebietsreform nicht kongruent

Regierungsbezirk Detmold	
Neukreis	Altkreis
Bielefeld (Stadt)	Bielefeld (Stadt), Bielefeld (LK)
Gütersloh	Halle, Wiedenbrück
Herford	Herford (Stadt), Herford (LK)

Regierungsbezirk Detmold	
Neukreis	Altkreis
Lippe	Detmold, Lemgo
Minden-Lübbecke	Minden, Lübbecke
Paderborn	Paderborn, Büren

Tabelle 7: Zuordnung der Altkreise zu den Neukreisen im Regierungsbezirk Detmold

Regierungsbezirk Arnsberg	
Neukreis	Altkreis
Bochum (Stadt)	Bochum (Stadt), Wattenscheid
Dortmund (Stadt)	Dortmund (Stadt), Lünen
Hagen (Stadt)	Hagen (Stadt)
Hamm (Stadt)*	Hamm (Stadt)
Herne (Stadt)	Herne (Stadt)
Ennepe-Ruhr-Kreis	Witten, Ennepe-Ruhr-Kreis
Hochsauerland-Kreis	Arnsberg, Meschede, Brilon
Märkischer Kreis	Altena, Lüdenscheid, Iserlohn (Stadt), Iserlohn (LK)
Olpe	Olpe
Siegen	Siegen (Stadt), Siegen (LK), Wittgenstein
Soest	Soest, Lippstadt
Unna*	Unna

Tabelle 8: Zuordnung der Altkreise zu den Neukreisen im Regierungsbezirk Arnsberg. Die mit Stern (*) gekennzeichneten Verwaltungsbezirke sind aufgrund der Gebietsreform nicht kongruent

Für die Parameter der Kategorien „Unterricht und Bildung“, „Industriedaten und ausgewählte Handwerksbetriebe von 1954“, „Bodennutzung“, „Viehwirtschaft“, „Wohndichte“ sowie den einzelnen Parameter „Kraftfahrzeuge/Bevölkerung“ vor 1966 wurden die Expositionsdaten der Neukreise anhand der Daten für die Altkreise erfasst und der MS-Mortalität der Neukreise gegenübergestellt. Für diese

Expositionsdaten ergibt sich daher von vorneherein nur eine Näherungslösung der Korrelation.

2.7. Statistische Verfahren

2.7.1. U-Test nach Mann-Whitney

Bei diesem Testverfahren handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test, der den Vergleich zwischen zwei unabhängigen Gruppen bei Vorliegen von diskreten oder kontinuierlichen Merkmalen erlaubt. Mit dem U-Test wird die Nullhypothese überprüft (82,83).

Verglichen wurden die altersadjustierten MS-Mortalitätsraten der einzelnen Landkreise (n=31) mit denen der Städte (n=23).

2.7.2. Korrelationsanalyse

In der Korrelationsanalyse verfolgt man das Ziel, die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen durch eine geeignete Maßzahl zu beschreiben. Diese Maßzahl bezeichnet man als Korrelationskoeffizient.

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse lässt sich stets nur nachweisen, ob ein formaler Zusammenhang, d.h. rein zahlenmäßiger Zusammenhang, zwischen zwei Merkmalen besteht. Ob dahinter ein sachlicher Zusammenhang steckt, ist damit nicht gesagt.

2.7.2.1. Rangkorrelation nach Spearman

Zunächst wurde eine Korrelationsanalyse der altersadjustierten MS-Mortalitätsraten gegenüber den Rohraten der MS-Mortalität durchgeführt. Dies gibt eine Aussage darüber, ob die Altersstruktur der einzelnen Kreise einen Einfluss auf die Rohmortalität hat. Liegt eine hohe Korrelation vor, deutet dies an, dass keine Beeinflussung durch die Altersstruktur vorliegt. Unabhängig von diesem Ergebnis wurde jedoch im Weiteren stets die altersadjustierten MS-Mortalitätsraten verwendet.

Im nächsten Schritt wurde jeweils die bivariate Korrelation zwischen der altersadjustierten Mortalitätsrate und den zahlreichen geoklimatischen und sozioökonomischen Merkmalen mit Hilfe des Spearman-Rangtests untersucht.

Entstammen zweidimensionale Stichproben (x und y) einer beliebigen, stetigen Verteilung, dann lässt sich die Abhängigkeit von y und x durch den Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman r_s beurteilen. Dieser ist im Gegensatz zum Pearson'schen Korrelationskoeffizienten, der eine Normalverteilung voraussetzt, verteilungsfrei. Der Test gestattet die Beantwortung der Frage, ob eine positive oder negative Korrelation vorliegt. Als signifikanter Wert wurde $p \leq 0,05$ definiert (zweiseitig).

Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient ist eine Zahl zwischen +1 und -1. Je näher der Korrelationskoeffizient bei 0 liegt, desto schwächer ist der lineare Zusammenhang (82).

2.7.2.2. Multivariate Analyse (multiple lineare Regression)

In der Regressionsanalyse verfolgt man das Ziel, die Beziehung zwischen metrischen Merkmalen durch eine mathematische Funktion $y = f(x)$ zu beschreiben. Das einfachste Modell ist das sogenannte lineare Regressionsmodell. Hierbei wird vorausgesetzt, dass eine Ziel- und eine Einflussvariable vorliegen, die beide quantitativen Charakter haben, dass die Funktion linear ist und der Fehlerterm der Normalverteilung entstammen muss.

Die multiple Regression ist die Erweiterung des einfachen linearen Regressionsmodells. Neben einer einzelnen quantitativen Zielvariablen (abhängige Variable) gehen mehrere unabhängige Einflussvariable (Prädiktoren) in das Modell ein. Hiermit ist es also möglich, insgesamt mehrere Einflussmöglichkeiten gleichzeitig zu berücksichtigen. Dieses Verfahren dient der Analyse von Datensätzen, die mehrere Merkmale umfassen und deren Beziehungen untereinander berücksichtigt werden.

Die Grundgleichung lautet $Y = \text{Konstante} + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_n X_n$.

$\beta_1 \dots \beta_n$ sind hierbei die Regressionskoeffizienten, die angeben, um ein wie Vielfaches die unabhängige Variable ($X_1 \dots X_n$) bei Zunahme um eine Einheit zunimmt.

Da die Daten in der hiesigen Studie nicht auf Normalverteilung geprüft wurden, wurden alle Variablen über den Rang sortiert und in diesem Fall der jeweilige Rang der MSaa und der einzelnen Einflussgrößen in die Regressionsgleichung eingegeben (59,84).

Eine multivariate Analyse wurde für alle bivariat signifikant ($p \leq 0,05$) oder grenzwertig signifikant ($0,05 \leq p \leq 0,1$) mit der altersadjustierten MS-Sterberate assoziierten Variablen durchgeführt.

Zur Minimierung des Einflusses von Multikollinearität, das heißt einer starken Interkorrelation zwischen den unabhängigen Variablen, wird die sogenannte schrittweise multiple Regression durchgeführt. Dabei werden für die verschiedenen unabhängigen Variablen mehrere Sequenzen von multiplen Regressionsmodellen nacheinander berechnet. Bei jedem Schritt kann eine Variable herein- bzw. herausgenommen werden. Begonnen wird zunächst im ersten Schritt mit einem einfachen Regressionsmodell für alle Variablen (abhängig und unabhängig). Als Kriterium für die Aufnahme oder Elimination einer unabhängigen Variablen dient der F-Wert des partiellen Korrelationskoeffizienten.

$$F = \frac{R^2(n-m-1)}{m(1-R^2)}$$

Formel 6: R : Bestimmtheitsmaß der Stichproblem; m: Zahl der unabhängigen Variablen; n: Stichprobenumfang

Entweder wird dabei der untere Schwellenwert des F-Wertes (5% Signifikanzniveau) oder der obere Schwellenwert für das Signifikanzniveau (Voreinstellung 0,05) verwendet, wobei zu beachten ist, dass beide Werte nicht eindeutig identisch sind. Im ersten Schritt erfolgt eine einfache Regression durch die Aufnahme der Variablen mit dem größten F-Wert, bzw. der höchsten Korrelation (negativ oder positiv) mit der abhängigen Variablen.

In den folgenden Schritten wird nun jeweils ein partieller F-Test mit der unabhängigen Variablen mit der höchsten partiellen Korrelation durchgeführt. Dies bedeutet, dass für jede aufgenommene Variable ein partieller F-Test erfolgt. Dieser prüft, ob eine der in den vorherigen Schritten aufgenommenen Variablen

auf Grund der aktuell aufgenommenen Variablen wieder entfernt werden muss. Diese Prozedur endet, wenn Variablen weder aufgenommen noch entfernt werden können.

Der Parameter „ R^2 “ oder „adjustiertes R^2 “ gibt den Anteil der Gesamtvariabilität der abhängigen Variablen an, die durch das Modell erklärt wird. Das adjustierte R^2 berücksichtigt die jeweilige Zufallsprädiktion in der Bevölkerung (im Gegensatz zur Stichprobe) und ist als Angabe vorzuziehen. Er liefert nur einen Anhalt für die Gesamtgüte des Modells, sagt hingegen nichts über den Vorhersagewert der einzelnen Prädiktoren aus (84).

Die sogenannte *Vorwärtsselektion* („*stepwise forward selection method*“) ist eine vereinfachte Version der schrittweisen Regression ohne den Test auf Ausschluss von Variablen. Die Prozedur stoppt dann, wenn keine Variable mehr aufgenommen werden kann. Dies geschieht entweder, weil keine der unabhängigen Variablen mehr den kritischen F-Wert überschreitet oder weil alle Variablen bereits aufgenommen wurden.

Die sogenannte *Rückwärtselimination* („*stepwise backward elimination method*“) ist das Gegenteil der Vorwärtsselektion. Sie beginnt zunächst mit allen Variablen und prüft dann, ob ein Ausschluss weiterer Variablen noch signifikant zur Reduktion der erklärten Varianz beiträgt.

Ist der kleinste F-Wert der unabhängigen Variablen kleiner als der vorgegebene F-Wert, so wird die Variable aus dem Modell entfernt.

Im nächsten Schritt werden wiederum die F-Werte für die noch verbleibenden unabhängigen Variablen ($m-1$) berechnet. Die Variable mit dem kleinsten F-Wert, der kleiner ist als der vorgegebene F-Wert, entfällt erneut.

Diese Prozedur ist dann beendet, wenn entweder alle F-Werte der verbleibenden Variablen nicht den kritischen F-Wert unterschreiten oder alle Variablen entfernt wurden (85,86).

Eine wichtige Größe bei der Durchführung der multiplen Regressionsanalyse ist der sog. Beta-Wert. Es handelt sich dabei um einen standardisierten Regressionskoeffizienten, der sich nach folgender Formel berechnet:

$$BETA = b \cdot \frac{\sigma(X)}{\sigma(Y)}$$

Formel 7: Y: abhängige Variable X: unabhängige Variable b: Regressionskoeffizient, σ : Standardabweichung

Durch die durchgeführte Standardisierung der Regressionskoeffizienten werden diese, unabhängig von den Maßeinheiten, miteinander vergleichbar.

In dieser Arbeit wurden die aus der Spearman-Analyse hervorgegangenen signifikanten und grenzwertig signifikanten Variablen in der *Rückwärtselimination* bewertet. Die multivariate Analyse wurde nur für alle Kreise durchgeführt, nicht aber für Stadt- und Landkreise getrennt, da sich hierbei zu viele Variablen in der bivariaten Analyse signifikant gezeigt hatten und das geforderte Verhältnis für das Verhältnis der zu korrelierenden Variablen von 1:10 deutlich überschritten wurde (84). Eine Berücksichtigung multipler Vergleiche wurde in Übereinstimmung mit K. Rothman (87) nicht durchgeführt.

Für alle Berechnungen wurde das Programmpaket „Statistica for Windows“ (88) benutzt.

3. Ergebnisse

3.1. Rohmortalität für Nordrhein-Westfalen für den Gesamtzeitraum und die Unterperioden

Die Rohmortalität für beide Geschlechter im Beobachtungszeitraum von 1975-93 in Nordrhein-Westfalen beträgt 1,27/100000 Einwohner [95%- Konfidenzintervall: 1,23 - 1,31/1000000 Einwohnern; (58)]. Die Rohmortalitätsrate getrennt nach Geschlechtern im Zeitraum 1975 - 93 beträgt für Frauen 1,45/100000 Einwohnern, für Männer 1,07/100000 Einwohnern (Ratio Frauen/Männer: 1,17). In der folgenden Tabelle werden die Rohmortalitäten für die verschiedenen Unterperioden für das ganze Land jeweils für beide Geschlechter, sowie für Männer und Frauen getrennt angegeben. Es zeigt sich sowohl bei beiden Geschlechtern als auch bei Männer und Frauen getrennt ein tendenzieller Abfall der Rohmortalitätsraten.

Zeitperioden	Rohmortalität		
	insgesamt	Frauen	Männer
1975 - 1979	1,34	1,66	1,24
1980 - 1984	1,32	1,56	1,06
1985 - 1989	1,08	1,19	0,95
1990 - 1993	1,19	1,37	1,00
1975 - 1993	1,27	1,45	1,07
Chi ² - Trend	72,18	67,84	41,33
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Tabelle 9: Rohmortalitäten für die einzelnen Zeitperioden und den Gesamtzeitraum in Nordrhein-Westfalen für beide Geschlechter und nach Geschlechtern getrennt, sowie Chi² -Trend, und p-Wert

3.2. Fallzahlen und Rohmortalitäten der jeweiligen Kreise im Zeitraum 1975 - 1993

In Tabelle 10 sind die Fallzahlen und die Rohmortalitäten (Anzahl der Verstorbenen/100000) für die einzelnen Verwaltungseinheiten im Zeitraum von 1975 - 1993 dargestellt. Die hier dargestellten Daten wurden nicht nach Geschlecht getrennt berechnet.

Die jeweils 5 **höchsten** Rohmortalitätsraten weisen bei den Stadtkreisen **Solingen** (1,6), **Bochum** (1,59), **Krefeld** (1,58), **Wuppertal** (1,53) und **Mönchengladbach** (1,53) auf. Bei den Landkreisen sind dies **Viersen** (1,8), **Märkischer Kreis** (1,77), **Recklinghausen** (1,62), **Höxter** (1,61) und der **Ennepe-Ruhr-Kreis** (1,59).

Unter den Stadtkreisen haben **Bottrop** (0,83), **Münster** (0,93), **Dortmund** (0,99), **Leverkusen** (1,02) und **Bonn** (1,06) die 5 **niedrigsten** Rohmortalitäten. Bei den Landkreisen sind dies **Borken** (0,89), **Neuss** (0,9), **Siegen-Wittgenstein** (0,94), **Heinsberg** (0,97) und **Gütersloh** (0,97) (alle Angaben jeweils pro 100000 Einwohner).

Verwaltungseinheit	Fallzahlen	Rohmortalitäten
Düsseldorf	158	1,42
Duisburg	146	1,41
Essen	172	1,42
Krefeld	69	1,58
Mönchengladbach	75	1,53
Mühlheim	46	1,35
Oberhausen	58	1,35
Remscheid	27	1,13
Solingen	50	1,60
Wuppertal	112	1,53
Aachen	52	1,13
Bonn	58	1,06
Köln	194	1,07
Leverkusen	31	1,02

Verwaltungseinheit	Fallzahlen	Rohmortalitäten
Bottrop	19	0,83
Gelsenkirchen	83	1,47
Münster	47	0,93
Bielefeld	78	1,31
Bochum	120	1,59
Dortmund	113	0,99
Hagen	58	1,42
Hamm	38	1,16
Herne	48	1,40
Kleve	60	1,20
Mettmann	104	1,13
Neuss	71	0,90
Viersen	91	1,80
Wesel	93	1,15
Kreis Aachen	57	1,04
Düren	69	1,52
Erftkreis	87	1,14
Euskirchen	41	1,33
Heinsberg	40	0,97
Oberbergischer Kreis	55	1,15
Rheinisch-Bergischer Kreis	53	1,11
Rhein-Sieg-Kreis	96	1,06
Borken	52	0,89
Coesfeld	36	1,07
Recklinghausen	194	1,62
Steinfurt	86	1,18
Warendorf	55	1,16
Gütersloh	54	0,97
Herford	59	1,33
Höxter	44	1,61

Verwaltungseinheit	Fallzahlen	Rohmortalitäten
Lippe	63	1,01
Minden-Lübbecke	77	1,40
Paderborn	69	1,55
Ennepe-Ruhr-Kreis	104	1,59
Hochsauerland-Kreis	61	1,20
Märkischer Kreis	144	1,77
Olpe	32	1,34
Siegen Wittgenstein	51	0,94
Soest	69	1,34
Unna	85	1,34
Nordrhein-Westfalen	4104	1,27

Tabelle 10: Fallzahlen und durchschnittliche jährliche Rohmortalität (pro 100000 Einwohner) 1975 - 1993 der Verwaltungseinheiten. Die fünf höchsten und fünf niedrigsten für jeweils Stadt- und Landkreise wurden hervorgehoben (fett gedruckt)

3.3. Altersadjustierte Mortalitätsraten der einzelnen Verwaltungseinheiten

In Tabelle 11 sind die korrigierten Fallzahlen, die altersadjustierten Mortalitätsraten sowie die approximativen Chi-Quadrat-Werte der einzelnen Verwaltungseinheiten im Zeitraum 1975 - 93 dargestellt.

Die **höchsten** altersadjustierten Mortalitätsraten zeigen sich in den Stadtkreisen **Solingen** (1,59), **Krefeld** (1,53), **Bochum** (1,50), **Mönchengladbach** (1,50), und **Remscheid** (1,48), sowie in den Landkreisen **Viersen** (1,81), **Paderborn** (1,78), **Märkischer Kreis** (1,73), **Höxter** (1,67), und **Recklinghausen** (1,60).

Die jeweils 5 **niedrigsten** altersadjustierten Mortalitätsraten zeigen sich in den Stadtkreisen **Bottrop** (0,81), **Dortmund** (0,94), **Leverkusen** (1,02), **Bonn** (1,04), und **Köln** (1,07), sowie in den Landkreisen **Neuss** (0,97), **Lippe** (1,00), **Siegen-Wittgenstein** (1,02), **Heinsberg** (1,03) und **Borken** (1,05).

Verwaltungseinheit	korr. Fallzahl	altersadjustierte Mortalitätsrate	Approx. X ² - Wert
Düsseldorf	146	1,31	0,19
Duisburg	140	1,35	0,62
Essen	154	1,27	0,003
Krefeld	67	1,53	2,38
Mönchengladbach	74	1,50	2,16
Mühlheim	42	1,23	0,03
Oberhausen	56	1,30	0,04
Remscheid	35	1,48	0,87
Solingen	50	1,59	2,53
Wuppertal	104	1,42	1,33
Aachen	55	1,20	0,17
Bonn	57	1,04	2,17
Köln	194	1,07	5,82 (-) S
Leverkusen	31	1,02	1,46
Bottrop	19	0,81	3,70
Gelsenkirchen	77	1,35	0,34
Münster	54	1,08	1,41
Bielefeld	75	1,26	0,003
Bochum	113	1,50	3,37 GS
Dortmund	107	0,94	9,54 (-) S
Hagen	54	1,32	0,09
Hamm	39	1,18	0,21
Herne	46	1,34	0,14
Kleve	63	1,26	0,002
Mettmann	106	1,15	0,97
Neuss	76	0,97	5,27 (-) S

Verwaltungseinheit	korr. Fallzahl	altersadjustierte Mortalitätsrate	Approx. X ² - Wert
Viersen	91	1,81	11,63 (+) S
Wesel	95	1,18	0,47
Kreis Aachen	62	1,12	0,97
Düren	73	1,59	3,85 (+) S
Erftkreis	93	1,22	0,14
Euskirchen	42	1,36	0,19
Heinsberg	42	1,03	1,87
Oberbergischer Kreis	56	1,17	0,38
Rheinisch-Bergischer Kreis	53	1,12	0,84
Rhein-Sieg-Kreis	101	1,12	1,63
Borken	61	1,05	2,17
Coesfeld	41	1,23	0,04
Recklinghausen	191	1,60	10,21 (+) S
Steinfurt	97	1,34	0,29
Warendorf	60	1,27	0,00
Gütersloh	58	1,05	2,10
Herford	56	1,26	0,004
Höxter	46	1,67	3,50 (+) S
Lippe	62	1,00	3,60 (-) GS
Minden-Lübbecke	75	1,36	0,40
Paderborn	79	1,78	9,09 (+) S
Ennepe-Ruhr-Kreis	99	1,52	3,21 (+) GS
Hochsauerland-Kreis	62	1,22	0,07
Märkischer Kreis	141	1,73	0,37
Olpe	34	1,44	0,57
Siegen Wittgenstein	55	1,02	2,67

Verwaltungseinheit	korr. Fallzahl	altersadjustierte Mortalitätsrate	Approx. X ² - Wert
Soest	72	1,40	0,74
Unna	87	1,17	0,56

Tabelle 11: korrigierte Fallzahlen, durchschnittliche jährliche alteradjustierte Mortalitätsraten 1975 - 93 und Chi-Quadrat-Werte der einzelnen Verwaltungseinheiten. Die jeweils fünf höchsten und niedrigsten altersadjustierten Mortalitätsraten für Stadt- und Landkreise wurden hervorgehoben (fett gedruckt), die signifikant erhöhten (+) oder erniedrigten (-) approx. Chi-Quadrat-Werte wurden ebenfalls hervorgehoben. S=signifikant; GS=grenzwertig signifikant

Abbildung 1: altersadjustierte Mortalitätsraten für die einzelnen Verwaltungseinheiten. MSaa: altersadjustierte Mortalitätsraten.

