

du CORESTA, qui a décidé après examen, de maintenir les conclusions de la Table ronde d'Avril 1961.¹

Bibliographie

- [1] *Neukomm S. et J. Bonnet*: Brevet belge 566664 (1958); brevet français 1219880 (1959); Deutsche Auslegeschrift 1082541 (1960); United States Patent Office 3039475.
- [2] *Nicod J. L.*: Z. Präventivmed. 6, 444-454 (1951).
- [3] *Matthey E.*: Z. Präventivmed. 6, 428-443 (1961).
- [4] Bulletin d'information CORESTA (2), 17 (1961).
- [5] *Waltz P. et M. Häusermann*: «Sur un traitement du tabac en vue de diminuer la teneur en hydrocarbures polycycliques dans la fumée de cigarettes», Revue de médecine préventive 8, 111-124 (1963).

¹ Le compte-rendu détaillé des travaux expérimentaux réalisés par le SEITA, tels qu'ils ont été présentés aux Séances de travail citées du GROUPE FUMÉE du CORESTA.

Statistische Bemerkungen zu den Versuchen von J. L. Nicod über die cancerogene Wirkung präextrahierter Tabake¹

Von *Werner Uhlmann*²

Zusammenfassung

Es werden einige kritische Bemerkungen vom mathematisch-statistischen Standpunkt aus zu den Untersuchungen von *Nicod* gemacht. Es wird gezeigt, daß die von *Nicod* gezogenen Folgerungen aus den Versuchsergebnissen statistisch nicht gesichert sind.

Résumé

Ce travail consiste en quelques remarques critiques de mathématique-statistique apportées aux recherches de *Nicod*. Il est démontré que les conclusions tirées par *Nicod* des résultats de ses expériences ne sont statistiquement pas significatives.

Vorbemerkung

J. L. Nicod hat kürzlich die Ergebnisse seiner Experimente mit Mäusen über die cancerogene Wirkung präextrahierter und unbehandelter Tabake veröffentlicht [1]. Der Teil II dieses Aufsatzes (Seite 449-453) gibt den Inhalt

¹ Eine Erwiderung von *J. L. Nicod* zu dieser Kritik wird in fasc. 3 Z. Präventivmedizin 1963 erscheinen.

² Adresse des Autors: Dozent Dr. *Werner Uhlmann*, Institut für Angewandte Mathematik der Technischen Hochschule Braunschweig.

eines Berichts von Nicod vom 8. Oktober 1960 wieder, zu dem ich seinerzeit zur gutachtlichen Stellungnahme vom mathematisch-statistischen Standpunkt aufgefordert wurde. Es kann hier weder auf rein medizinische Fragen eingegangen, noch können natürlich die angegebenen Daten überprüft werden.

Dementsprechend wird weder auf eine Erörterung der Zusammensetzung und Dosierung der Präparate eingegangen noch auf die Bedeutung des Unterschieds von «cancers cutanés» und «cancers spontanés».

Behandlung der Versuchstiere

Für eine einwandfreie Durchführung von Versuchen ist es wichtig, die Versuchstiere, hier also die Mäuse, zweckentsprechend auszuwählen. Es müssen aber auch alle für die Fragestellung wesentlichen Daten im Leben der Mäuse während der Versuchsdauer aufgezeichnet werden. Das kann nur geschehen, wenn die Gruppenzugehörigkeit der Versuchstiere eindeutig sichergestellt bleibt und wenn im Falle eines Todes die Todesursache und hier insbesondere das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Krebs festgestellt wird. Gemäß dem Artikel von Nicod (Seite 450 und 451) ist jedoch folgendes festzustellen:

1. Es sind je 20 von 40 Mäusen der Gruppen «behandelter Orient-Tabak» und «unbehandelter Orient-Tabak» durch einen Irrtum vermischt worden.

2. Einige Mäuse sind anscheinend unkontrolliert verschwunden.

3. Einige Mäuse sind «zu früh» gestorben. Die Todesursache wurde dabei nicht festgestellt. Die betreffenden Mäuse wurden bei der endgültigen Versuchsauswertung weggelassen.

4. Einige Mäuse waren bei Feststellung ihres Todes in einem so schlechten Zustand, daß eine histologische Untersuchung unterblieb. Auch hier ist also die Todesursache unbekannt. Sie wurden bei der endgültigen Versuchsauswertung weggelassen.