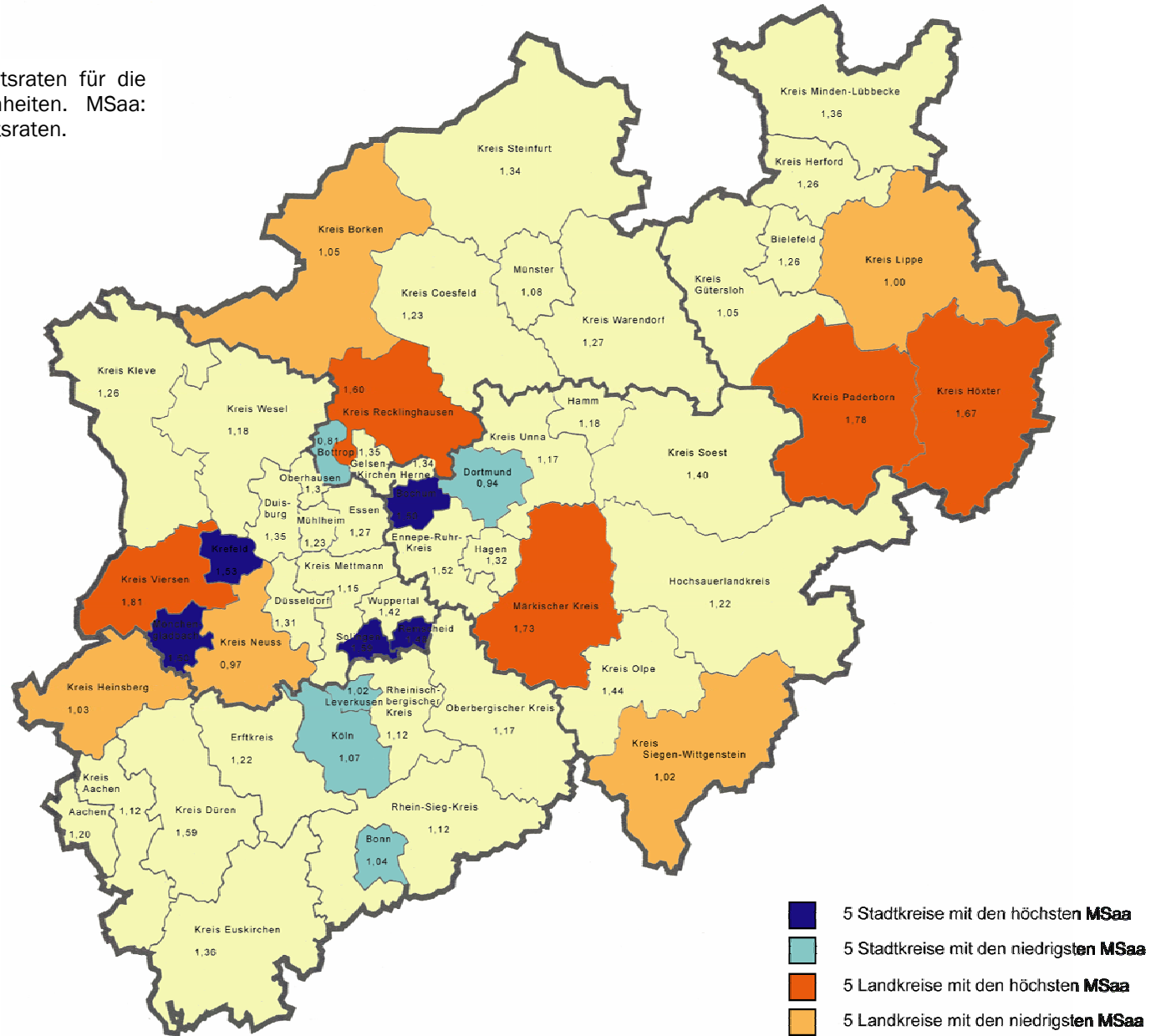
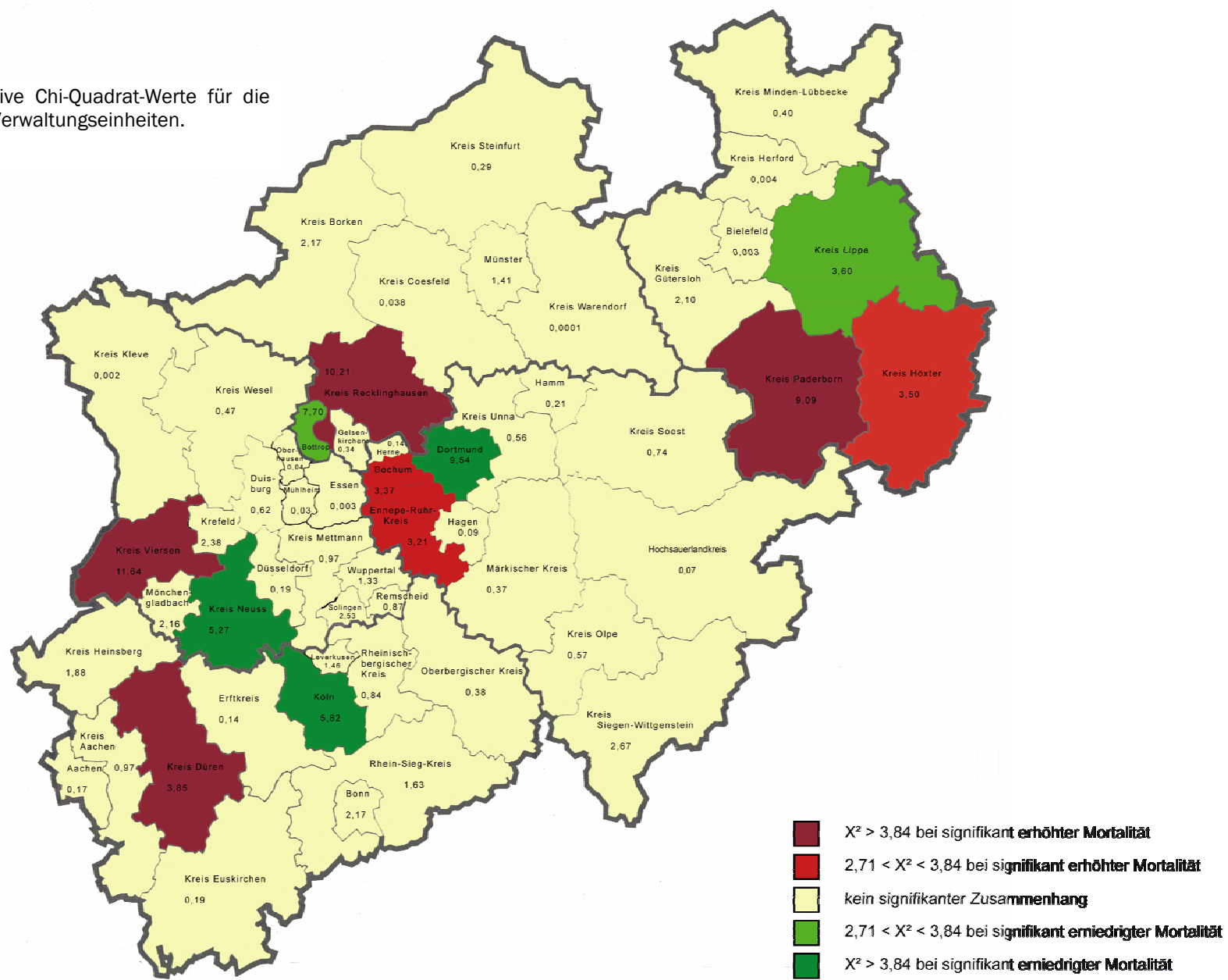


Abbildung 2: approximative Chi-Quadrat-Werte für die einzelnen Verwaltungseinheiten.



3.4. Altersadjustierte Mortalität in Stadt- und Landkreisen

Der durchgeführte U-Test ergab keinen Unterschied der altersadjustierten MS-Mortalitätsraten zwischen den Stadt- und den Landkreisen (U=356; nicht signifikant).

3.5. Korrelation zwischen Rohmortalitäten und altersadjustierten Mortalitätsraten

Die in Tabelle 10 angegebenen Rohmortalitätsraten für die einzelnen Kreise wurden mit den altersadjustierten Mortalitätsraten (Tabelle 11) der Kreise nach Spearman korreliert. Es zeigte sich insgesamt eine hohe Korrelation (Spearman $r:0,918$; $p < 0,0001$).

3.6. Bivariate Korrelationen für alle Kreise

3.6.1. Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung

Eine Übersicht über die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Parameter aus der Kategorie „Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung“ für alle Kreise zeigt die Tabelle 12. Hierbei erwies sich lediglich die Variable „Fortzüge/Bevölkerung“ als signifikant negativ korreliert; alle anderen Variablen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Fortzüge/Bevölkerung	50	-0,28	0,04
Bevölkerung/Verwaltungseinheit	49	-0,05	n.s.
Ausländeranteil	54	-0,04	n.s.
Wohndichte	54	-0,03	n.s.

Tabelle 12: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung“ für alle Kreise (N= 54). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.6.2. Gesundheitswesen

Die Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman (alle Kreise) für die Variablen aus der Kategorie „Gesundheitswesen“. Eine statistische Signifikanz wurde für die Variable „Sonderbetten/Bevölkerung“ errechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Ärzte insgesamt/Bevölkerung	54	0,16	n.s.
Ärzte in Praxen/Bevölkerung	54	-0,04	n.s.
Fachärzte/Bevölkerung	54	0,08	n.s.
Krankenhausbetten/Bevölkerung	54	0,21	n.s.
Sonderbetten/Bevölkerung	54	0,27	0,048
Nervenärzte/Bevölkerung	54	0,02	n.s.
Neurologen/Bevölkerung	54	-0,04	n.s.
Plätze in Altenhilfeeinrichtungen/Bevölkerung	54	0,10	n.s.
Plätze in der Altenpflege/Bevölkerung	54	0,18	n.s.

Tabelle 13: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Gesundheitswesen“ für alle Kreise (N=54). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.6.3. Unterricht und Bildung

Eine Übersicht über die statistisch signifikanten bzw. nicht signifikanten Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Unterricht und Bildung“ (alle Kreise) zeigt die Tabelle 14. Als grenzwertig signifikant negativ wurde lediglich die Variable „Realschulen/Bevölkerung“ errechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Volksschulen/Bevölkerung	54	-0,07	n.s.
Volksschüler/Bevölkerung	54	-0,12	n.s.
Realschulen/Bevölkerung	54	-0,23	0,09
Realschüler/Bevölkerung	54	-0,22	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gymnasien/Bevölkerung	54	0,07	n.s.
Gymnasiasten/Bevölkerung	54	0,04	n.s.
Hilfsschulen/Bevölkerung	54	0,02	n.s.
Hilfsschüler/Bevölkerung	54	-0,08	n.s.
Sonderschulen/Bevölkerung	54	0,17	n.s.
Sonderschüler/Bevölkerung	54	0,16	n.s.

Tabelle 14: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Unterricht und Bildung“ für alle Kreise (N=54). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.6.4. Industrieparameter und ausgesucht Handwerksbetriebe 1954

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der bivariaten Analysen nach Spearman der Kategorie „Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe aus dem Jahr 1954“ für alle Kreise aufgeführt. Es zeigte sich hier bei keiner der untersuchten Variablen eine signifikante Assoziation mit der MS Mortalitätsrate

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gesamtindustrie/Bevölkerung	53	0,09	n.s.
Metallindustrie/Bevölkerung	53	0,14	n.s.
Keramikindustrie/Bevölkerung	53	-0,18	n.s.
Holz- und Papierindustrie/Bevölkerung	53	0,07	n.s.
Holzindustrie/Bevölkerung	53	-0,11	n.s.
Papierindustrie/Bevölkerung	53	0,10	n.s.
Bekleidungsindustrie/Bevölkerung	53	-0,05	n.s.
Nahrungsmittelindustrie/Bevölkerung	53	0,02	n.s.
Brauereien/Bevölkerung	53	-0,03	n.s.
Bergbauwesen/Bevölkerung	53	-0,03	n.s.
Elektroindustrie/Bevölkerung	53	-0,04	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Chemieindustrie/Bevölkerung	53	-0,01	n.s.
Fleischereien/Bevölkerung	53	-0,03	n.s.

Tabelle 15: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe“ für alle Kreise (N=54). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.6.5. Industriedaten 1976

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Industrieparameter aus dem Jahr 1976“ für alle Kreise werden in Tabelle 16 gezeigt. Als grenzwertig signifikant wurden die Variablen „Beschäftigte in der papiererzeugenden- und verarbeitenden Industrie/Bevölkerung“ sowie „Beschäftigte in der papiererzeugenden Industrie/Bevölkerung“ errechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gesamtindustrie/Bevölkerung	54	0,17	n.s.
Metallindustrie/Bevölkerung	54	0,22	n.s.
Elektrotechnische Industrie/Bevölkerung	54	0,03	n.s.
Chemie-/Kunststoffindustrie/Bevölkerung	54	-0,05	n.s.
Holzindustrie/Bevölkerung	54	0,13	n.s.
Papiererzeugende und -verarbeitende Industrie/Bevölkerung	54	0,26	0,06
Papiererzeugende Industrie/Bevölkerung	54	0,23	0,09
Druckindustrie/Bevölkerung	54	0,04	n.s.
Bergbauwesen/Bevölkerung	54	-0,09	n.s.
Textilindustrie/Bevölkerung	54	0,03	n.s.
Chemieindustrie/Bevölkerung	54	-0,07	n.s.
Kunststoffindustrie	54	0,04	n.s.

Tabelle 16: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Industrieparameter 1976“ für alle Kreise (N=54), N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.6.6. Bodennutzung

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der Analyse nach Spearman für die Kategorie „Bodennutzung“ für alle Kreise dargestellt. Keine der untersuchten Variablen zeigte eine signifikante oder grenzwertig signifikante Korrelation mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Roggen/Ackerfläche	53	-0,09	n.s.
Weizen/Ackerfläche	53	-0,07	n.s.
Gerste/Ackerfläche	53	-0,002	n.s.
Hafer/Ackerfläche	53	-0,03	n.s.
Roggen/Landwirtschaftsfläche	53	-0,12	n.s.
Weizen/Landwirtschaftsfläche	53	0,01	n.s.
Gerste/Landwirtschaftsfläche	53	0,06	n.s.
Hafer/Landwirtschaftsfläche	53	-0,03	n.s.
Wiese/Wirtschaftsfläche	53	-0,02	n.s.
Wald/Wirtschaftsfläche	53	0,002	n.s.
Wald/Einwohner	53	-0,08	n.s.
Gewässer/Wirtschaftsfläche	53	0,01	n.s.
Moore/Wirtschaftsfläche	53	-0,07	n.s.
Haus- und Kleingärten/Wirtschaftsfläche	53	0,11	n.s.
Obstanlagen/Wirtschaftsfläche	53	0,001	n.s.
Haus- und Kleingärten/Landwirtschaftsfläche	53	0,09	n.s.
Obstanlagen/Landwirtschaftsfläche	53	-0,004	n.s.
Laubholz/Nadelholz (a)	54	0,04	n.s.
Laubholz/Nadelholz (b)	54	0,15	n.s.

Tabelle 17: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Bodennutzung“ für alle Kreise (N=54). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten. a: alle Hölzer, b: nur ausgewählte Hölzer (siehe Seite 17)

3.6.7. Viehwirtschaft

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Viehwirtschaft“ für alle Kreise dargestellt. Keine der untersuchten Variablen zeigte eine signifikante oder grenzwertig signifikante Korrelation mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Pferde/Bevölkerung	54	-0,001	n.s.
Rinder/Bevölkerung	54	0,03	n.s.
Schweine/Bevölkerung	54	-0,02	n.s.
Schafe/Bevölkerung	54	-0,04	n.s.
Ziegen/Bevölkerung	54	-0,04	n.s.
Geflügel/Bevölkerung	54	-0,06	n.s.

Tabelle 18: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Viehwirtschaft“ für alle Kreise (N=54). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.6.8. Krebsmortalität

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Krebsmortalität“ für alle Kreise sind in Tabelle 19 dargestellt. Als signifikant wurde die Variable „Kolonkarzinome“ bei Frauen errechnet. Grenzwertig signifikant war die Variable „Blasenkarzinome“ bei Männern.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gesamt malignome Männer	54	0,17	n.s.
Gesamt malignome Frauen	54	-0,07	n.s.
Hirntumore Männer	54	-0,09	n.s.
Hirntumore Frauen	54	-0,004	n.s.
Magenkarzinome Männer	54	0,03	n.s.
Magenkarzinome Frauen	54	-0,02	n.s.
Kolonkarzinome Männer	54	0,16	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Kolonkarzinome Frauen	54	0,33	0,02
Rektumkarzinome Männer	54	-0,21	n.s.
Rektumkarzinome Frauen	54	-0,14	n.s.
Lungenkarzinome Männer	54	0,15	n.s.
Lungenkarzinome Frauen	54	0,11	n.s.
Brustkarzinome Frauen	54	-0,10	n.s.
Zervixkarzinome Frauen	54	-0,15	n.s.
Prostatakarzinome Männer	54	0,10	n.s.
Blasenkarzinome Männer	54	0,26	0,06
Blasenkarzinome Frauen	54	-0,05	n.s.
Nierenkarzinome Männer	54	-0,04	n.s.
Nierenkarzinome Frauen	54	0,14	n.s.
Schilddrüsenkarzinome Männer	54	0,01	n.s.
Schilddrüsenkarzinome Frauen	54	-0,22	n.s.
Hodgkin-Lymphome Männer	54	0,17	n.s.
Hodgkin-Lymphome Frauen	54	-0,04	n.s.
Non Hodgkin-Lymphome Männer	54	-0,05	n.s.
Non Hodgkin-Lymphome Frauen	54	-0,07	n.s.
Leukämien Männer	54	-0,01	n.s.
Leukämien Frauen	54	-0,11	n.s.

Tabelle 19: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Krebsmortalität“ für alle Kreise (N=54). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.6.9. Umwelt und Verkehr

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Umwelt und Verkehr“ für alle Kreise sind in Tabelle 20 dargestellt. Lediglich die Variable „Kraftfahrzeuge/Bevölkerung“ wurde als grenzwertig signifikant negativ mit der MS-Mortalitätsrate korreliert berechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Wasseranschlüsse/Bevölkerung	54	-0,24	n.s.
Kanalanschlüsse/Bevölkerung	54	0,02	n.s.
Kläranlagenanschlüsse/Bevölkerung	54	0,03	n.s.
Kraftfahrzeuge/Bevölkerung	53	-0,24	0,08
Mülllieferung/Bevölkerung	54	0,04	n.s.
Müllverbrennungen/Bevölkerung	54	0,13	n.s.

Tabelle 20: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Umwelt und Verkehr“ für alle Kreise (N=54). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.6.10. Luftqualität

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der bivariaten Analyseergebnisse nach Spearman für die Kategorie „Luftqualität“ für alle Kreise aufgeführt. Als signifikant mit der MS-Mortalitätsrate korreliert wurden die Variablen „Nickelverbindungen im Schwebstaub 1989“ und „Ozon in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft 1992“ berechnet. Grenzwertig signifikant waren die Variablen „Benzolimmission 1989“ und „Trichlorethan-immission 1989“.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Schwebstaub (1992)	29	0,07	n.s.
Stickstoffdioxid (1992)	29	-0,09	n.s.
Schwefeldioxid (1992)	29	0,20	n.s.
Ozon (1992)	26	0,38	0,05
SO ₂ (1956-1984)	54	-0,02	n.s.
PAH (1956-1984)	29	0,25	n.s.
Benzol-Immission (1989)	8	0,65	0,08
Toluol-Immission (1989)	8	0,51	n.s.
Xylol-Immission (1989)	8	0,6	n.s.
Trichlormethan-Immission (1989)	8	0,50	n.s.
Trichlorethan-Immission (1989)	8	0,62	0,10

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Tetrachlormethan-Immission (1989)	8	-0,26	n.s.
Tetrachlorethen-Immission (1989)	8	0,57	n.s.
Bleiverbindungen im Schwebstaub (1989)	23	-0,03	n.s.
Cadmiumverbindungen im Schwebstaub (1989)	23	-0,04	n.s.
Nickelverbindungen im Schwebstaub (1989)	23	0,47	0,03
Chromverbindungen im Schwebstaub (1989)	23	0,33	n.s.
Kupferverbindungen im Schwebstaub (1989)	23	0,09	n.s.
Eisenverbindungen im Schwebstaub (1989)	23	-0,02	n.s.
Arsenverbindungen im Schwebstaub (1989)	23	0,19	n.s.
Berylliumverbindungen im Schwebstaub (1989)	23	0,19	n.s.
SO ₂ Immission I ₁ (1964/65)	34	-0,02	n.s.
SO ₂ Immission I ₂ (1964/65)	34	0,01	n.s.
SO ₂ Immission I ₁ (1966/67)	34	0,06	n.s.
SO ₂ Immission I ₂ (1966/67)	34	0,01	n.s.
Staub Immission I ₁ (1966/67)	38	-0,05	n.s.
Staub Immission I ₂ (1966/67)	38	-0,07	n.s.
Staub Immission (1963-72)	30	0,05	n.s.

Tabelle 21: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Luftqualität“ für alle Kreise. N: Anzahl der auswertbaren Verwaltungseinheiten

3.7. Multivariate Analyseergebnisse für alle Kreise (n = 54)

3.7.1. Multiple lineare Regression ohne Luftqualitätsparameter

Die signifikanten und grenzwertig signifikanten Ergebnisse der zuvor nach Spearman durchgeführten Analyse aller Kategorien wurden in eine multiple Regression eingeführt. Auf eine multivariate Analyse der in der bivariaten Analyse

signifikanten bzw. grenzwertig signifikanten Variablen „Benzolimmission 1989“ und „Trichlorethanimmission 1989“ wurde aufgrund der für dieses statistische Verfahren zu geringen Stichprobenanzahl ($N = 8$) verzichtet.

Zur Berechnung wurde die „Stepwise backward“-Methode angewandt, zunächst ohne Einbeziehung der Umweltparameter. Bei diesen Analysen zeigte sich keiner der Parameter als signifikant.

Ergänzend wurde noch eine multivariate Analyse nach der „Stepwise forward“-Methode durchgeführt. Hierbei zeigten sich, ebenfalls ohne Einbeziehung der Luftqualitätsparameter, die Variable „Sonderbetten/Bevölkerung“ und „Beschäftigte in der papiererzeugenden Industrie/Bevölkerung 1976“ als grenzwertig signifikant.

Variable	N	Beta	Standardfehler von Beta	p-Wert
Kolonkarzinom Frauen	54	0,21	0,13	n.s.
Kraftfahrzeuge/Bevölkerung	54	0,14	0,14	n.s.
Sonderbetten/Bevölkerung	54	0,23	0,12	0,07
Realschulen/Bevölkerung	54	0,12	0,14	n.s.
Papiererzeugende Industrie	54	0,24	0,13	0,07
Fortzüge/Bevölkerung	54	0,17	0,14	n.s.
Blasenkarzinom Männer	54	0,15	0,14	n.s.

Tabelle 22: multivariater Bezug zwischen altersadjustierter Mortalitätsrate und exogenen Variablen ohne Einbeziehung der Luftqualitätsparameter für alle Verwaltungseinheiten von Nordrhein-Westfalen („Stepwise-forward“-Methode); $N=54$, adjustiertes $R^2:0,23$, $p \leq 0,01$

3.7.2. Multiple lineare Regression mit Luftqualitätsparametern

Zur Berechnung wurde wiederum die „Stepwise backward“- Methode angewandt, diesmal unter Einbezug der signifikanten Umweltparameter. Auch hier ließ sich keiner der untersuchten Parameter als signifikant oder grenzwertig signifikant berechnen.

Ergänzend wurde auch hier eine Analyse nach der „Stepwise forward“- Methode durchgeführt. Als signifikant wurde die Variable „Ozon in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft 1992“ errechnet. Grenzwertig signifikant waren die Variablen „Blasenkarzinome bei Männern“ und „Kolonkarzinome bei Frauen“.

Variable	N	Beta	Standardfehler von Beta	p-Wert
Blasenkarzinom Männer	18	0,37	0,18	0,06
Ozon	18	0,57	0,18	0,007
Kolonkarzinom Frauen	18	0,35	0,18	0,07
Nickel	18	0,30	0,19	n.s.

Tabelle 23: multivariater Bezug zwischen altersstandardisierter Mortalitätsrate und exogenen Variablen unter Einbeziehung der Luftqualitätsparameter für alle Verwaltungseinheiten von Nordrhein-Westfalen („Stepwise-forward“-Methode); N=18, $R^2:0,50$, $p \leq 0,01$

3.8. Bivariate Korrelation für die Stadtkreise

3.8.1. Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung

Eine Übersicht über die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Parameter aus der Kategorie „Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung“ für die Stadtkreise zeigt die Tabelle 24. Hierbei erwies sich die Variable „Fortzüge/Bevölkerung“ grenzwertig signifikant negativ mit der MS-Mortalitätsrate korreliert. Eine Korrelation zur Bevölkerungsdichte, Wohndichte und dem Ausländeranteil bestand nicht.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Fortzüge/Bevölkerung	23	-0,36	0,09
Bevölkerung/Verwaltungseinheit	23	-0,02	n.s.
Wohndichte	22	0,07	n.s.
Ausländeranteil	23	0,20	n.s.

Tabelle 24: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung“ für die Stadtkreise (N=23). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.8.2. Gesundheitswesen

Die Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Variablen aus der Kategorie „Gesundheitswesen“ nur für die Stadtkreise. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation mit der MS- Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Ärzte insgesamt/Bevölkerung	23	-0,17	n.s.
Ärzte in Praxen/Bevölkerung	23	-0,21	n.s.
Fachärzte/Bevölkerung	23	-0,17	n.s.
Krankenhausbetten/Bevölkerung	23	-0,12	n.s.
Sonderbetten/Bevölkerung	23	-0,06	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Nervenärzte/Bevölkerung	23	-0,17	n.s.
Neurologen/Bevölkerung	23	0,05	n.s.
Plätze in Altenhilfseinrichtungen/Bevölkerung	23	0,21	n.s.
Plätze in der Altenpflege/Bevölkerung	23	0,27	n.s.

Tabelle 25: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Gesundheitswesen“ für die Stadtkreise (N=23). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.8.3. Unterricht und Bildung

Eine Übersicht über die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für den Bereich „Unterricht und Bildung“ nur für die Stadtkreise zeigt die Tabelle 26.

Als signifikant invers mit der MS-Mortalität korreliert wurden die Variablen „Realschulen/Bevölkerung“ und „Realschüler/Bevölkerung“ errechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Volksschulen/Bevölkerung	23	0,03	n.s.
Volksschüler/Bevölkerung	23	-0,18	n.s.
Realschulen/Bevölkerung	23	-0,54	0,01
Realschüler/Bevölkerung	23	-0,63	0,001
Gymnasien/Bevölkerung	23	-0,22	n.s.
Gymnasiasten/Bevölkerung	23	-0,32	n.s.
Hilfsschulen/Bevölkerung	23	0,10	n.s.
Hilfsschüler/Bevölkerung	23	-0,002	n.s.
Sonderschulen/Bevölkerung	23	-0,14	n.s.
Sonderschüler/Bevölkerung	23	-0,16	n.s.

Tabelle 26: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Unterricht und Bildung“ für die Stadtkreise (N=23). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.8.4. Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe 1954

In Tabelle 27 sind die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman der Kategorie „Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe aus dem Jahr 1954“ nur für die Stadtkreise aufgeführt. Bei der Mehrzahl der Variablen finden sich statt der üblichen 23 Stadtkreise nur 22 Verwaltungseinheiten. Dies liegt daran, dass diese Parameter vor der Gebietsreform 1966 erhoben wurden. Zu dieser Zeit war der spätere Stadtkreis Leverkusen noch dem Rheinisch-Bergischen Kreis zugerechnet.

Signifikant korreliert mit der MS- Mortalitätsrate waren die Variablen „Beschäftigte in der Gesamtindustrie/Bevölkerung“ und „Beschäftigte in der Metallindustrie/Bevölkerung“

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gesamtindustrie/Bevölkerung	22	0,46	0,03
Metallindustrie/Bevölkerung	22	0,50	0,02
Keramikindustrie/Bevölkerung	22	-0,29	n.s.
Holz- und Papierindustrie/Bevölkerung	22	0,03	n.s.
Holzindustrie/Bevölkerung	22	-0,28	n.s.
Papierindustrie/Bevölkerung	22	0,13	n.s.
Bekleidungsindustrie/Bevölkerung	22	0,30	n.s.
Nahrungsmittelindustrie/Bevölkerung	22	-0,20	n.s.
Brauereien/Bevölkerung	22	0,10	n.s.
Bergbauwesen/Bevölkerungen	22	-0,05	n.s.
Elektroindustrie/Bevölkerung	22	0,10	n.s.
Chemieindustrie/Bevölkerung	22	0,14	n.s.
Fleischereien/Bevölkerung	23	0,15	n.s.

Tabelle 27: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe 1954“ für die Stadtkreise (N=22). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.8.5. Industrieparameter 1976

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Industrieparameter aus dem Jahr 1976“ nur für die Stadtkreise werden in Tabelle 28 gezeigt. Als signifikant wurden die Variablen „Beschäftigte in der Gesamtindustrie/Bevölkerung“, „Beschäftigte in der Metallindustrie/Bevölkerung“, „Beschäftigte in der papiererzeugenden Industrie/Bevölkerung“ und „Beschäftigte in der Textilindustrie/Bevölkerung“ errechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gesamtindustrie/Bevölkerung	23	0,52	0,01
Metallindustrie/Bevölkerung	23	0,56	0,01
Elektrotechnische Industrie/Bevölkerung	23	0,23	n.s.
Chemie-/Kunststoffindustrie/Bevölkerung	23	-0,04	n.s.
Holzindustrie/Bevölkerung	23	0,26	n.s.
Papiererzeugende- und verarbeitende Industrie/Bevölkerung	23	0,30	n.s.
Papiererzeugende Industrie/Bevölkerung	23	0,43	0,04
Druckindustrie/Bevölkerung	23	0,09	n.s.
Bergbauwesen/Bevölkerung	23	-0,30	n.s.
Textilindustrie/Bevölkerung	23	0,48	0,02
Chemieindustrie/Bevölkerung	23	-0,002	n.s.
Kunststoffindustrie/Bevölkerung	23	0,18	n.s.

Tabelle 28: Bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Industrieparameter 1976“ für die Stadtkreise (N=23). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.8.6. Bodennutzung

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse der Analyse nach Spearman für die Kategorie „Bodennutzung“ für die Stadtkreise dargestellt. Bei einigen der Variablen finden sich statt der üblichen 23 Stadtkreise nur 22 Verwaltungseinheiten. Dies liegt wiederum daran, dass diese Parameter vor der Gebietsreform 1966 erhoben wurden.

Als signifikant war die Variable „Haus- und Kleingärten/Wirtschaftsfläche“ und grenzwertig signifikant die Variablen „Obstanlagen/Wirtschaftsfläche“, „Haus- und Kleingärten/Landwirtschaftsfläche“ und „Obstanlagen/Landwirtschaftsfläche“ mit der MS-Mortalität korreliert.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Roggen/Ackerfläche	23	-0,23	n.s.
Weizen/Ackerfläche	23	-0,05	n.s.
Gerste/Ackerfläche	23	-0,11	n.s.
Hafer/Ackerfläche	23	-0,07	n.s.
Roggen/Landwirtschaftsfläche	22	-0,25	n.s.
Weizen/Landwirtschaftsfläche	22	0,15	n.s.
Gerste/Landwirtschaftsfläche	22	-0,001	n.s.
Hafer/Landwirtschaftsfläche	22	-0,12	n.s.
Wiese/Wirtschaftsfläche	23	-0,07	n.s.
Wald/Wirtschaftsfläche	23	-0,10	n.s.
Wald/Einwohner	23	-0,24	n.s.
Gewässer/Wirtschaftsfläche	22	-0,18	n.s.
Moore/Wirtschaftsfläche	22	-0,25	n.s.
Haus- und Kleingärten/Wirtschaftsfläche	22	0,51	0,02
Obstanlagen/Wirtschaftsfläche	22	0,40	0,06
Haus- und Kleingärten/Landwirtschaftsfläche	22	0,41	0,06
Obstanlagen/Landwirtschaftsfläche	22	0,38	0,08
Laubholz/Nadelholz (a)	23	-0,07	n.s.
Laubholz/Nadelholz (b)	23	0,15	n.s.

Tabelle 29: Bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Bodennutzung“ für die Stadtkreise (N=23 bzw. 22). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten. a: alle Hölzer, b: nur ausgewählte Hölzer (siehe Seite 17)

3.8.7. Viehwirtschaft

In Tabelle 30 sind die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Viehwirtschaft“ für die Stadtkreise dargestellt. Keine der untersuchten Variablen zeigte eine signifikante oder grenzwertig signifikante Korrelation mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Pferde/Bevölkerung	23	-0,06	n.s.
Rinder/Bevölkerung	23	0,09	n.s.
Schweine/Bevölkerung	23	-0,11	n.s.
Schafe/Bevölkerung	23	-0,17	n.s.
Ziegen/Bevölkerung	23	-0,15	n.s.
Geflügel/Bevölkerung	23	0,11	n.s.

Tabelle 30: Bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Viehwirtschaft“ für die Stadtkreise (N=23). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.8.8. Krebsmortalität

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Krebsmortalität“ nur für die Stadtkreise sind in Tabelle 31 dargestellt. Als signifikant wurden die Mortalitätsrate für Rektumkarzinome bei Männern (negativ) und Hodgkin-Lymphome bei Männern berechnet. Grenzwertig signifikant waren Kolonkarzinome bei Frauen und Blasenkarzinome bei Männern.

Variable	N	Spearman r	p-Wert
Gesamt malignome Männer	23	0,28	n.s.
Gesamt malignome Frauen	23	0,07	n.s.
Hirntumore Männer	23	-0,18	n.s.
Hirntumore Frauen	23	0,28	n.s.
Magenkarzinome Männer	23	-0,002	n.s.
Magenkarzinome Frauen	23	0,07	n.s.

Variable	N	Spearman r	p-Wert
Kolonkarzinome Männer	23	-0,17	n.s.
Kolonkarzinome Frauen	23	0,38	0,07
Rektumkarzinome Männer	23	-0,61	0,002
Rektumkarzinome Frauen	23	-0,01	n.s.
Lungenkarzinome Männer	23	0,19	n.s.
Lungenkarzinome Frauen	23	0,19	n.s.
Brustkarzinome Frauen	23	-0,13	n.s.
Zervixkarzinome Frauen	23	-0,13	n.s.
Prostatakarzinome Männer	23	0,14	n.s.
Blasenkarzinome Männer	23	0,38	0,07
Blasenkarzinome Frauen	23	-0,08	n.s.
Nierenkarzinome Männer	23	0,09	n.s.
Nierenkarzinome Frauen	23	0,31	n.s.
Schilddrüsenkarzinome Männer	23	0,14	n.s.
Schilddrüsenkarzinome Frauen	23	-0,17	n.s.
Hodgkin-Lymphome Männer	23	0,55	0,01
Hodgkin-Lymphome Frauen	23	-0,09	n.s.
Non Hodgkin-Lymphome Männer	23	-0,02	n.s.
Non Hodgkin-Lymphome Frauen	23	0,06	n.s.
Leukämien Männer	23	-0,04	n.s.
Leukämien Frauen	23	-0,12	n.s.

Tabelle 31: Bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Krebsmortalität“ für die Stadtkreise (N=:23). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.8.9. Umwelt und Verkehr

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Umwelt und Verkehr“ für die Stadtkreise sind in Tabelle 32 dargestellt. Es ergab sich keine signifikante oder grenzwertig signifikante Korrelation der Variablen mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Wasseranschlüsse/Bevölkerung	23	0,06	n.s.
Kanalanschlüsse/Bevölkerung	23	0,01	n.s.
Kläranlagenanschlüsse/Bevölkerung	23	0,11	n.s.
Kraftfahrzeuge/Bevölkerung	22	-0,34	n.s.
Mülllieferung/Bevölkerung	23	0,04	n.s.
Müllverbrennungen/Bevölkerung	23	0,16	n.s.

Tabelle 32: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Umwelt und Verkehr“ für die Stadtkreise (N=23). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.8.10. Luftqualität

In Tabelle 33 sind die Ergebnisse der bivariaten Analyseergebnisse nach Spearman für die Kategorie „Luftqualität“ für die Stadtkreise aufgeführt. Als grenzwertig signifikant mit der MS-Mortalitätsrate korreliert wurden die Variablen „Ozon-Jahresmittelwert 1992“ und „Nickelverbindungen im Schwebstaub 1989“ errechnet. Die unterschiedliche Stichprobenanzahl N für die einzelnen Luftqualitätsparameter ist auf die Präsenz der Messstationen zurückzuführen, die nicht einheitlich ist.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Schwebstaub (1992)	15	0,15	n.s.
Stickstoffdioxid (1992)	15	-0,15	n.s.
Schwefeldioxid (1992)	15	0,30	n.s.
Ozon (1992)	10	0,57	0,09
SO ₂ (1956-1984)	23	-0,05	n.s.
PAH (1956-1984)	15	0,14	n.s.
Benzol-Immission (1989)	3	0,50	n.s.
Toluol-Immission (1989)	3	0,50	n.s.
Xylol-Immission (1989)	3	0,50	n.s.
Trichlormethan-Immission (1989)	3	-0,50	n.s.
Trichlorethan-Immission (1989)	3	0,50	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Tetrachlormethan-Immission (1989)	3	0,50	n.s.
Tetrachlorethen-Immission (1989)	3	0,50	n.s.
Bleiverbindungen im Schwebstaub (1989)	15	-0,15	n.s.
Cadmiumverbindungen im Schwebstaub (1989)	15	0,01	n.s.
Nickelverbindungen im Schwebstaub (1989)	15	0,44	0,1
Chromverbindungen im Schwebstaub (1989)	15	0,43	n.s.
Kupferverbindungen im Schwebstaub (1989)	15	-0,14	n.s.
Eisenverbindungen im Schwebstaub (1989)	15	0,04	n.s.
Arsenverbindungen im Schwebstaub (1989)	15	-0,09	n.s.
Berylliumverbindungen im Schwebstaub (1989)	15	0,18	n.s.
SO ₂ Immission I ₁ (1964/65)	18	-0,34	n.s.
SO ₂ Immission I ₂ (1964/65)	18	-0,24	n.s.
SO ₂ Immission I ₁ (1966/67)	18	-0,27	n.s.
SO ₂ Immission I ₂ (1966/67)	18	-0,17	n.s.
Staub Immission I ₁ (1966/67)	19	-0,32	n.s.
Staub Immission I ₂ (1966/67)	19	-0,30	n.s.
Staub Immission (1963-72)	15	-0,01	n.s.