5. Die Gruppe «behandelter Orient-Tabak» enthält eine Maus zuviel, die also anscheinend während der Versuchsdauer hinzugekommen ist. Sie wurde bei der Auswertung behandelt, als ob sie immer zu der betreffenden Gruppe gehört hätte (Tabelle 3 und 4, Seite 451).

Es sei bemerkt, daß ursprünglich 5 Gruppen von je 40 Mäusen vorhanden waren. Nach Ausscheiden der irrtümlich vermischten 40 Mäuse sind von den verbliebenen 160 Mäusen noch weitere 19 Mäuse wegen der unter 2., 3. und 4. angegebenen Gründe ausgeschieden. Schwerwiegend ist dabei die unter 4. angegebene Unterlassung der Untersuchung einiger gestorbener Mäuse; denn schon wenige Krebsfälle mehr oder weniger würden selbstverständlich das Versuchsergebnis wesentlich verändern. Im übrigen geben die Punkte 2. und 5. Anlaß zu Zweifeln, ob die übrigen Mäuse während der gesamten Versuchs-

zeit ordnungsgemäß bei ihren Gruppen geblieben sind. Aus diesen Gründen bereits scheint es mir fraglich zu sein, ob die Auswertung dieser Versuche eine gesicherte Aussage zuläßt.

Beurteilung des Zahlenmaterials

Für die Häufigkeit der Krebsfälle gibt Nicod (siehe Tabelle 4, Seite 451) unter anderem die in der untenstehenden Übersicht wiedergegebenen Werte an.

Dabei ist zu bemerken, daß bei «unbehandeltem Orient-Tabak» 3 der 7 und bei «unbehandeltem amerikanischem Tabak» 2 der 9 Krebsfälle erst im Anfangsstadium waren.

Diese Versuchsreihe scheint in der Tat darauf hinzudeuten, daß die Anzahl der Krebsfälle bei behandeltem Tabak geringer ist als bei unbehandeltem Tabak. Ob aber die Unterschiede der prozentualen Häufigkeiten der Krebsfälle nur als zufällig anzusehen sind oder ob auf eine wirkliche durch die Tabakbehandlung hervorgerufene Differenz geschlossen werden kann, kann nur durch einen mathematisch-statistischen Test entschieden werden. Nun fehlen aber in den Ausführungen von Nicod mathematisch-statistische Verfahren. Das ist um so bedauerlicher, als im folgenden Abschnitt gezeigt werden wird, daß der Unterschied der prozentualen Häufigkeiten durchaus zufällig sein kann. Von «statistiquement valable» (Seite 451) kann also nicht die Rede sein.

Nicod versucht weiterhin festzustellen, ob es bei behandeltem oder unbe-

	Anzahl der Mäuse	Davon Mäuse mit Krebs	Anzahl der Krebsfälle in Prozent	Prozentualer Rückgang der Anzahl der Krebsfälle durch Behandlung des Tabaks
Unbehandelter Orient-Tabak	17	7	41,1%	53,8%
Behandelter Orient-Tabak	21	4	19,0%	
Unbehandelter amerikan. Tabak	39	9	23,0%	49,2%
Behandelter amerikan. Tabak	34	4	11,7%	

Tabelle 1 Die Resultate von J. L. Nicod. Z. Präventivmedizin 7, S. 451, 1961.

handeltem Tabak schneller zu Krebsfällen kommt. Es wird lediglich für die einzelnen Gruppen ermittelt, wann jeweils der erste Krebsfall festgestellt wurde (Tabelle 5, Seite 452). Auch hier ist kein Versuch unternommen worden, das Ergebnis statistisch zu sichern. Da man für eine sachgemäße Beantwortung der Frage, in welcher Gruppe durchschnittlich eher Krebs auftrat, aber die genauen Daten des Beginns der Krebserkrankung für alle Mäuse haben müßte, andererseits diese Angaben aber nicht gemacht wurden, kann hier kein statistischer Test in dieser Richtung durchgeführt werden.