Tabelle 33: Bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Luftqualität“ für die Stadtkreise. N: Anzahl der auswertbaren Verwaltungseinheiten

3.9. Bivariate Korrelation für die Landkreise

3.9.1. Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung

Eine Übersicht über die statistisch Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Parameter aus der Kategorie „Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung“ für die Landkreise zeigt die Tabelle 34. Hierbei erwies

sich keine der Variablen signifikant oder grenzwertig signifikant korreliert mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Fortzüge/Bevölkerung	31	-0,28	n.s.
Bevölkerung/Verwaltungseinheit	27	-0,06	n.s.
Wohndichte	27	-0,18	n.s.
Ausländeranteil	31	-0,23	n.s.

Tabelle 34: Bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.9.2. Gesundheitswesen

Die Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Variablen aus der Kategorie „Gesundheitswesen“ für die Landkreise. Eine statistische Signifikanz wurde für die Variablen „Ärzte insgesamt/Bevölkerung“, „Krankenhausbetten/Bevölkerung“ und „Sonderbetten/Bevölkerung“ errechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Ärzte insgesamt/Bevölkerung	31	0,36	0,05
Ärzte in Praxen/Bevölkerung	31	-0,07	n.s.
Fachärzte/Bevölkerung	31	0,18	n.s.
Krankenhausbetten/Bevölkerung	31	0,52	0,003
Sonderbetten/Bevölkerung	31	0,42	0,02
Nervenärzte/Bevölkerung	31	0,13	n.s.
Neurologen/Bevölkerung	31	-0,08	n.s.
Plätze in Altenhilfseinrichtungen/Bevölkerung	31	0,08	n.s.
Plätze in der Altenpflege/Bevölkerung	31	0,10	n.s.

Tabelle 35: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Gesundheitswesen“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.9.3. Unterricht und Bildung

Eine Übersicht über die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Unterricht und Bildung“ nur für die Landkreise zeigt die Tabelle 36.

Als grenzwertig signifikant wurden die Variablen „Sonderschulen/Bevölkerung“, „Sonderschüler/Bevölkerung“ und „Gymnasien/Bevölkerung“ errechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Volksschulen/Bevölkerung	31	-0,04	n.s.
Volksschüler/Bevölkerung	31	0,03	n.s.
Realschulen/Bevölkerung	31	-0,09	n.s.
Realschüler/Bevölkerung	31	-0,05	n.s.
Gymnasien/Bevölkerung	31	0,30	0,10
Gymnasiasten/Bevölkerung	31	0,28	n.s.
Hilfsschulen/Bevölkerung	31	0,03	n.s.
Hilfsschüler/Bevölkerung	31	-0,20	n.s.
Sonderschulen/Bevölkerung	31	0,35	0,06
Sonderschüler/Bevölkerung	31	0,31	0,09

Tabelle 36: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Unterricht und Bildung“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.9.4. Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe 1954

In Tabelle 37 sind die Ergebnisse der bivariaten Analysen nach Spearman der Kategorie „Industrieparameter und ausgesuchte Handwerksbetriebe aus dem Jahr 1954“ für die Landkreise aufgeführt. Es zeigte sich keine Korrelation der Variablen mit der MS Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gesamtindustrie/Bevölkerung	31	-0,24	n.s.
Metallindustrie/Bevölkerung	31	-0,18	n.s.
Keramikindustrie/Bevölkerung	31	-0,13	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Holz- und Papierindustrie/Bevölkerung	31	0,07	n.s.
Holzindustrie/Bevölkerung	31	-0,03	n.s.
Papierindustrie/Bevölkerung	31	0,09	n.s.
Bekleidungsindustrie/Bevölkerung	31	-0,27	n.s.
Nahrungsmittelindustrie/Bevölkerung	31	0,08	n.s.
Brauereien/Bevölkerung	31	-0,21	n.s.
Bergbauwesen/Bevölkerung	31	0,004	n.s.
Elektroindustrie/Bevölkerung	31	-0,12	n.s.
Chemieindustrie/Bevölkerung	31	-0,18	n.s.
Fleischereien/Bevölkerung	30	-0,24	n.s.

Tabelle 37: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Industrieparameter und ausgewählte Handwerksbetriebe 1954“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.9.5. Industrieparameter 1976

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Industrieparameter aus dem Jahr 1976“ nur für die Landkreise werden in Tabelle 38 gezeigt. Keine der Variablen war signifikant oder grenzwertig signifikant mit der MS-Mortalität korreliert.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gesamtindustrie/Bevölkerung	31	.0,09	n.s.
Metallindustrie/Bevölkerung	31	-0,05	n.s.
Elektrotechnische Industrie/Bevölkerung	31	-0,13	n.s.
Chemie-/Kunststoffindustrie/Bevölkerung	31	-0,13	n.s.
Holzindustrie/Bevölkerung	31	0,06	n.s.
Papiererzeugende und -verarbeitende Industrie/Bevölkerung	31	0,24	n.s.
papiererzeugende Industrie/Bevölkerung	31	0,18	n.s.
Druckindustrie/Bevölkerung	31	-0,04	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Bergbauwesen/Bevölkerung	31	0,07	n.s.
Textilindustrie/Bevölkerung	31	-0,23	n.s.
Chemieindustrie/Bevölkerung	31	-0,13	n.s.
Kunststoffindustrie/Bevölkerung	31	-0,03	n.s.

Tabelle 38: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Industrieparameter 1976“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.9.6. Bodennutzung

In Tabelle 39 sind die Ergebnisse der Analyse nach Spearman für die Kategorie „Bodennutzung“ für die Landkreise dargestellt. Keine der Variablen zeigte eine Korrelation mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Roggen/Ackerfläche	31	0,02	n.s.
Weizen/Ackerfläche	31	-0,08	n.s.
Gerste/Ackerfläche	31	0,11	n.s.
Hafer/Ackerfläche	31	-0,03	n.s.
Roggen/Landwirtschaftsfläche	31	-0,12	n.s.
Weizen/Landwirtschaftsfläche	31	0,13	n.s.
Gerste/Landwirtschaftsfläche	31	0,06	n.s.
Hafer/Landwirtschaftsfläche	31	-0,03	n.s.
Wiese/Wirtschaftsfläche	31	-0,003	n.s.
Wald/Wirtschaftsfläche	31	-0,01	n.s.
Wald/Einwohner	31	-0,05	n.s.
Gewässer/Wirtschaftsfläche	31	0,18	n.s.
Moore/Wirtschaftsfläche	31	0,06	n.s.
Haus- und Kleingärten/Wirtschaftsfläche	31	-0,17	n.s.
Obstanlagen/Wirtschaftsfläche	31	-0,28	n.s.
Haus- und Kleingärten/Landwirtschaftsfläche	31	-0,15	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Obstanlagen/Landwirtschaftsfläche	31	-0,28	n.s.
Laubholz/Nadelholz (a)	31	0,04	n.s.
Laubholz/Nadelholz (b)	31	0,11	n.s.

Tabelle 39: Bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Bodennutzung“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten. a: alle Hölzer, b: nur ausgewählte Hölzer (siehe Seite 17)

3.9.7. Viehwirtschaft

In Tabelle 40 sind die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Viehwirtschaft“ für die Landkreise dargestellt. Keine der untersuchten Variablen zeigte eine signifikante oder grenzwertig signifikante Korrelation mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Pferde/Bevölkerung	31	0,14	n.s.
Rinder/Bevölkerung	31	0,13	n.s.
Schweine/Bevölkerung	31	0,14	n.s.
Schafe/Bevölkerung	31	0,08	n.s.
Ziegen/Bevölkerung	31	0,01	n.s.
Geflügel/Bevölkerung	31	0,22	n.s.

Tabelle 40: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Viehwirtschaft“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.9.8. Krebsmortalität

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Krebsmortalität“ nur für die Landkreise sind in Tabelle 41 dargestellt. Als signifikant wurden die Variablen „Kolonkarzinomen“ bei Männern und „Kolonkarzinomen“ bei Frauen berechnet.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Gesamt malignomrate Männer	31	0,14	n.s.
Gesamt malignomrate Frauen	31	-0,15	n.s.
Hirntumore Männer	31	-0,05	n.s.
Hirntumore Frauen	31	-0,24	n.s.
Magenkarzinome Männer	31	0,08	n.s.
Magenkarzinome Frauen	31	-0,11	n.s.
Kolonkarzinome Männer	31	0,38	0,03
Kolonkarzinome Frauen	31	0,36	0,05
Rektumkarzinome Männer	31	-0,01	n.s.
Rektumkarzinome Frauen	31	-0,25	n.s.
Lungenkarzinome Männer	31	0,11	n.s.
Lungenkarzinome Frauen	31	0,03	n.s.
Brustkarzinome Frauen	31	-0,12	n.s.
Zervixkarzinome Frauen	31	-0,23	n.s.
Prostatakarzinome Männer	31	0,10	n.s.
Blasenkarzinome Männer	31	0,20	n.s.
Blasenkarzinome Frauen	31	-0,07	n.s.
Nierenkarzinome Männer	31	-0,14	n.s.
Nierenkarzinome Frauen	31	-0,04	n.s.
Schilddrüsenkarzinome Männer	31	-0,13	n.s.
Schilddrüsenkarzinome Frauen	31	-0,21	n.s.
Hodgkin-Lymphome Männer	31	-0,09	n.s.
Hodgkin-Lymphome Frauen	31	0,02	n.s.
Non Hodgkin-Lymphome Männer	31	-0,13	n.s.
Non Hodgkin-Lymphome Frauen	31	-0,05	n.s.
Leukämien Männer	31	0,02	n.s.
Leukämien Frauen	31	-0,11	n.s.

Tabelle 41: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Krebsmortalität“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.9.9. Umwelt und Verkehr

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Umwelt und Verkehr“ für die Landkreise sind in Tabelle 42 dargestellt. Keine der untersuchten Variablen zeigte eine signifikante oder grenzwertig signifikante Korrelation mit der MS-Mortalitätsrate.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Wasseranschlüsse/Bevölkerung	31	0,03	n.s.
Kanalanschlüsse/Bevölkerung	31	0,10	n.s.
Kläranlagenanschlüsse/Bevölkerung	31	0,06	n.s.
Kraftfahrzeuge/Bevölkerung	31	-0,12	n.s.
Mülllieferung/Bevölkerung	31	0,03	n.s.
Müllverbrennungen/Bevölkerung	31	0,11	n.s.

Tabelle 42: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Umwelt und Verkehr“ für die Landkreise (N=31). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.9.10. Luftqualität

In Tabelle 43 sind die Ergebnisse der bivariaten Analyseergebnisse nach Spearman für die Kategorie „Luftqualität“ nur für die Landkreise aufgeführt. Als signifikant mit der MS-Mortalitätsrate korreliert wurden die Variablen „Nickelverbindungen im Schwebstaub 1989“ und „Arsenverbindungen im Schwebstaub 1989“ berechnet. Grenzwertig signifikant war die Variable „Bleiverbindungen im Schwebstaub 1989“.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Schwebstaub (1992)	14	0,07	n.s.
Stickstoffdioxid (1992)	14	0,08	n.s.
Schwefeldioxid (1992)	14	0,24	n.s.
Ozon (1992)	16	0,09	n.s.
SO ₂ (1956-1984)	31	-0,04	n.s.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
PAH (1956-1984)	9	0,39	n.s.
Benzol-Immission (1989)	5	0,79	n.s.
Toluol-Immission (1989)	5	0,45	n.s.
Xylol-Immission (1989)	5	0,56	n.s.
Trichlormethan-Immission (1989)	5	0,67	n.s.
Trichlorethan-Immission (1989)	5	0,21	n.s.
Tetrachlormethan-Immission (1989)	5	-0,20	n.s.
Tetrachlorethen-Immission (1989)	5	0,30	n.s.
Bleiverbindungen im Schwebstaub (1989)	8	0,63	0,09
Cadmiumverbindungen im Schwebstaub (1989)	8	-0,24	n.s.
Nickelverbindungen im Schwebstaub (1989)	8	0,75	0,03
Chromverbindungen im Schwebstaub (1989)	8	0,29	n.s.
Kupferverbindungen im Schwebstaub (1989)	8	0,38	n.s.
Eisenverbindungen im Schwebstaub 1989	8	-0,19	n.s.
Arsenverbindungen im Schwebstaub (1989)	8	0,78	0,02
Berylliumverbindungen im Schwebstaub (1989)	8	0,37	n.s.
SO ₂ Immission I ₁ (1964/65)	16	0,32	n.s.
SO ₂ Immission I ₂ (1964/65)	16	0,30	n.s.
SO ₂ Immission I ₁ (1966/67)	16	0,32	n.s.
SO ₂ Immission I ₂ (1966/67)	16	0,21	n.s.
Staub Immission I ₁ (1966/67)	19	0,30	n.s.
Staub Immission I ₂ (1966/67)	19	0,25	n.s.
Staub Immission (1963-72)	15	-0,04	n.s.

Tabelle 43: bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Luftqualität“ für die Landkreise. N: Anzahl der Verwaltungseinheiten mit auswertbaren Messstationen

3.9.11. Klimadaten

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse nach Spearman für die Kategorie „Klimadaten“ für die Landkreise sind in Tabelle 44 dargestellt. Es konnte keine signifikante oder grenzwertig signifikante Korrelation der Variablen mit der MS Mortalitätsrate nachgewiesen werden.

Variable	N	Spearman r	p - Wert
Niederschlagsmenge/Jahr	21	n.s.	n.s.
Niederschlagsmenge Januar	21	n.s.	n.s.
Niederschlagsmenge Juli	21	n.s.	n.s.
Mittlere Temperatur Januar	12	n.s.	n.s.
Mittlere Temperatur Juli	12	n.s.	n.s.
Mittlere Temperatur Jahr	12	n.s.	n.s.
Tage mit Temperatur maximal $\geq 30^{\circ}\text{C}$	12	n.s.	n.s.
Tage mit Temperatur minimal $\leq 0^{\circ}\text{C}$	12	n.s.	n.s.
Tage mit Temperatur maximal $\leq 0^{\circ}\text{C}$	12	n.s.	n.s.

Tabelle 44: Bivariate Analyseergebnisse für die Parameter der Kategorie „Klimadaten“ für die Landkreise (N=21). N: Anzahl der Verwaltungseinheiten

3.10. Übersicht aller signifikanten und grenzwertig signifikanten Variablen der bi- und multivariaten Analysen

Die signifikant und grenzwertig signifikanten Variablen beim bivariaten Vergleich aller Kreise, der Stadtkreise und der Landkreise und in der multivariaten Analyse aller Kreise sind zusammenfassend in Tabelle 45 dargestellt.

Variablenkomplex	Alle Kreise		Stadtkreise	Landkreise
	Bivariate Analyse	Multivariate Analyse	Bivariate Analyse	Bivariate Analyse
Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung	<i>Fortzüge/Bevölkerung (negativ)</i>	Keine signifikanten Korrelationen	Fortzüge/Bevölkerung (negativ)	Keine signifikanten Korrelationen
Gesundheitswesen	<i>Sonderbetten/Bevölkerung</i>	Keine signifikanten Korrelationen	Keine signifikanten Korrelationen	<i>Ärzte insg./Bev. Krankenhausbetten/Bev. Sonderbetten/Bev.</i>
Unterricht und Bildung	<i>Realschulen/Bevölkerung (negativ)</i>	Keine signifikanten Korrelationen	<i>Realschulen/Bev. (negativ) Realschüler/Bev. (negativ)</i>	<i>Gymnasien/Bev. Sonderschulen/Bev. Sonderschüler/Bev.</i>
Industrieparameter 1954	Keine signifikanten Korrelationen	Keine signifikanten Korrelationen	<i>Metallindustrie/Bev. Gesamtindustrie/Bev.</i>	Keine signifikanten Korrelationen
Industrieparameter 1976	<i>Papiererzeugende und -verarbeitende Industrie/Bevölkerung Papiererzeugende Industrie/Bevölkerung</i>	Keine signifikanten Korrelationen	<i>Gesamtindustrie/Bev. Metallindustrie/Bev. Textilindustrie/Bev. Papiererzeugende Industrie/Bev.</i>	Keine signifikanten Korrelationen
Bodennutzung	Keine signifikanten Korrelationen	Keine signifikanten Korrelationen	<i>Haus- und Kleingärten/WI Obstanlagen/WI Haus- und Kleingärten/LA Obstanlagen/LA</i>	Keine signifikanten Korrelationen
Viehwirtschaft	Keine signifikanten Korrelationen	Keine signifikanten Korrelationen	Keine signifikanten Korrelationen	Keine signifikanten Korrelationen
Krebsmortalität	<i>Kolonkarzinome Frauen Blasenkarzinome Männer</i>	Keine signifikanten Korrelationen	<i>Kolonkarzinome Frauen Rektumkarzinome Männer (negativ) Blasenkarzinome Männer Hodgkin-Lymphome Männer</i>	<i>Kolonkarzinome Männer Kolonkarzinome Frauen</i>
Umwelt/Verkehr	<i>Kraftfahrzeuge/Bevölkerung (negativ) Ozon</i>	Keine signifikanten Korrelationen	Keine signifikanten Korrelationen	Keine signifikanten Korrelationen
Luftqualitätsparameter	<i>Benzol-Immission Trichlorethan-Immission Nickel-Verbindungen</i>	Keine signifikanten Korrelationen	<i>Ozon Nickelverbindungen</i>	<i>Bleiverbindungen Nickelverbindungen Arsenverbindungen</i>
Klimadaten	--	--	--	Keine signifikanten Korrelationen

Tabelle 45: Übersichtsdarstellung aller signifikanten (kursiv) und grenzwertig signifikanten Variablen der bivariaten Analyse für alle Kreise, Stadtkreise und Landkreise von Nordrhein-Westfalen sowie der multivariaten Analyse („backward elimination“- Methode) für alle Kreise. Bev.: Bevölkerung, WI.: Wirtschaftsfläche, LA: Landwirtschaftsfläche.

4. Diskussion

4.1. MS-Mortalität in Nordrhein-Westfalen in geographischer Beziehung

Die Gesamtmortalität in Nordrhein-Westfalen betrug 1,27/100000 Einwohnern. In Zusammenschau mit den Rohmortalitätsraten 1,5/100000 Einwohnern in Hessen (48), 1,3/100000 Einwohnern in Baden-Württemberg (49) und 1,47/100000 Einwohnern in Rheinland-Pfalz (50) ist die Mortalitätsrate in Nordrhein-Westfalen vergleichbar mit derjenigen in Baden-Württemberg und geringer als in den beiden anderen genannten Bundesländern. Auch im Vergleich mit einer Arbeit von Resch (47), in der eine durchschnittliche jährliche Mortalitätsrate für Männer mit 1,42/100000 Einwohnern und für Frauen mit 2,10/100000 Einwohnern für die Bundesrepublik Deutschland angegeben wurde, zeigen sich in der hier vorliegenden Arbeit niedrigere Werte (Männer 1,07/100000 Einwohner, Frauen 1,45/100000 Einwohner). Dies könnte daran liegen, dass die Studie von Resch einen früheren Untersuchungszeitraum (1966 - 1975) wiedergibt. Im zeitlichen Verlauf lässt sich in den USA und den meisten westeuropäischen Ländern ein Rückgang der MS-Mortalitätsraten in den letzten Jahrzehnten beobachten (19,20). Diese Beobachtung lässt sich auch in der hier vorgelegten Arbeit nachvollziehen, wenn man die jährlichen Mortalitätsraten der einzelnen Unterperioden miteinander vergleicht (Tabelle 9). Die Rohmortalitätsraten der Männer zeigen ausgehend von einem Wert von 1,34/100000 Einwohner (1975 - 1979) eine tendenzielle Abnahme: 1980 - 1984 1,32/100000 Einwohner, 1985 - 1989 1,08/100000 Einwohner und 1990 - 1993 1,19/100000 Einwohner. Auch bei den Mortalitätsraten der Frauen lässt sich dies beobachten: 1975 - 1979 1,66/100000 Einwohner, 1980 - 1984 1,56/100000 Einwohner, 1985 - 1989 1,19/100000 Einwohner und 1990 - 1993 1,37/100000 Einwohner.

Dieser insgesamt rückläufige Trend der Mortalitätsdaten steht vorwiegend mit einer verbesserten Behandlung und damit Verminderung der Komplikationen der multiplen Sklerose in Einklang (20).

4.2. ökologische Beziehungen zur MS-Mortalität in Nordrhein-Westfalen

4.2.1. Gesundheitsdaten

Die verwandten Daten aus dem Gesundheitswesen dienten dazu, eine methodisch bedingte Assoziation aufzudecken, die anschließend über alle Gebietseinheiten in einer multivariaten Analyse auf ihren Eigenbeitrag hin geprüft werden sollten. Es fand sich bivariat eine Beziehung zwischen der MS-Mortalität und den Betten in Sonderkrankenhäusern (Sonderbetten) in allen Gebiets-einheiten, sowie ein Bezug zu Ärzten, Krankenhausbetten und Sonderbetten in den Landkreisen. In der multivariaten Analyse über alle Kreise zeigte sich keine Assoziation zu den Gesundheitsdaten.

Die Daten deuten an, dass in NRW, ebenso wie in Hessen (Korrelation mit Allgemeinärzten und Pflegeheimdichte) (48), Baden-Württemberg (Korrelation mit Neurologiebettendichte) (49) und Rheinland-Pfalz (Korrelation mit Pflegeheim-dichte) (50), die MS-Mortalität teilweise auch die Verbreitung des Gesundheits-systems im Lande widerspiegelt. Daraus ergibt sich, dass in jedem Fall in ökologischen Studien zur MS-Mortalität auch Parameter des Gesundheitswesens (z.B. Arzt-, Neurologen-, Krankenhausbettendichte) bivariat und multivariat mit-untersucht werden sollten.

4.2.2. Bevölkerungsdaten

Während Bevölkerungs- und Wohndichte auch in Nordrhein-Westfalen, ebenso wie in anderen Regionen (54) keinerlei Bezug zur MS-Rate aufweisen, zeigen die als methodische Kontrollvariable eingeführten „Fortzüge/Bevölkerung“ eine zumindest bivariat negative Assoziation mit der MS-Mortalität sowohl in allen Kreisen als auch grenzwertig bei der Subanalyse für die Stadtkreise. Dies weist daraufhin, dass das MS-Muster in Nordrhein-Westfalen teilweise auch durch die Migration der Bevölkerung mitbedingt sein könnte. Andererseits war die Assoziation mit dieser Variablen multivariat in allen Kreisen nicht mehr greifbar. In Rheinland-Pfalz hatte sie sich selbst bivariat als insignifikant erwiesen (50). Dennoch sollte sie in allen ökologischen Studien bi- und multivariat mituntersucht werden, um weitere Daten zu gewinnen.

4.2.3. Klima

Während in der großen Mehrzahl der untersuchten Regionen eine Assoziation zwischen der MS-Häufigkeit und kühleren Temperaturen, z. T. auch größerer Luftfeuchtigkeit bzw. Regenmengen, vor allem in der Winterzeit, herausgearbeitet worden war (54), wiesen die klimabezogenen Variablen in Nordrhein-Westfalen allesamt keinerlei Bezug zur MS-Mortalität auf. Auch im Bundesland Hessen war der Bezug zu kühlen Temperaturen und erhöhter Luftfeuchtigkeit deutlich (48) während die Beziehung in Baden-Württemberg nicht signifikant war (49) und in Rheinland-Pfalz sogar eine Korrelation mit erhöhter Apriltemperatur gefunden wurde (50). Einschränkend muss vermerkt werden, dass in Nordrhein-Westfalen die Klimavariablen nur in den ländlichen Kreisen und dort auch nur in einer Subgruppe von maximal 21 Landkreisen untersucht werden konnten. Dies und die bereits erwähnte starke Fluktuation der Bevölkerung könnten Gründe für die fehlende Assoziation sein.

4.2.4. Breitengrad

Ebenso wie in den Bundesländern Hessen (48), Baden-Württemberg (49) und Rheinland-Pfalz (50) war auch in Nordrhein-Westfalen schon bei einfacher Betrachtung der Verbreitungskarte der MS-Mortalität keinerlei Beziehung zur geographischen Breite erkennbar. Diese Assoziation kommt offensichtlich erst in größeren geographischen Räumen wie Ländern und vor allem Kontinenten zum Tragen, während sie in kleinräumlichen Agglomerationen wie den deutschen Bundesländern nicht nachweisbar ist. Dass es sich bei der geographischen Breite *per Definitionem* um einen *Confounder* handelt, wurde bereits erwähnt. Auf eine zunächst zu- und in den hohen nördlichen Breiten (ab ca. 65° nördlicher Breite) wieder abnehmende MS-Häufigkeit war hingewiesen worden (14), während sich erst in den letzten 10 Jahren die Prävalenz auch in den subarktischen Breiten deutlich erhöhte (16).

4.2.5. Bodennutzung und Viehwirtschaft

In Nordrhein-Westfalen konnte keinerlei Assoziation mit der Nutzfläche für den Getreideanbau (Weizen, Roggen, Gerste, Hafer) nachgewiesen werden. Für den Weizen stimmt dies, ebenso wie für Roggen und Gerste, überein mit der großen

Mehrzahl ökologischer Studien (54). Eine Beziehung zwischen multipler Sklerose und Zöliakie war hypothetisch von Shatin (89) aufgestellt worden, der auf die weltweite Assoziation von Weizenanbau und MS hinwies. In epidemiologischer Hinsicht spricht aber bereits die Häufigkeit der Zöliakie bei Saharastämmen nach Gluteneinfuhr (90) bei gleichzeitiger Seltenheit der MS in diesen Regionen (91) eher gegen einen solchen Zusammenhang. Immunologische Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für das häufigere Vorkommen von Anti-Gluten- (92,93) oder Anti-Gliadin- (94,95) Antikörpern bzw. den heute als spezifischer für die Zöliakie angesehenen Anti-Transglutaminase-Antikörpern (96). Histologisch waren in kleineren Serien von MS-Patienten die Befunde der Darmschleimhaut allerdings kontrovers: während ein Teil der Autoren keinerlei Veränderungen feststellen konnte (94,97), fanden andere bei einem erheblichen Teil der Patienten entzündliche Dünndarmveränderungen (93,98). Dennoch können atypische MS-Fälle, insbesondere solche mit zerebellärer Symptomatik, eine Herausforderung darstellen, zumal sie in bis zu 50% oligoklonale Banden im Liquor (99) und ähnliche MR-Auffälligkeiten wie MS (100) aufweisen können. In einer Patientengruppe mit aktiver MS waren häufiger IgA-Antikörper gegen Gliadin und Gluten gefunden worden, die jedoch nicht als Ausdruck einer primären Zöliakie, sondern als Folge gesteigerter Darmdurchlässigkeit bei den MS-Kranken aufgefasst wurden (101). Ein Zusammenhang zwischen MS und Zöliakie kann ökologisch auf der Basis des Anbaus diverser Getreidesorten in NRW nicht gestützt werden.

Auch für den Haferanbau, der in der Mehrzahl untersuchter Regionen mit der MS-Rate korrelierte (54), blieb in Nordrhein-Westfalen die Beziehung nicht signifikant. In zwei Fall-Kontroll-Studien, die „Haferflocken“ als Risikofaktor für die MS prüften, blieb der Bezug insignifikant (102), bzw. war sogar negativ mit dem MS Risiko verknüpft (103).

Auch die untersuchten Nutztiere zeigten durchweg keinen Bezug zur MS-Mortalität. Diese umfassten auch Schafe, die immerhin in drei Ländern (Schweiz, Frankreich, Norwegen [54]) eine inverse Beziehung zur MS-Rate aufwiesen. Es sei betont, dass der Konsum von Schaffleisch in Deutschland generell selten ist und somit dieser Bezug nicht zum Tragen kommen könnte. Auch Rinder, die in globalem Maßstab mit der MS-Rate korrelierten (104), waren in Nordrhein-Westfalen nicht mit der MS-Mortalität verknüpft.

4.2.6. Industriestruktur 1954 und 1976

Während sich im Vergleich zur Industriestruktur 1954 nur in den Stadtkreisen ein bivariater Bezug zur Gesamt- und zur Metallindustrie nachweisen ließ, waren häufiger Assoziationen mit den besser aufgeschlüsselten Industriedaten von 1976 nachweisbar. Über alle Kreise hinweg korrelierte die MS-Mortalität dort mit der papiererzeugenden und der papierverarbeitenden Industrie 1976, und in den Stadtkreisen war zusätzlich zur Gesamt- und Metallindustrie eine Korrelation mit der papiererzeugenden und der Textilindustrie erkennbar. Multivariat fand sich in der „*Backward elimination*“-Methode kein Zusammenhang;

Eine Vielzahl ökologischer Studien untersuchte bislang die MS-Raten in Bezug zum Industriemuster (54). Dabei fanden sich vorwiegend Assoziationen mit der Gesamtindustriedichte und mit dem Subzweig Papierindustrie (insbesondere Papiererzeugung), weniger deutlich auch mit der Textilindustrie (54). Namentlich die Papierindustrie zeigte, obwohl sie in den einzelnen Ländern nur ein kleinerer Zweig der Gesamtindustrie ist, in 3 von 4 europäischen Ländern (105) und in Australien (54) eine positive Korrelation zur MS-Rate. Erwähnt seien auch kürzlich publizierte Daten zur MS-Mortalität in Schweden, die eine Häufung in der mittelschwedischen Provinz Värmland gezeigt hatten (24,40). Värmland war bis in das 20. Jahrhundert hinein über lange Zeit Zentrum der schwedischen Papierindustrie (106), was eine Ausdehnung der papiererzeugenden Industrie in Südost-Norwegen bedeutete; in diesem Teil Norwegens waren ebenfalls die höchsten MS-Raten im Lande nachweisbar (13,107). Auch zeigte sich, dass die einzelnen MS-Kranken aus einem värmländischen MS-Cluster Gebiet zum großen Teil früher in der Papierindustrie gearbeitet hatten (AM Landtblom; persönliche Mitteilung).

Mögliche Pathomechanismen bleiben spekulativ. Direkte Schadstoffexpositionen wie auch indirekte Mechanismen (z.B. über vornehmlich verwendete Nadelholzreste in der Nahrungsmittelkonservierung [108]) (siehe Seite 9) könnten eine Rolle spielen.

Der Bezug zur Gesamtindustrie, der in Nordrhein-Westfalen nur in den Stadtkreisen erkennbar war und der sich tendenziell auch in Rheinland-Pfalz zeigte (50), beruht möglicherweise auf einer Aufdeckungs-Verzerrung, da industriell beschäftigte im Allgemeinen besser und regelmäßiger kranken-

versichert sind als in der Landwirtschaft tätige. Somit könnten sie eher auch bei leichten Symptomen der MS (z.B. Sensibilitätsstörungen) das Gesundheitssystem in Anspruch nehmen. Eine tatsächliche biologische Begründung ist aber ebenfalls möglich. Die Beziehung zur Textilindustrie, für die bislang keine mechanistische Hypothese evident ist, bleibt weiter abzuklären.

4.2.7. Krebsmortalität

In der Analyse für Nordrhein-Westfalen ragen der Kolonkrebs der Frauen (signifikant) und der Blasenkrebs der Männer (grenzwertig signifikant) in der bivariaten Analyse für alle Kreise als mit der MS korreliert hervor. In den Stadtkreisen zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Hodgkin-Lymphom der Männer, während das Rektumkarzinom der Männer negativ korreliert war. Grenzwertig signifikant waren hier das Kolonkarzinom der Frauen und das Blasenkarzinom der Männer korreliert. In Baden-Württemberg war das Rektumkarzinom, nicht jedoch das Kolonkarzinom, bei beiden Geschlechtern tendenziell mit der MS-Mortalität assoziiert (49). In einer globalen Korrelationsstudie kamen Wolfgram et al. (51) zu dem Schluss, dass Kolon- und Rektumkarzinom, neben dem Myokardinfarkt, die einzigen Krankheitszustände waren, die eine durchgehende Korrelation über 36 Länder mit der MS-Mortalität zeigten. Auch in Neuseeland folgte der MS Gradient zwischen Südinsel und Nordinsel einem entsprechenden Gefälle für das kolorektale Karzinom (109). Für das Kolonkarzinom war auch auf der individuellen Ebene in einem Gebiet Südhessens eine Häufung nachweisbar (110), nicht jedoch in einer dänischen Kohortenstudie (111) und in Norwegen (112). Das Rektumkarzinom bei den Männern war in Nordrhein-Westfalen sogar invers mit der MS-Mortalität korreliert. Die Beziehung zwischen MS und Morbus-Hodgkin-Mortalität war in Dänemark (53) und in Rheinland-Pfalz (50) nicht signifikant. In einer Kohortenstudie von Hjalgrim et al. in Dänemark wurde jedoch über eine Häufung des familiären Morbus Hodgkin bei MS-Kranken kürzlich die Hypothese gestützt, dass für beide Erkrankungen gemeinsame Umweltfaktoren in Frage kommen (113).

Das Blasenkarzinom war in Rheinland-Pfalz nicht signifikant mit der MS korreliert (50), sollte aber dennoch in weiteren analytischen Studien untersucht werden. In einer Fall-Kontroll-Studie war eine Häufung des Non Hodgkin-Lymphomes bei

MS-Kranken beschrieben worden (114); diese bestätigte sich anhand der eigenen Daten ebenso wenig wie die Häufung von Brustkrebses, der bei unter 50jährigen Frauen in Dänemark mit der MS assoziiert war (111). Das Nasopharynx-Karzinom, welches ebenfalls in dieser dänischen Kohortenstudie mit der MS assoziiert war (111), wurde anhand ökologischer Daten für Nordrhein-Westfalen nicht getestet.

4.2.8. Umwelt und Verkehr

In Nordrhein-Westfalen wies weder die Qualität der Trinkwasser- noch der Abwasserversorgung einen Bezug zur MS-Mortalität auf. Daten einer Fall-Kontroll-Studie aus Israel, die einen protektiven Charakter einer primitiveren Versorgung beschreiben (115), können somit nicht bestätigt werden. Auch in den USA (116), Hessen (48), Baden-Württemberg (49), Rheinland-Pfalz (50) und Südhessen (108) bestand keinerlei Bezug zur Wasserversorgungslage. Auch die Abwasserentsorgung wies lediglich in den USA eine positive Assoziation mit der MS auf (116), war hingegen in Hessen, Südhessen und Baden-Württemberg (54) nicht signifikant. Die Qualität der Müllentsorgung wies in Nordrhein-Westfalen keinerlei Assoziation zur MS-Mortalität auf.

Die Kfz-Dichte, die in Rheinland-Pfalz insignifikant blieb (50), zeigte bivariat über alle Gebietseinheiten sogar eine negative Korrelation, die sich allerdings multivariat nicht bestätigte und somit höchstwahrscheinlich auf Konfusion beruhte. In jedem Fall spricht der Befund auch gegen eine Rolle von Stickoxyden in der Luft (NO_x), die einen positiven Bezug zur Kfz-Dichte aufweisen, für die MS-Mortalität.

4.2.9. Unterricht und Bildung

Während sich in Rheinland-Pfalz keinerlei Korrelation mit der Schulbildung zeigte (50), war die Dichte der Realschulen und der Realschüler über alle Kreise und die Stadtkreise von Nordrhein-Westfalen invers, sowie der Anteil der Gymnasien und Sonderschulen/Sonderschülern in den Landkreisen zumindest tendenziell positiv mit der MS-Rate verknüpft. Der Negativbezug zu Realschulen in allen Kreisen blieb multivariat nicht erhalten. Grundsätzlich kann jeglicher Bezug weit eher durch Konfusion mit einem oder mehreren noch unbekanntem Risikofaktoren erklärt werden, die in weiteren Studien geklärt werden sollten.

4.2.10. Luftqualität

Die Luftqualitätsparameter, die in Nordrhein-Westfalen verhältnismäßig zahlreich in einem Großteil der Gebietseinheiten untersucht worden waren, sind bei der MS bislang erst in Ansätzen berücksichtigt worden. So war beispielsweise in einer ökologischen Studie in Südwest-Finnland eine Beziehung zwischen der Schubhäufigkeit der MS und der Konzentration des inhalierbaren partikulären Substanzen und sauren Gasen (SO_2 , NO_x) beschrieben worden (157). Im Raum Gniezno (Polen) waren Luftstaubniederschlag, SO_2 - und CO-Verschmutzung der Luft und klimatische Variable (jährliche Temperatur, saisonale Temperatur, Sonnenexposition) in zeitlicher Hinsicht mit der MS-Inzidenz korreliert worden, ohne dass irgendein Zusammenhang festgestellt wurde (158). Alle signifikant oder grenzwertig signifikant korrelierenden Variablen sollen daher eingehender besprochen werden.

4.2.11. Ozon

In der bivariaten Analyse für NRW erwies sich zum einen der Luftqualitätsparameter **Ozon** als signifikant. Für die Stadtkreise fand sich eine grenzwertige Signifikanz in der bivariaten Analyse, während bei den Landkreisen sich keinerlei signifikante Korrelation zeigte. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich (bei Stadt- und Landkreisen) auch nur um eine relativ geringe Zahl von Stichproben handelt.

Ozon, ein gasförmiger, farbloser Schadstoff, der die Bindehäute und die oberen Atemwege reizt, ist ein extrem starkes Oxidationsmittel und damit auch ein Reizstoff. Es gibt zwei Arten von Ozon: zum einen das stratosphärische Ozon (natürlich vorkommendes Ozon), welches aus der photolytischen Spaltung von molekularem zu atomarem Sauerstoff und Weiterreaktion mit molekularem Sauerstoff entsteht (Entstehung in ca. 20-30 km Höhe), zum anderen das anthropogene Ozon, das bodennah aus der Photolyse von Stickstoffdioxid entsteht. Dies ist auch der Hauptbestandteil des photochemischen Smogs (90%). Im Weiteren sind für die Bildung auch organische Kohlenwasserstoffe mit ausschlaggebend. Als Hauptproduzenten für diese Vorläufersubstanzen sind Kraftfahrzeuge, die petrochemische Industrie sowie Kraftwerke anzusehen (117).

Die Immissionskonzentrationen von Ozon weisen in Deutschland ein Süd-Nord-Gefälle auf, d.h. hohe Immissionswerte im Süden und abnehmend nach Norden. Betrachtet man die Ozonimmissionen in Europa so zeigt sich ebenfalls ein Süd-Nord-Gefälle mit hohen Werten im Süden (Sizilien, Italien, Portugal) und abnehmend nach Norden. Wenn man dies mit der Verteilung der MS-Raten vergleicht (8-12) so zeigt sich hier ein inverses Verhalten. Dies könnte als Gegenargument gegen einen Zusammenhang zwischen Ozoneinfluss und MS-Erkrankung angeführt werden.

Ozon reagiert aufgrund seiner hohen Reaktionsbereitschaft an den Schleimhautoberflächen des Atemtraktes und gelangt bis in die Lungenperipherie. Die Auswirkungen zeigen sich in subjektiven Störungen wie Tränenreiz, Husten, Kopfschmerzen, der meist jedoch durch die Begleitstoffe des photochemischen Smog verursacht wird, Veränderung von Lungenfunktionsparametern, Reduzierung der physischen Belastbarkeit, entzündlichen Gewebereaktionen sowie einer Zunahme der Häufigkeit von Asthmaanfällen.