Statistischer Test für die Anzahl der Krebsfälle

Es soll hier statistisch getestet werden, ob die Unterschiede in den prozentualen Häufigkeiten der Krebsfälle, wie sie in der Tabelle des vorigen Abschnittes angegeben sind, statistisch gesichert, also signifikant sind. Dabei sollen die weiter oben angedeuteten grundsätzlichen Bedenken gegen das Zahlenmaterial außer acht bleiben. Etwas allgemeiner formuliert liegt dann folgende Situation vor:

Gegeben sind zwei Grundgesamtheiten (hier zum Beispiel Mäuse mit unbehandeltem beziehungsweise behandeltem Tabak). Aus der ersten Grundgesamtheit ist «zufällig» und «unabhängig» eine Stichprobe vom Umfang n_1 (hier zum Beispiel $n_1 = 17$) entnommen und festgestellt, daß die interessierende Eigenschaft E (zum Beispiel Krebs) z_1 mal vorliegt (hier zum Beispiel $z_1 = 7$). Entsprechend ist aus der zweiten Grundgesamtheit eine Stichprobe vom Umfang n_2 (hier zum Beispiel $n_2 = 21$) entnommen, bei der die Eigenschaft E z_2 mal (hier zum Beispiel $z_2 = 4$) vorkommt. Dann ist die prozentuale Häufigkeit der Eigenschaft E in der 1. Stichprobe gleich $100 \frac{z_1}{n_1}$ und in der 2. Stichprobe gleich $100 \frac{z_2}{n_2}$.

Um zu entscheiden, ob der Unterschied von $100 \frac{z_1}{n_1}$ und $100 \frac{z_2}{n_2}$ statistisch gesichert ist, das heißt ob auf einen entsprechenden Unterschied der Grundgesamtheiten geschlossen werden darf, bildet man die Größe

$$\chi^2 = \frac{(z_1(n_2 - z_2) - z_2(n_1 - z_1))^2 (n_1 + n_2 - 1)}{n_1 n_2 (z_1 + z_2) (n_1 + n_2 - z_1 - z_2)}$$

Es gilt nun [2] folgendes: Wenn χ^2 größer als 3,84 ausfällt, so ist der Unterschied statistisch gesichert mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 95%. Wenn χ^2 größer als 6,63 ausfällt, so ist der Unterschied statistisch gesichert mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99%. Wenn χ^2 größer als 10,8 ausfällt, so ist der Unterschied statistisch gesichert mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9%. Ist aber χ^2 kleiner als 3,84, so kann der Unterschied zufällig sein.

Für den Orient-Tabak ergibt sich hier nun:

$$\begin{array}{ll} n_1 = 17 & z_1 = 7 \\ n_2 = 21 & z_2 = 4 \end{array} \quad \chi^2 = 2,178$$

Der Unterschied der prozentualen Häufigkeiten der Krebsfälle bei unbehandeltem beziehungsweise behandeltem Orient-Tabak ist also statistisch *nicht* gesichert, er kann zufällig sein.

Für den amerikanischen Tabak ergibt sich entsprechend:

$$\begin{array}{ll} n_1 = 39 & z_1 = 9 \\ n_2 = 34 & z_2 = 4 \end{array} \quad \chi^2 = 1,566$$

Der Unterschied der prozentualen Häufigkeiten der Krebsfälle bei unbehandeltem beziehungsweise behandeltem amerikanischem Tabak ist also statistisch *nicht* gesichert, er kann zufällig sein.

Da sich relativ kleine Unterschiede statistisch um so eher sichern lassen, je größer die Stichprobenumfänge sind, seien nun beide Tabaksorten zusammengefaßt; dann ist

$$\begin{array}{ll} n_1 = 56 & z_1 = 16 \\ n_2 = 55 & z_2 = 8 \end{array} \quad \chi^2 = 3,192$$

Der Unterschied der prozentualen Häufigkeiten der Krebsfälle bei unbehandeltem beziehungsweise behandeltem Tabak beider Sorten zusammen ist also statistisch ebenfalls *nicht* gesichert, er kann zufällig sein.

Ergebnis

Es bestehen erhebliche Bedenken gegen das vorliegende Zahlenmaterial. Wertet man es trotzdem aus, so scheinen die Versuche darauf hinzudeuten, daß die prozentuale Häufigkeit der Krebsfälle bei behandeltem Tabak geringer ist als bei unbehandeltem Tabak. Dieser Unterschied der prozentualen Häufigkeiten der Krebsfälle ist aber statistisch *nicht* gesichert, er kann durchaus zufällig sein.

Die Frage nach der Wirksamkeit der Behandlung des Tabaks kann meines Erachtens nur durch neue Experimente entschieden werden.

Literaturverzeichnis:

- [1] Nicod, J. L.: Toxicité aiguë et pouvoir cancérogène de tabacs préextraits. Zeitschrift für Präventivmedizin 6, (1961) 444–454.
- [2] van der Waerden, B. L.: Mathematische Statistik, Springer-Verlag, Berlin–Göttingen–Heidelberg 1957.