Die Reizung der Atemwegsoberfläche durch das Ozon führt zu entzündlichen Prozessen mit Einstrom von Abwehrzellen (Makrophagen, Leukozyten) sowie Permeabilitätserhöhung der Membranen. In der Bronchiallavage lassen sich auch ein erhöhter Gesamteiweißgehalt, Fibronektinspiegel und erhöhte Prostaglandine und Leukotriene nachweisen. Immunologisch ließ sich bei Kindern in stärker belasteten Gebieten eine Abnahme der T-Helferzellen und natürlichen Killerzellen sowie eine Zunahme der T-Supressorzellen nachweisen (118). Bei der MS findet man hingegen, zumindest in akuten Schüben, eine Zunahme der Ratio Helfer-/Supressorzellen, während die natürlichen Killerzellen ebenso wie unter Ozonbelastung vermindert oder aber normal sind (119).

Im Zusammenhang mit der MS ist grundsätzlich von Bedeutung, dass eine immunologische Komponente zur Auslösung von MS-Erkrankung beschrieben wird (Erhöhung von Immunglobulin G, Abfall der T-Supressorzellen), aber auch Anfall von inflammatorischen Mediatoren wie Leukotrienen, Prostaglandinen (119) und Fibronektin (120). Daneben könnte Ozon, ebenso wie Zigarettenrauch (121,122), über eine vermehrte Infektanfälligkeit (123) zum Auslösen der MS führen.

Weiter ist zu erwähnen, dass Fibronectin immunhistochemisch bei aktiver MS in der Gefäßwand des ZNS und extrazellulär in den Makrophagen der Plaques gefunden wurde (120), nachdem es zuvor schon mit derselben Lokalisation (124) bzw. perivaskulär (125) bei der EAE nachgewiesen worden war. Im Liquor MS-Kranker wurden die Fibronectinspiegel allerdings kontrovers diskutiert (126-128). In neueren Untersuchungen war ein Fragment von Fibronectin (CS-1) als Ligand für Alpha-4-Integrin bei EAE identifiziert worden (129), was Therapieansätze mittels Passageinhibition an der Blut-Hirn-Schranke sinnvoll erscheinen ließ. Bei verschiedenen Tiermodellen bzw. In-vitro-Systemen waren derartige Versuche, die Blut-Hirn-Schranke zu stabilisieren, mit Interferon-beta (130), Alpha-Liponsäure (131), Minozoclin (132) und zyklischen Designerpeptiden (133) bzw. bei MS-Kranken mit Interferon-beta 1b (134) erfolgreich. Tysabri, ein monoklonaler Antikörper gegen Alpha-4-Integrin (135) war in den USA bereits zur Therapie MS-Kranker zugelassen worden, musste allerdings nach zwei Todesfällen an progressiver multifokaler Leukenzephalopathie vorzeitig vom Markt genommen werden (Pressemitteilung der Firma Biogen Idec vom 28.02.2005).

4.2.12. Trichlorethan

In der bivariaten Analyse der Luftqualitätsparameter von Nordrhein-Westfalen zeigte sich der Parameter **Trichlorethan** als grenzwertig signifikant. Bei den Stadt- und Landkreisen konnte keine Signifikanz aufgezeigt werden. Eine multivariate Analyse wurde aufgrund der zu geringen Stichprobenanzahl nicht durchgeführt.

Alle halogenierten Kohlenwasserstoffe zeichnen sich durch eine hohe Flüchtigkeit, schwere Entflammbarkeit, sowie relativ geringe chemische Reaktionsbereitschaft aus. Sie werden hauptsächlich als Lösungsmittel und zur Synthese bei verschiedenen industriellen Vorgängen eingesetzt. Der Hauptanteil der produzierten Kohlenwasserstoffe wird in die Atmosphäre abgegeben (ca. 95%) und findet sich daher sowohl in der Luft und im Wasser als auch im Boden und in Pflanzen (136).

Der Mensch nimmt halogenierte Kohlenwasserstoffe hauptsächlich über die Atmung (inhalativ) oder über Trinkwasser und Nahrungsmittel auf.

Trichlorethan ist eine farblose, leicht flüchtige Flüssigkeit, die überwiegend als Lösungsmittel eingesetzt wird bzw. in der Metallindustrie als Kaltreiniger von

Metallen Verwendung findet. Trichlorethan kommt in der Umwelt nicht natürlich vor. Durch seine hohe Flüchtigkeit kommt es zu einer raschen Diffusion in die Atmosphäre, so dass die überwiegende Aufnahme durch den Menschen über die Atemwege (inhalativ) erfolgt. Aufnahme über die Haut und den Gastrointestinaltrakt sind ebenfalls möglich. Im menschlichen Organismus erfolgt kaum eine Metabolisierung, so dass der größte Teil wieder abgeatmet (80-90%) wird. Ein geringer Anteil wird zu Trichlorethanol und Trichloressigsäure abgebaut und ausgeschieden (136). Trichlorethan kann die Blut-Hirnschranke durchdringen, eine Plazentagängigkeit wird diskutiert (136).

Die Substanz wirkt sich depressorisch auf das ZNS aus. Es resultieren Leistungsminderung, Lähmungen, Areflexie der Regulationszentren von Atmung und Kreislauf, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen sowie Verwirrtheit. In einigen Fällen ließ sich eine erhöhte intrathekale Albuminkonzentration als Zeichen einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke unter organische Lösungsmittelexposition nachweisen (137). Zusätzlich kommt es zu Reizungen der Atemwege sowie Schädigungen an Leber und Nieren. Bei wiederholtem Hautkontakt können durch Entfettung der Haut Dermatitisen beobachtet werden. Tierversuche bei Affen hatten eine Veränderung von Proteinen der Gliazellen des sensomotorischen zerebralen Kortex gezeigt (136).

Eine grundsätzlich erhöhte Entzündungsbereitschaft des ZNS und eine Störung der Blut-Hirn-Schranke finden sich auch bei der MS. Weitere Ausführungen zu möglichen Pathomechanismen bleiben jedoch vorerst rein spekulativ.

4.2.13. Benzol

Benzol ist der einfachste aromatische Kohlenwasserstoff. Er ist chemisch stabil, brennbar, in Wasser nur schwach löslich und insgesamt sehr reaktionsträge. In der Natur kommt Benzol nur in sehr geringen Mengen vor. So ist es ein Bestandteil von Rohöl und entsteht bei der unvollständigen Verbrennung von organischen Verbindungen. Benzol wird als wichtiger Grundstoff in der chemischen Industrie verwendet, z. B. zur Herstellung von Kunststoffen, Harzen, Pflanzenschutzmitteln, Waschmitteln und Farbstoffen. Die Herstellung erfolgt heute überwiegend aus Erdöl. Ein Teil der Benzolemission ist auch im Zusammenhang mit dem Kfz-Verkehr zu sehen; so stammt sie zu ca. 50% aus

dem Treibstoff. Für die Benzolbelastung des Menschen ist auch der Nikotinkonsum mit zu beachten. Besonders in Raucherhaushalten wurden erhöhte Benzolwerte bei Innenraumluftmessungen festgestellt. Selbst durch Passivrauchen werden noch 7% der Gesamtaufnahme an Benzol aufgenommen (138).

Die häufigste Aufnahme von Benzol durch den Menschen erfolgt über die Atemwege, aber auch über den direkten Hautkontakt und den Gastrointestinaltrakt kann eine Resorption erfolgen. Durch seine hohe Lipophilie wird Benzol im Plasma hauptsächlich an Lipoproteine gebunden. Die Ablagerung erfolgt zunächst in den gut durchbluteten Organen wie Leber, Herz, Niere, Gehirn und endokrine Drüsen, im Verlauf dann auch in Muskulatur und Haut. Die Ausscheidung von Benzol aus dem Organismus erfolgt über Abatmung sowie Metabolisierung im Leberparenchym, wobei als Hauptmetabolit Phenol gebildet wird (138).

Symptome beim Menschen nach Benzolintoxikationen lassen sich meist nur bei hohen Konzentrationen aufweisen. Es kommt dann zu meist reversiblen Beeinträchtigungen wie Fieber, absoluter Arrhythmie, Pulsbeschleunigung, Brechreiz und Erbrechen, aber auch Sehstörungen, Zittern der Extremitäten sowie tonisch-klonischen Krämpfen. Bei der chronischen Intoxikation findet sich meist eine Beeinflussung der Hämatopoese. Es kommt zu einer Depression des Knochenmarks. Im peripheren Blutbild finden sich morphologische Veränderungen sowie funktionelle Störungen der Blutbestandteile. Eine kanzerogene Wirkung wird vor allem im Zusammenhang mit Leukämien beschrieben. Bei Exposition mit hohen Benzolkonzentrationen treten aplastische Anämien auf, nach Beendigung der Exposition werden dann aber auch Leukämien beschrieben (besonders akute myeloische Leukämie) (138).

In einem dokumentierten Fall wurde bei einem 61-jährigen Maler, der ca. 30 Jahre mit organischen Lösungsmitteln (u. a. Benzol) ohne Schutzmaßnahmen gearbeitet hatte, eine zentrale und periphere Neuropathie diagnostiziert (139).

Ein Zusammenhang mit der MS wäre angesichts der beschriebenen ZNS-Effekte der Substanz theoretisch möglich, weitere Untersuchungen bleiben jedoch abzuwarten.

4.2.14. Arsen

In der bivariaten Analyse für die Landkreise wies **Arsen** eine Signifikanz auf. Für die Stadtkreise sowie für alle Kreise konnte durch die bivariate Analyse keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Arsen ist ein häufig vorkommendes Element sowohl in der Erdkruste als auch in der Erdatmosphäre. Es wird zu den Metalloiden gerechnet, da es metallische und nichtmetallische Eigenschaften besitzt, und kommt in der Umwelt in zahlreichen Verbindungen vor. Geringe Spuren finden sich im Boden und im Grundwasser, in niedrigen Konzentrationen kommt es in allen Organismen vor (140).

Schon seit langem ist Arsen für seine Toxizität bekannt (vor allem die 3-wertigen Verbindungen). Häufige Anwendung findet es daher auch als Pestizid.

Der Mensch nimmt Arsen durch die Luft und über Lebensmittel zu sich (besonders Muscheln und Fisch). Anreicherungen finden sich vor allem in Haut, Lunge, Knochen und Gehirn. Die Ausscheidung erfolgt zu 90% über den Urin.

Die klinische Symptomatik wird überwiegend durch die kapillartoxische Wirkung von Arsen verursacht. Es zeigen sich Schleimhautschäden des Gastrointestinaltraktes mit Erbrechen, wässrigen Diarrhoen und Schmerzen. Im Verlauf kommt es zur Lähmung der Kapillaren und Schädigung der Herz-Kreislauffunktion bis zum Tod durch Kreislaufschock (140).

Wird die akute Phase überlebt, so zeigt sich oft nach ca. 3 Monaten eine Polyneuritis.

Bei chronischen Vergiftungen finden sich Hautveränderungen sowie neurologische Störungen durch gefäß- und durchblutungsbedingte Schädigung. Anorganische Arsenverbindungen können hypoplastische Anämien auslösen bis hin zu einer Agranulozytose. Eine erhöhte Krebsrate wurde u. a. für Lunge, Niere und Haut beobachtet (140).

Ein Zusammenhang mit der MS-Inzidenz wäre theoretisch über die ZNS-Effekte von Arsen deutbar. Andererseits spricht die deskriptive Epidemiologie der MS, die eher niedrige Raten in Küstennähe (37,40) mit vermehrtem Fischkonsum der Bevölkerungsgruppen aufweist, gegen einen Zusammenhang. Weitere Untersuchungen bleiben abzuwarten.

4.2.15. Blei

In der bivariaten Analyse zeigte sich bei den Landkreisen eine signifikante Korrelation für den Luftqualitätsparameter **Blei**.

Blei ist ein giftiges Schwermetall und setzt sich natürlich vorkommend aus mehreren Isotopen zusammen. Blei kommt in der Natur in den Gesteinen der Erdkruste vor, bei Vulkanausbrüchen oder auch bei Waldbränden. Als hauptsächliche Belastungsquelle für den Menschen gilt der KFZ-Verkehr (Bleigehalt im Benzin), aber auch Lebensmittel (hoher Bleigehalt bei Pflanzen mit großer, rauer Blattoberfläche; bei tierischen Lebensmitteln durch Verzehr von kontaminierter Vegetation) und Trinkwasser (Kontamination über Bleirohre). Eine weitere Emissionsquelle stellt die Verhüttung von Bleierzen da (141).

Bei Luftmessungen zeigt sich eine deutlich höhere Konzentration vor allem in Industriegebieten (11000 ng/m^3), aber auch in Städten (7800 ng/m^3) als in ländlichen Gebieten (200 ng/m^3). Auch bei der Verteilung von Blei im Boden zeigt sich das gleiche Verhalten (größer Belastungen in Industriegebieten) (141). Hier zeigt sich ein nicht-kompatibles Verhalten im Vergleich zur MS in Nordrhein-Westfalen, wo ein Stadt-Land-Gradient vermisst wird. Andererseits hatte sich jedoch eine positive Korrelation mit der Gesamtindustrie in der bivariaten Analyse für die Stadtkreise gezeigt.

Die Hauptzufuhr von Blei in den menschlichen Körper erfolgt über Lebensmittel (ca. 80% der Gesamtzufuhr), in geringem Ausmaß auch über Trinkwasser, Rauchen und, bei Kleinkindern, auch über Boden-/Staub- und Sandpartikel.

Die Absorption erfolgt zu ca. 10% gastrointestinal (50% bei Kleinkindern) und 40% inhalativ. Bleitetraethyl kann auch über die Haut absorbiert werden. Nach Absorption werden 99% des Bleis an das Hämoglobin in Erythrozyten gebunden. Die Hauptmenge wird im Knochen eingelagert (90% Erwachsene, 54-74% Kinder). Bleiionen können die Plazenta und auch die Blut-Hirnschranke passieren (141).

Akute Vergiftungen mit Blei finden sich insgesamt nur sehr selten. Die Symptome sind unspezifisch wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Darmkoliken, Kollaps, Hypertonie und Blutbildveränderungen. Besonders organische Bleiverbindungen verursachen Störungen am Nervensystem, z.B. Koma, Krämpfe, zerebrale Ödeme, Blutdruckabfall, Temperaturerhöhung, Delirium und Hyperreflexie. Chronische

Bleivergiftungen betreffen besonders auch bei Kindern das hämatopoetische System und das ZNS in Form von Müdigkeit, Nervosität, Streckerschwäche, Konzentrationsstörungen, Tremor und Halluzinationen. Die Bleienzephalopathie kann bei Kindern zu neurologischen und neuropsychologischen Spätschäden führen.

Bei hoher chronischer Bleibelastung kann es zu Anämien kommen, die hypochrom und mikrozytär sind. Die Hämoglobinsynthese ist durch die Hemmung verschiedener Enzyme gestört. Dies führt wiederum zu einem Anstieg der Delta-Aminolävulinsäure (Delta-ALA), die mit neurotoxischen Wirkungen im Organismus einhergeht (141).

Besonders bei schweren Vergiftungen kann eine Schädigung der peripheren motorischen Nerven auftreten. Dies äußert sich durch Streckerschwächen der Hand, beidseitige Radialislähmungen, Strecklähmungen der Unterarme und schmerzlose Polyneuritis. Subklinisch finden sich herabgesetzte Leitungsgeschwindigkeiten der motorischen und sensiblen peripheren Nervenfasern (141).

Die Auswirkungen von Blei auf das zentrale und periphere Nervensystem können vorerst rein hypothetisch im Zusammenhang mit der MS-Erkrankung gesehen werden. Neben den neurologischen Auswirkungen werden im Tierversuch aber auch immuntoxische Wirkungen beschrieben (141), die im Zusammenhang mit der MS diskutiert werden können. Weitere Untersuchungen bleiben abzuwarten.

4.2.16. Nickel

In der bivariaten Analyse erwies sich sowohl bei den Landkreisen, den Stadtkreisen als auch bei allen Kreisen der Luftqualitätsparameter **Nickel** als signifikant mit der MS-Mortalität assoziiert. In der multivariaten Analyse in allen Kreisen war es jedoch nicht signifikant korreliert.

Nickel gehört in die Gruppe der Übergangsmetalle (142). Es kommt als silberfarbendes Metall, dunkelgraues Kristall oder grüner Puder vor. Es ist brennbar und reizt die Schleimhäute. In seiner Elementarform ist es geruchlos. Nickelsalze (Azetate, Nitrate und Sulfate) sind alle wasserlöslich, die Elementarform dagegen ist nicht wasserlöslich. Nickel kommt natürlich in der Atmosphäre, im Meer, bei Vulkanausbrüchen, bei Waldbränden und in Pflanzen sowie im Boden, meist als Sulfid oder Erz, vor. Verwendung findet es vor allem in der Stahlherstellung, bei

der Prägung von Münzen und in Legierungen, z.B. bei Küchenutensilien. Nickelsulfat wird bei der Herstellung von Elektroplatinen und Nickel-Cadmium-Batterien verwendet, Nickelcarbonat findet sich in Transistoren (143).

Nahrungsmittel mit einem hohen Nickelgehalt sind Nüsse, Samen, Kakao und Getreide. Im Zigarettenrauch sind ebenfalls hohe Nickelkonzentrationen enthalten.

Die Absorption im Gastrointestinaltrakt im Tierversuch beträgt ca. 1 - 10% des mit der Nahrung aufgenommenen Nickels. Die Absorptionsrate durch Inhalation zeigt sich als sehr variabel, ebenso die Aufnahme über die Haut. Aufgenommene lösliche Nickelverbindungen sammeln sich in Leber, Niere und Lunge an. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Nieren (144) und die Fäzes, geringe Mengen können auch über den Schweiß eliminiert werden (143).

Die meisten Nickelverbindungen weisen keine hohe Toxizität auf. Meist werden lokal allergische Reaktionen in Form von Ekzemen beschrieben. Im Gastrointestinaltrakt werden Nickelverbindungen nur in sehr geringem Masse absorbiert. Bei sehr hoher Nickelzufuhr kann es jedoch zu Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Beschwerden, Diarrhöe, Unwohlsein, Husten und Atemnot kommen (143).

Durch Inhalation von Nickelverbindungen können Kopf- und Halsschmerzen, Heiserkeit und unproduktiver Husten auftreten. Im Weiteren werden auch Engegefühl in der Brust, Dyspnoe sowie retrosternale Schmerzen beschrieben. Als späte Folgeerscheinungen kann es auch zum Lungenödem und zur interstitiellen Fibrose kommen. Nickelcarbonyl wird als die am stärksten toxische Verbindung beschrieben: hier werden auch eine Nephrotoxizität mit Proteinurie (143), Krampfanfälle, Myalgien und Hyperglykämien (144) genannt.

Bei Augenkontakt kommt es zu einer Reizung der Schleimhäute mit vermehrtem Tränenfluss.

Hautkontakt mit Nickel kann zunächst Juckreiz und Brennen verursachen, im Verlauf können folliculäre oder erythematöse Hautveränderungen auftreten bis hin zu Ulzerationen und einem Exanthem.

Bei chronischen Vergiftungen wurden allergische Reaktionen, Osteomyelitis sowie Osteonekrosen beschrieben. Eine Karzinogenität konnte für wasserlösliche Nickelsalze direkt nicht nachgewiesen werden, aber eine Promoterfunktion wird

diskutiert. Bei Arbeitern, die mit Schmelzvorgängen oder in Raffinerien tätig waren, wurde ein erhöhtes Risiko für Lungen- und Nasenkrebs gefunden. Im Tierversuch wurden auch Sarkome beobachtet (143).

Bei chronischer Inhalation kommt es zu Infektionen der oberen Atemwege wie chronischer Rhinitis und Sinusitis, Asthma und einem generell erhöhten Risiko für Atemwegserkrankungen (143). Eine Leukozytose sowie eine Fibroblastenproliferation wurden beschrieben (145).

Im Tierversuch wurde eine potentielle Vasokonstriktion der Koronargefäße beschrieben, bei Menschen hat sich bisher jedoch keine erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden (144).

Chronischer Hautkontakt kann zu Pigmentierungsveränderungen führen.

Eine genschädigende Wirkung von Nickel wurde beobachtet, wobei sich in den Tests Schädigungen der DNA, Chromosomenaberrationen und -transformationen und Chromatid austausch zeigten. Besonders lösliche Nickelverbindungen bewirken eine Hemmung der DNA-Replikation in menschlichen Lymphozyten (146).

Immuntoxische Auswirkungen werden ebenfalls beschrieben. So kommt es nach intramuskulärer Gabe von Nickel zu einer Abnahme von natürlichen Killerzellen und T-Lymphozyten. Nach einer akuten Exposition mit NiCl_2 kann bereits nach einer Stunde eine Verminderung der Lymphozyten festgestellt werden (147). Im Weiteren wurde eine verminderte Produktion von Th1- (IFN-gamma) und Th2-(IL-10) Zellen beschrieben (148).

Bei intratrachealer Gabe (Tierversuch mit Mäusen) ließ sich in der Lunge eine passagere Unterdrückung der Aktivität der natürlichen Killerzellen nachweisen. $\text{TNF } \alpha$ war im Sekret der bronchoalveolären Lavage erniedrigt (149).

In einem weiteren Tierversuch mit Ratten wurde eine Reduktion der Alveolarmakrophagen beschrieben (150).

Nach parenteraler Aufnahme wurden Antikörperreaktionen und Milzzellproliferationen beobachtet. Die immuntoxischen Reaktionen sind abhängig von der Dosis, Form und Löslichkeit des absorbierten Nickels (143).

Die Auswirkungen von Nickelverbindungen auf die Fertilität und Reproduktion wurde im Tierversuch untersucht. Hier werden eine höhere Abortrate, geringeres fetales Gewicht, Hodendegenerationen sowie Missbildungen des Feten beschrieben.

Neurotoxische Symptome zeigen sich in Form von Schwindel, Schwäche, Hirnödemen, sowie punktförmigen Blutungen in Hirn, Kleinhirn und Hirnstamm mit Degeneration der neuralen Fasern (143).

Die beschriebenen neuro- und teilweise auch immunotoxischen Wirkungen, insbesondere aber der immunsuppressive und fokale Infektionen begünstigende Effekt auf die Atemwege, lassen theoretisch eine inzidenzfördernde Wirkung bei der MS möglich erscheinen (151).

Natürliche Killerzellen (NK), die unter Nickerexposition vermindert waren (147), wurden bei der MS mehrfach untersucht und entweder erniedrigt oder unverändert gefunden (119,152,153). Neuere Längsschnittuntersuchungen weisen auf Fluktuationen der NK-Zellaktivität im Sinne einer gesteigerten funktionellen Deaktivierung während klinischer Schübe der Erkrankung hin (154). Neuerdings wird ein NK1- von einem NK2-Typ mit unterschiedlichem Zytokinmuster differenziert, die antagonistische Funktionen – ähnlich den TH1- und TH2-Lymphozyten – aufweisen; bei Schüben der MS geht die NK2-Eigenschaft der NK-Zellen verloren, während sie nach deren Abklingen wieder vermehrt in den Vordergrund trat (155,156). Weitere Untersuchungen hierzu bleiben abzuwarten.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Multiple-Sklerose-Mortalität im Bundesland Nordrhein-Westfalen in Beziehung zu multiplen geoklimatischen und sozioökonomischen Faktoren. Die Mortalitätsdaten an Hand der Totenscheinstatistik zur MS aus dem Zeitraum 1975 – 1993 wurden ausgewertet und eine Berechnung für 4 zeitliche Unterperioden (1975 - 1979, 1980 - 1984, 1985 - 1989, 1990 - 1993) jeweils für die Gesamtbevölkerung und nach Geschlechtern getrennt durchgeführt. Danach wurden die Rohmortalitäten der einzelnen Verwaltungseinheiten, jeweils über den Gesamtzeitraum (1975 - 1993), errechnet. Um die berechneten Daten der einzelnen Verwaltungseinheiten bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Altersstruktur untereinander vergleichen zu können, wurde eine Altersstandardisierung nach der direkten Methode vorgenommen. Aus den altersspezifischen Mortalitätsraten wurde die altersadjustierte Mortalitätsrate ermittelt. Hierbei wurde unterstellt, dass die Alterstruktur der Studienpopulation der Standardpopulation (Durchschnitt der Bevölkerungszahl von 1975 - 1993) entspricht.

Zur Überprüfung, ob die erwartete Verteilung der altersadjustierten Mortalitätsraten mit der Verteilung der experimentellen Daten übereinstimmt, wurde der Chi²- Homogenitäts-Test angewandt.

Eine große Anzahl geoklimatischer und soziokultureller Faktoren aus den Bereichen Bevölkerung und Bevölkerungsbewegung, Gesundheitswesen, Unterricht und Bildung, Industriedaten aus den Jahren 1954 und 1976, Bodennutzung, Viehwirtschaft, Krebsmortalität, Umwelt und Verkehr, Luftqualität und Klima wurden aus unterschiedlicher statistischen Quellen des Landes Nordrhein-Westfalen erhoben. Da ein Teil der statistischen Daten in den Jahren 1954 - 55 ermittelt wurden, d.h. vor der neuen Festsetzung der Kreiszugehörigkeiten im Jahr 1966, wurden die Altkreise den Neukreisen gegenübergestellt, um eine annähernde Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Im Folgenden wurde zunächst eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Zum einen wurden die Rohmortalitäten mit den altersadjustierten Mortalitäten korreliert. So dann wurden die altersadjustierten Mortalitäten mit den

verschiedenen Umweltfaktoren korreliert. Dies erfolgte für alle Kreise sowie für Stadt- und Landkreise getrennt. Als signifikant wurde $p \leq 0,05$ definiert (zweiseitig), grenzwertig signifikant $0,05 < p \leq 0,1$. Für alle Kreise (N=54) wurde anschließend eine multivariate Analyse in Form der multiplen linearen Regression durchgeführt.

Die jährliche Rohmortalität 1975 - 93 für das Land betrug 1,27/100000 Einwohner. Für Frauen betrug die Rohmortalitätsrate 1,45/100000 Einwohner, für Männer 1,07/100000 Einwohner. Das Geschlechtsverhältnis betrug somit 1,17.

Für die zeitlichen Untereinheiten für beide Geschlechter betrug die Rohmortalität im Zeitraum von 1975 - 1979 1,34/100000, von 1980 - 1984 1,32/100000, von 1985 - 1989 1,08/100000 und von 1990 - 1993 1,19/100000. Getrennt nach Geschlechtern ergab sich für Frauen folgende Rohmortalitäten: von 1975 - 1979 1,66/100000, von 1980 - 1984 1,56/100000, von 1985 - 1989 1,19/100000 und von 1990 - 1993 1,37/100000.

Für Männer berechneten sich folgende Raten: von 1975 - 1979 1,24/100000, von 1980 - 1984 1,06/100000, von 1985 - 1989 0,95/100000 und von 1990 - 1993 1,00/100000.

Der abnehmende zeitliche Trend war bei beiden Geschlechtern und in der Gesamtgruppe signifikant.

Zwischen den Rohmortalitäten und den altersadjustierten MS-Mortalitätsraten zeigte sich ein hohes Maß an Korrelation (Spearman $r = 0,918$, $p < 0,0001$).

Ein Nord-Süd-Gefälle ergab sich bei Betrachtung der Graphiken nicht.

Folgende Faktoren zeigten sich für **alle Kreise signifikant** korreliert mit der altersadjustierten MS-Mortalität: „Fortzüge/Bevölkerung“ (negativ), „tatsächlich betriebene Betten in Sonderkrankenhäusern/Bevölkerung“, „standardisierte Mortalitätsrate für Kolonkarzinome bei Frauen“, „Ozon in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (1992)“, „Nickelverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1989)“.

Grenzwertig signifikant korrelierten die Variablen „öffentliche und private Mittelschulen (Realschulen)/Bevölkerung“ (negativ), „Beschäftigte in der papiererzeugenden- und verarbeitenden Industrie/Bevölkerung 1976“, „Beschäftigte in der papiererzeugenden Industrie/Bevölkerung 1976“, „standar-

disierte Mortalitätsrate für Blasenkarzinome bei Männern“, „Kraftfahrzeuge/Bevölkerung“ (negativ), „Benzolimmission 1989“ und „Trichlorethanimmission 1989“.

Für die **Stadtkreise** waren folgende Parameter **signifikant** korreliert: „öffentliche und private Mittelschulen (Realschulen)/Bevölkerung“ (negativ), „Schülerzahlen an öffentlichen und privaten Mittelschulen (Realschulen)/Bevölkerung“ (negativ), „Beschäftigte in der Gesamtindustrie/Bevölkerung 1954“, „Beschäftigte in der Metallindustrie/Bevölkerung 1954“, „Beschäftigte in der Gesamtindustrie/Bevölkerung 1976“, „Beschäftigte in der Metallindustrie/Bevölkerung 1976“, „Beschäftigte in der Textilindustrie/Bevölkerung 1976“, „Beschäftigte in der Papiererzeugende Industrie/Bevölkerung 1976“, „Haus- und Kleingärten/Gesamtwirtschaftsfläche“, „standardisierte Mortalitätsrate für Rektumkarzinome bei Männer“ (negativ) und „standardisierte Mortalitätsrate für Hodgkin-Lymphome bei Männern“.

Grenzwertig signifikant korreliert waren die folgenden Variablen: „Fortzüge/Bevölkerung“ (negativ), „Obstanlagen/Gesamtwirtschaftsfläche (in ha)“, „Haus- und Kleingärten/landwirtschaftlicher Nutzfläche (in ha)“, „Obstanlagen/landwirtschaftlicher Nutzfläche (in ha)“, „standardisierte Mortalitätsrate für Kolonkarzinome bei Frauen“, „standardisierte Mortalitätsrate für Blasenkarzinome bei Männern“, „Ozon in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft (Jahresmittelwerte der Stundenwerte 1992)“ und „Nickelverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989)“.

Für die **Landkreise** errechneten sich die folgenden Parameter als **signifikant**: „Ärzte/Bevölkerung“, „tatsächlich betriebene Betten in Allgemeinkrankenhäusern/Bevölkerung“, „tatsächlich betriebene Betten in Sonderkrankenhäusern/Bevölkerung“, „standardisierte Mortalitätsrate für Kolonkarzinome bei Männern“, „standardisierte Mortalitätsrate für Kolonkarzinome bei Frauen“, „Nickelverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1989“ und „Arsenverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1989“.

Grenzwertig signifikant waren die Variablen „öffentliche und private höhere Schulen/Bevölkerung (Stand 1955)“, „öffentliche und private Hilfsschulen/Bevölkerung (Stand 1955)“, „Schülerzahl an öffentlichen und privaten

Hilfsschulen/Bevölkerung (Stand 1955)“ und „Bleiverbindungen im Schwebstaub in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jahresmittelwerte 1989)“.

Die Klimadaten, die nur für einen Teil der Landkreise vorlagen, zeigten in der bivariaten Analyse keine Korrelation.

Im Weiteren wurde über alle Kreise hinweg für die bivariat zumindest grenzwertig signifikanten Variablen ($p < 0,10$) eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Hierdurch können Variablen, die in der Korrelationsanalyse nach Spearman nur durch Sekundärkorrelation mit einer oder mehrerer der untersuchten Variablen mit der MS korrelieren, statistisch aufgedeckt und eliminiert werden.

Bei der multivariaten Analyse für alle Kreise mit der „Backward elimination“-Methode ergaben sich keine signifikanten Parameter.

In der vorliegenden Studie wurde ein Schwerpunkt auf die Luftqualitätsparameter gesetzt, da es über diesen Bereich bisher keine detaillierten Untersuchungen gibt. Bei den Analysen zeigten sich die Parameter Ozon, Nickel, Blei, Arsen, Benzol sowie auch Trichlorethan als signifikant bzw. grenzwertig signifikant mit der MS-Mortalität korreliert. Diese Substanzen bewirken im Organismus z.T. immunologische sowie auch neurotoxische Veränderungen, so dass Beziehungen zur Pathogenese der MS grundsätzlich möglich sind. Weitere Untersuchungen zu diesem Themenkomplex sind notwendig.

6. Literatur

1. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, Bulmann D, Hashimoto L, Paty DW, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murray TJ, Seland TP, Metz L, Bell R, Duquette P, Gray T, Nelson R, Weinshenker B, Brunner D, Ebers GC: A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-285
2. Kenealy S, Pericak-Vance MA, Haines JL: The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 143: 7-12
3. Lauer K: Zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose. In: Huffmann G, Braune HJ (Hrsg.) *Zerebrale und spinale Prozesse: Encephalitis disseminata, Epilepsie, degenerative Erkrankungen, Traumen, Tumoren, Rehabilitation*. Reinbek bei Hamburg: Einhorn Presse-Verlag, 1996: 20-33
4. Hennekens C, Buring JE, Mayrent SC: *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Co., 1987
5. Lauer K: Ecological studies of multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 18-26
6. Wolfson C, Granieri E, Lauer K: Case-control studies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl. 2): 5-14
7. Riise T: Historical cohort studies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl. 2): 15-17
8. Rosati G: The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001; 22: 117-139
9. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G: The world-wide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 182-191
10. Compston A: Distribution of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (Hrsg.) *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone, 1998: 63-100
11. Lauer K: Die Epidemiologie der multiplen Sklerose. In: Kölmel HW, Henkes H (Hrsg.) *Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, 3. Erg. Lfg.* Landsberg/Lech: Ecomed, 1997: 1-86
12. Granieri E, Casetta I, Tola MR, Rosati G: Epidemiologia della sclerosi multipla. In: Canal N, Ghezzi A, Zaffaroni M, Zibetti A (Hrsg.) *Sclerosi multipla. Attualità e prospettive*. Milano: Masson, 2001: 1-38
13. Kurtzke JF: Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382-427
14. Alter M, Loewenson R, Harshe M: The geographic distribution of multiple sclerosis: an examination of mathematical models. *J Chron Dis* 1973; 26: 755-767
15. Neutel C: Multiple sclerosis and the Canadian climate. *J Chron Dis* 1980; 33: 47-56

16. Grønli SA, Myrvoll E, Hansen G, Grønning M, Mellgren SI: Multiple sclerosis in north Norway, and first appearance in an indigenous population. *J. Neurol* 2000; 247: 129-133
17. O'Malley F, Dean G, Elian M: Multiple sclerosis and motor neurone disease: survival and how certified after death. *J Epidemiol Comm Health* 1987; 41: 14-17
18. Malmgren RM, Valdiviezo NL, Visscher BR, Clark VA, Detels R, Fukumoto M, Dudley JP: Underlying cause of death as recorded for multiple sclerosis patients: associated factors. *J Chron Dis* 1983; 36: 699-705
19. Massey EW, Schoenberg BS: International patterns of mortality from multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 189-196
20. Lai SM, Zhang ZX, Alter M, Sobel E: World-wide trends in multiple sclerosis mortality. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 56-67
21. Kurtzke JF, Lux WE: In defense of death data: an example with multiple sclerosis. *Neurology* 1985; 35: 1187-1790
22. Swingler RJ, Compston DAS: The distribution of multiple sclerosis in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986; 49: 1115-1124
23. Sällstrom T: Das Vorkommen und die Ausbreitung der multiplen Sklerose in Schweden. Zur geographischen Pathologie der multiplen Sklerose. *Acta Med Scand* 1942; Suppl.136: 1-141
24. Landtblom AM, Riise T, Boiko A., Söderfeldt B.: Distribution of multiple Sclerosis in Sweden based on mortality and disability compensation statistics. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 167-179
25. Westlund K: Distribution and mortality time trend of multiple sclerosis and some other diseases in Norway. *Acta Neurol Scand* 1970; 46: 455-483
26. Kurtzke JF: Further features of the Fennoscandian focus of multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1974; 50: 478-502
27. Alperovitch A, Bouvier MH: Geographical pattern of death rates from multiple sclerosis in France. *Acta Neurol. Scand.* 1982; 66: 454-461
28. Kurtzke J, Delasnerie-Lauprêtre N: Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 110-117
29. van Bockstael V, Gosselin S, Vukusic S, Confavreux C.: Prevalence of multiple sclerosis in French farmers: a nation-wide survey. *Mult Scler* 2004; 10 (Suppl. 2): 156
30. Meco G, Vanacore N, Bonifati V: The mortality rates for multiple sclerosis in Italy (1996-1987). *Neuroepidemiology* 1994; 13: 162-174
31. Tassinari T, Parodi S, Badino R, Vercelli M: Mortality trend for multiple sclerosis in Italy (1974-1993). *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 105-110
32. Granieri E, Casetta I, Tola MR: Epidemiology of multiple sclerosis in Italy and in southern Europe. *Acta Neurol Scand* 1995; 91 (Suppl. 161): 60-70
33. Navarro X: Geographical distribution of multiple sclerosis mortality in Spain. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 306-309

34. Mallada J: Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. *Rev Neurol* 1999; 29: 864-867
35. Llorca J, Guerrero-Alonso P, Prieto-Salceda D: Mortality trends of multiple sclerosis in Spain, 1951-1997: an age-period-cohort analysis. *Neroepidemiology* 2005; 24: 129-134
36. Lux WE, Kurtzke JF: Is Parkinson´s disease acquired? Evidence from a geographic comparison with multiple sclerosis. *Neurology* 1987; 37: 467-471
37. Warren S, Warren KG, Svenson LW, Schopflocher DP, Jones A: Geographic and temporal distribution of mortality rates for multiple sclerosis in Canada, 1965-1994. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 75-81
38. Wikström J: The epidemiology of multiple sclerosis and tuberculosis in Finland. *Acta Neurol. Scand.* 1975; 52: 207-215
39. Westlund K: Recent statistical data on multiple sclerosis and some other diseases in Norway. *Nordic Council Act Med Res Rep* 1982; 32: 19-29
40. Landtblom A-M, Riise T, Kurtzke JF: Further consideration on the distribution of multiple sclerosis in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 238-246
41. Williams ES, Jones DR, McKeran RO: Mortality rates from multiple sclerosis: geographical and temporal variations revisited. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991; 54: 104-109
42. Dassel H: A survey of multiple sclerosis in a northern part of Holland. *Acta Psych Neurol Scand* 1960; 35 (Suppl.147): 64-72
43. Georgi F, Hall P, Müller HR: Zur Problematik der Multiplen Sklerose: geomedizinische Studien in der Schweiz und in Ost-Afrika und ihre Bedeutung für Ätiologie und Pathogenese. *Biblioth Psychiatr Neurol* 1961;114: 1-121
44. Ekestern E, Lebhart G: Mortality from multiple sclerosis in Austria 1970-2001: dynamics, trends and prospects. *Eur J Neurol* 2004; 11: 511-520
45. Eadie MJ, Sutherland JM, Tyrer JH: Multiple sclerosis and poliomyelitis in Australasia. *Br Med J* 1965; 1: 1471-1473
46. Fawcett J, Skegg, DCG: Geographic distribution of MS in New Zealand. *Neurology* 1988; 38: 416-418
47. Resch J: Die multiple Sklerose als Mortalitätsdiagnose in der Bundesrepublik Deutschland. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1982; 50: 52-63
48. Lauer K, Firnhaber W: Mortalitätsdaten zur multiplen Sklerose für das Land Hessen: räumliche Verteilung und Korrelation mit soziogeographischen Variablen. *Verh Dtsch Ges Neurol* 1989; 5: 615-618
49. Lauer K, Firnhaber W: Die Multiple-Sklerose-Mortalität 1973-1987 in Baden-Württemberg im Vergleich mit soziogeographischen Variablen. *Nervenarzt* 1992; 63: 209-212
50. Lauer K, Plaum T: The multiple sclerosis (MS) mortality in the State of Rhineland-Palatinate, Germany, in geographical relation to medical, geoclimatic and social variables: an ecological study. *Eur J Neurol* 1998; 5 (Suppl. 3): 126

51. Wolfgram F: Similar geographical distribution of multiple sclerosis and cancer of the colon. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 294-302
52. Agranoff BW, Goldberg D: Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet* 1974; 2: 1061-1066
53. Kurtzke JF, Hamtoft H: Multiple sclerosis and Hodgkin´s disease in Denmark. *Acta Neurol Scand* 1976; 53: 358-374
54. Lauer K: Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies. *Acta Neurol Scand* 1995; 91 (Suppl. 161): 77-88
55. Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H: Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 733-737
56. Christman RF, Oglesby RT: Microbiological degradation and the formation of humus. In: Sarkanen K, Ludwig, C (Hrsg.) *Lignins. Occurrence, formation, structure and reactions*. New York: Wiley Interscience, 1971: 769-795
57. Lauer K: Environmental nitrophenols and autoimmunity. *Mol Immunol* 1990; 27: 697-698
58. Schoenberg BS: Calculating confidence intervals for rates and ratios. Simplified method utilizing tabular values based on the Poisson distribution. *Neuroepidemiology* 1983; 2: 157-265
59. Kreienbrock L, Schach S: *Epidemiologische Methoden*. Stuttgart: G.Fischer, 1995
60. Kurtzke JF: On statistical testing of prevalence studies. *J Chron. Dis* 1966; 19: 909-922
61. Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik von Nordrhein-Westfalen: *Statistisches Jahrbuch Nordrhein-Westfalen 1983*. Düsseldorf: Selbstverlag, 1983
62. Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik von Nordrhein-Westfalen: *Statistisches Jahrbuch Nordrhein-Westfalen 1953*, Düsseldorf: Selbstverlag, 1953
63. Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik von Nordrhein-Westfalen: *Die Bevölkerung in Nordrhein-Westfalen 1983, Bevölkerungsbewegung*. Düsseldorf: Selbstverlag, 1985
64. Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik von Nordrhein-Westfalen: *Heime für alte Menschen in Nordrhein-Westfalen am 30. Juni 1988*. Düsseldorf: Selbstverlag, 1989
65. Statistisches Landesamt von Nordrhein-Westfalen: *Statistisches Jahrbuch Nordrhein-Westfalen 1956*. Düsseldorf: Selbstverlag, 1956
66. Statistisches Landesamt von Nordrhein-Westfalen: *Die Industrie in Nordrhein-Westfalen im September 1954. Ergebnisse der Totalerhebung*. Düsseldorf: Selbstverlag, 1955
67. Statistisches Landesamt von Nordrhein-Westfalen: *Die Industrie in Nordrhein-Westfalen. Jahreszahlen 1953-1957. Ergebnisse der Industrierichterstattung*. Düsseldorf: Selbstverlag, 1958

68. Statistisches Landesamt von Nordrhein-Westfalen: Das Handwerk in Nordrhein-Westfalen. Ergebnisse der Handwerkszählung vom 31. Mai 1956. Düsseldorf: Selbstverlag, 1958
69. Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik von Nordrhein-Westfalen: Die Industrie in Nordrhein-Westfalen im September 1976. Ergebnisse der Totalerhebung. Düsseldorf: Selbstverlag, 1977
70. Statistisches Landesamt von Nordrhein-Westfalen: Die Forsten in Nordrhein-Westfalen. Ergebnisse der Forsterhebung 1961. Düsseldorf: Selbstverlag, 1965
71. Becker N, Frentzel-Beyme R, Wagner G: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Berlin: Springer-Verlag, 1984
72. Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik von Nordrhein-Westfalen: Statistisches Jahrbuch Nordrhein-Westfalen 1977, Düsseldorf: Selbstverlag, 1977
73. Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik von Nordrhein-Westfalen: Daten zur Umwelt Nordrhein-Westfalen 1975-1982., Düsseldorf: Selbstverlag, 1984
74. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen: TEMES Jahresberichte 1992, 1993 und 1994. Kontinuierliche telemetrische Luftqualitätsmessungen, Tabellenband 1992. Essen: Selbstverlag, 1995
75. Wichmann HE, Jöckel K-H, Molik B: Luftverunreinigung und Lungenkrebsrisiko. Ergebnisse einer Pilotstudie. Berlin: Erich Schmidt, 1991
76. Pfeffer H-U, Ellermann K: LIMES-Jahresberichte 1989. Diskontinuierliche Messungen, Reihe B: Schwebstaub und Inhaltsstoffe, Kohlenwasserstoffe. Essen: Landesanstalt für Immissionsschutz, 1991
77. Stratmann H, Buck M: Schwefeldioxid-Immissionsmessungen im Lande Nordrhein-Westfalen. Erste Mitteilung der Ergebnisse des III. Messprogrammes nach §7 des Immissionsschutzgesetzes NW (ImSchG) für die Zeit vom 2.11.1964 - 28.10.1965. Essen: W. Girardet, 1966
78. Stratmann H, Ixfeld H: Schwefeldioxid-Immissionsmessung im Lande Nordrhein-Westfalen. Dritte Mitteilung der Ergebnisse des III. Messprogrammes nach §7 des Immissionsschutzgesetzes NW für die Zeit vom 1.11.1966 bis zum 31.10.1967. Essen: W. Girardet, 1968
79. Stratmann H, Herpertz E: Staubbiederschlagsmessung im Lande Nordrhein-Westfalen. Schriftenreihe der Landesanstalt für Immissions- und Bodennutzungsschutz des Landes Nordrhein-Westfalen, Heft 11. Essen: W. Girardet, 1968
80. Buck M, Ixfeld H: Immissionsüberwachung im Lande Nordrhein-Westfalen, Heft 28. Essen: W. Girardet, 1973
81. Falk K, Thommes W, Otte U: Klima-Atlas von Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf: Minister für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen, 1989
82. Sachs L.: Statistische Auswertungsmethoden. Berlin: Springer-Verlag, 1968

83. Swinscow TDV, Campbell MJ: Statistics at square one. London: BMJ Books, 2002
84. Altman DG: Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall, 1991
85. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: Multivariate Analysemethoden. Berlin: Springer-Verlag, 1990
86. Betensky RA, Stark PC, Finkelstein DM: Statistical principles and methods for the analysis of clinical studies. In: Bachelor T, Cudkowicz ME (eds.): Principles of neuroepidemiology. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001: 9-25
87. Rothman KJ: No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990; 1:43-46
88. StatSoft: Statistica for Windows. Tulsa, OK: StatSoft Inc., 1984-1994
89. Shatin R: Multiple sclerosis and geography. New interpretation of epidemiological studies. *Acta Neurol Scand* 1964; 14: 335-334
90. Cocco E, Sardu C, Lai M, Spinicci G, Contu P, Marrosu MG: Anticipation of age at onset in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 1794-1796
91. Attia Romdhane N, Ben Hamida M, Mrabet A, Larnaout A, Samoud S, Ben Hamida A, Ben Hamida M, Oueslati S.: Prevalence study of neurologic disorders in Kelibia (Tunisia). *Neuroepidemiology* 1993; 12: 285-299
92. Hunter A, Rees BWG, Jones LT: Gluten antibodies in patients with multiple sclerosis. *Hum Nutr Appl Nutr* 1984; 38A: 142-143
93. Lange S, Shiner M: Small-bowel abnormalities in multiple sclerosis. *Lancet* 1976; 2:1319-1322
94. Jones PE, Pallis C, Peters TJ: Morphological and biochemical findings in jejunal biopsies from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1979; 42: 402-406
95. Conni D, Tengah P, Lock RJ, Unsworth DJ, Wills AJ: Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2004; 62: 2326-2327
96. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, Tosi A, Barassi A, Luini C, Bettini B, Zibetti A, Nespoli L, Melzi d'Eril GV: Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler* 2004; 10: 711-712
97. Bateson MC, Hopwood D, MacGillivray JB: Jejunal morphology in multiple sclerosis. *Lancet* 1979; 1:1108-1110
98. Gupta JK, Ingegno AP, Cook AW, Pertschuk LP: Multiple sclerosis and malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1977; 68: 560-565
99. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA: Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2005; 64: 933-934
100. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Lawden M, Davies-Jones GAB, Powell T, Smith CML: Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology* 2001; 56: 385-388
101. Reichelt K-L, Jensen D: IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 239-241

102. Lauer K, Wahl A: Specific dietary items in relation to the risk of multiple sclerosis: a case control study. *Mult Scler* 1997; 3: 282
103. Geilenkeuser M, Griesenbeck K, Firnhaber W, Lauer K: The intake of defined meat products in multiple sclerosis (MS): a case-control study. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl. 1): 204
104. Malosse D, Perron H: Correlation analysis between bovine populations, other farm animals, house pets, and multiple sclerosis prevalence. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 15-27
105. Lauer K: Risk of multiple sclerosis in relation to industrial activities: an ecological study in four European countries. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 38-42
106. Olsson G: Värmland och Dalsland. In: Ahlmann HW, Arpi G., Hoppe G, Mannerfelt CM, (Hrsg.): *Sverige. Land och Folk*. Stockholm: Natur och Kultur. 1966: 681-695
107. Celius EG, Vandvik B: Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. *Eur J Neurol* 2001; 8: 463-469
108. Lauer K: Deskriptive und analytische Untersuchungen zur Epidemiologie der multiplen Sklerose im Raum Südhessen. Frankfurt am Main: Habilitationsschrift, 1993
109. Skegg DCG, Corwin PA, Craven RS, Malloch JA, Pollock M: Occurrence of multiple sclerosis in the north and south of New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 134-139
110. Lauer K: Das Malignomrisiko bei Multiple-Sklerose-Kranken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung: prospektive Daten aus einem regionalen Register. *Gesundheitswesen* 1995; 57: 590
111. Moeller H, Kneller RW, Boice JD, Olsen JH: Cancer incidence following hospitalisation for multiple sclerosis in Denmark. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 214-220
112. Midgard R, Glattre E, Grønning M, Riise T, Edland A, Nyland H: Multiple sclerosis and cancer in Norway. A retrospective cohort study. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 411-415
113. Hjalgrim H, Rasmussen S, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Munksgaard L, Storm HH, Melbye M: Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 780-784
114. Vineis P, Crosignani P, Vigano C, Fontana A, Masala G, Stagnaro E, Miligi L, Constantini AS, Nanni O, Ramazzotti V, Rodella S, Tumino R, Vindigni C: Lymphomas and multiple sclerosis in a multicenter case-control study. *Epidemiology* 2001; 12: 134-135
115. Zilber N, Kahana E: Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 395-403
116. Lauer K: The risk of multiple sclerosis in the U.S.A, in relation to sociogeographic features: a factor-analytical study. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 43-48

117. Wagner HM, Höpfe P: Anorganische Gase/Ozon. In: Wichmann HE, Schlipköter H-W, Füllgraff G (Hrsg.) Handbuch Umweltmedizin, 13.Erg.Lfg. Landsberg/Lech: Ecomed,1998: 1-41
118. Zwick H, Popp W, Wagner C, Reiser K, Schmöger J, Böck A, Herkner K, Radunsky K.: Effects of ozone on the respiratory health, allergic sensitization, and cellular immune system in children. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 1075-1079
119. Reder AT, Arnason BGW: Immunology of multiple sclerosis. In: Koetsier JC, Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (Hrsg.) Handbook of clinical neurology, vol.47 (3): Demyelination diseases. Amsterdam: Elsevier, 1985: 337-383
120. Sobel RA, Mitchell ME: Fibronectin in multiple sclerosis lesions. *Am J Pathol* 1989; 135: 161-168
121. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A: Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122-1124
122. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A: Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 69-74
123. Sopori ML, Kozak W: Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998; 83: 148-156
124. Sobel RA, Schneeberger EE, Colvin RB: The immunopathology of acute experimental allergic encephalomyelitis. *Am J Pathol* 1988; 131: 547-558
125. Teesalu T, Hinkkanen AE, Vaheri A: Coordinated induction of extracellular proteolysis systems during experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Am J Pathol* 2001; 159: 2227- 2237
126. Gervais A, Schuller E: Fibronectin in plasma and CSF: evidence for its intrathecal synthesis. *J Neurol Sci* 1991; 105: 200-205
127. Weller M, Sommer N, Stevens A, Wietholter H: Increased intrathecal synthesis of fibronectin in bacterial and carcinomatous meningitis. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 138-142
128. Garcia M, Sarmiento G, del Val R, Martin E, Mena-Bernal H, Martinez F, Cabello M: Fibronectin as a diagnostic marker in several determined neurological diseases. *An Med Interna* 2000; 17: 406-409
129. Graesser D, Mahooti S, Haas T, Davis S, Clark RB, Madri JA: The interrelationship of alpha-4 Integrin and matrix metalloproteinase-2 in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Lab Invest* 1998; 78: 1145-1458
130. Stüve O, Dooley NP, Uhm JH, Antel JP, Francis GS, Williams G, Yong VW: Interferon beta-1b decreases the migration of T-Lymphocytes in vitro: effects on matrix metalloproteinase-9. *Ann Neurol* 1996; 40: 853-863
131. Marracci GH, McKeon GP, Marquardt WE, Winter RW, Riscoe MK, Bourdette DN: Alpha lipoic acid inhibits human T-cell migration: implication for multiple sclerosis. *J Neurol Sci Res* 2004; 78: 362-370
132. Brundula V, Rewcastle NB, Metz LM, Bernard LM, Yong VW: Targeting leukocyte MMPs and transmigration. Minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 1297-1308

133. Jackson DY, Quan C, Artis DR, Rawson T, Blackburn B, Struble M, Fitzgerald G, Chan K, Mullins S, Burnier JP, Fairbrother WJ, Clark K, Berisini M, Chui H, Renz M, Jones S, Fong S: Potent alpha 4 beta 1 peptide antagonists as potential anti-inflammatory agents. *J Med Chem* 1997; 40: 3359-3368
134. Prat A, Al-Asmi A, Duquette P: Lymphocyte migration and multiple sclerosis: relation with disease course and therapy. *Ann Neurol* 1999; 46: 253-256
135. Rice GPA, Hartung H-P, Calabresi PA: Anti- α 4 integrin therapy for multiple sclerosis. Mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336-1342
136. Witten J: Organische Verbindungen/ flüchtige halogenierte Kohlenwasserstoffe. In: Wichmann H-E, Schlipkötter H-W, Füllgraff G (Hrsg.): *Handbuch der Umweltmedizin, 11.Erg.-Lfg.* Landsberg/Lech: Ecomed, 2000: 1-22.
137. Landtblom AM, Flodin U, Söderfeldt B, Wolfson C, Axelson O: Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. *Epidemiology* 1996; 7: 429-433
138. Eikmann T, Göen T: Organische Verbindungen/Benzol. In: Wichmann, H-E, Schlipkötter H-W, Füllgraff G (Hrsg.) *Handbuch der Umweltmedizin, 20.Erg.Lfg.* Landsberg/Lech: Ecomed, 1992-2004: 1-16
139. Moshe S, Bitchatchi E, Goshen J, Attias J: Neuropathy in an artist exposed to organic solvents in paints: a case study. *Arch Env Health* 2002; 57: 127-129
140. Becher H, Wahrendorf J: Metalle/Arsen. In: Wichmann H-E, Schlipkötter H-W, Füllgraff G (Hrsg.): *Handbuch der Umweltmedizin.* Landsberg/Lech: Ecomed, 1992-2004: 1-10
141. Wilhelm W, Ewers U: Metalle/Blei. In: Wichmann H-E, Schlipkötter H-W, Füllgraff G (Hrsg.): *Handbuch der Umweltmedizin, 1.Erg.Lfg.* Landsberg/Lech: Ecomed, 1993: 1-25
142. Mortimer CE: *Chemie. Das Basiswissen der Chemie.* Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag, 1987
143. Burg RV.: Toxicology update. Nickel. *J Appl Toxicol* 1997; 17: 425-421
144. Barcloux DG: Nickel. *Clin Toxicol* 1999; 37: 239-258
145. Louria DB, Joselow MM, Browder AA: The human toxicity of certain trace elements. *Ann Internal Med* 1972; 76: 307-319
146. Katsifis SP, Shamy M, Kinney LP, Burns FJ: Interaction of nickel with UV-light in the induction of cytogenetic effects in human peripheral lymphocytes. *Mut Res* 1998; 422: 331-337
147. Chen CY, Wang YF, Lin YH, Yen SF: Nickel-induced oxidative stress and effect of antioxidants in human lymphocytes. *Arch Toxicol* 2003; 77: 123-130
148. Harkin A, Haynes MJ, Masterson E, Kelly JP, O`Donnell JM, Connor TJ: A toxicokinetic study of nickel-induced immunosuppression in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003; 25: 655-670
149. Goutet M, Ban M, Binet S: Effects of nickel sulfate on pulmonary natural immunity in Wistar rats. *Toxicology* 2000; 145: 15-26

150. Benson JM, Cheng Y-S, Eidson AF, Hahn FF, Henderson RF, Pickrell JA: Pulmonary toxicity of nickel subsulfide in F344/N rats exposed for 1-22 days. *Toxicology* 1995; 103: 9-22
151. Sibley WA, Bamford CR, Clark K: Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 2: 1313-1315
152. Trinchieri G: Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 1989; 47: 187-376
153. Giovannoni G, Hartung H-P: The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome. *Curr Op Neurol* 1996; 9: 165-177
154. Kastrukoff L, Lau A, Wee R, Zecchini D, White R, Paty DW: Clinical relapses of multiple sclerosis are associated with novel valleys in natural killer cell functional activity. *J Neuroimmunol* 2003; 145: 103-114
155. Takahashi K, Aranami T, Endoh M, Miyake S, Yamamura T: The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 1917-1927
156. Takahashi K, Miyake S, Kondo T, Terao K, Hatakenaka M, Hashimoto S, Yamamura T: Natural killer type 2 bias in remission of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: R23-R29
157. Oikonen M, Laaksonen M, Laippala P, Osaranta O, Lilius E-M, Lindgren S, Rantio-Lehtimäki A, Anttinen A, Koski K, Erälinna J-P: Ambient air quality and occurrence of multiple sclerosis relapse. *Neuroepidemiology* 2003; 22:95-99
158. Kazmierski R, Wender M, Guzik P, Zielonka D: Association of influenza incidence with multiple sclerosis onset. *Folia Neuropathol* 2004;42:19-24

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich besonders bei Priv.-Doz. Dr. Klaus Lauer für die Überlassung des interessanten Themas sowie die hervorragende, freundliche und hilfsbereite Betreuung während des gesamten Zeitraums meiner Arbeit.

Herrn Dr.Dipl.Math. Hanns Ackermann danke ich für die Unterstützung und Rat bei statistischen Fragestellungen im Rahmen meiner Arbeit.

Frau Seipp möchte ich für Ihre vielen kleinen Hilfestellungen danken.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung, die mir das Medizinstudium und diese Arbeit ermöglicht haben.

Besonders möchte ich mich noch einmal bei meinem Ehemann Alexander bedanken, der mich immer unterstützt und in den schweren Phasen wieder aufgebaut hat und mir bezüglich computertechnischer Probleme immer zur Seite stand.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Alexandra Böhme
Geburtstag: 2. August 1973
Geburtsort: Darmstadt

Schulbildung

08/1980 – 06/1984 Christian-Morgenstern Grundschule, Darmstadt
07/1984 – 06/1993 Edith-Stein-Schule, Darmstadt
06/1993 Allgemeine Hochschulreife

Universitätsausbildung

09/1993-10/1999 **Humanmedizin an der Johann-Goethe-Universität, Frankfurt am Main**
09/1995 Physikum
08/1996 1. Staatsexamen
09/1998 2. Staatsexamen
10/1998-10/1999 **Praktisches Jahr am Klinikum Darmstadt, Darmstadt**
10/1999 3. Staatsexamen
04/1997 – 09/1999 **Magisterstudiengang Geschichte, TU-Darmstadt, Darmstadt**

Beruflicher Werdegang

11/1999 – 05/2001 **Ärztin im Praktikum** am Klinikum Darmstadt, Abteilung für Hämatologie/Onkologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. D. Fritze
06/2001 – heute **Assistenzärztin** am Elisabethenstift in Darmstadt, Abteilung für innere Medizin unter der Leitung von Prof. Dr. med. W. Schneider

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit den Titel

Die Mortalität der multiplen Sklerose im Bundesland Nordrhein-Westfalen in räumlicher Beziehung zu geoklimatischen und sozioökonomischen Merkmalen mit besonderer Berücksichtigung von Umweltbelastungen

Im Institut für Neuroepidemiologie am Klinikum Darmstadt, akademisches Lehrkrankenhaus, unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. K. Lauer mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. W. Firnhaber ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländische Fakultät bzw. keinem Fachbereich ein Gesuch zur Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt, den 24. August 2005

.....

(Alexandra Böhme)