

Teil 1

(Fall-Kontroll-Studie ohne Befragung)

Inhaltsverzeichnis Teil 1

Abbildungsverzeichnis Teil 1	6
---	----------

Tabellenverzeichnis Teil 1	9
---	----------

1 Einleitung Teil 1..... 13

1.1 Hintergrund	13
-----------------------	----

1.2 Hypothese	15
---------------------	----

1.3 Aufbau des Berichts Teil 1	15
--------------------------------------	----

2 Material und Methoden Teil 1 17

2.1 Studienregion und –zeitraum	17
---------------------------------------	----

2.2 Fälle	23
-----------------	----

2.3 Kontrollen	23
----------------------	----

2.3.1 Kernkraftwerksregion	23
----------------------------------	----

2.3.2 Zeitpunkt der Diagnose, Alter, Geschlecht.....	24
--	----

2.4 Geokodierung.....	25
-----------------------	----

2.4.1 Geokodierung der Reaktorstandorte	25
---	----

2.4.2 Geokodierung der Wohnadressen	26
---	----

2.5 Modellierung der Abstandsabhängigkeit	28
---	----

2.5.1 Einflussvariable	28
------------------------------	----

2.5.2 Modellierung der Abstandsabhängigkeit	29
---	----

2.5.3 Kategoriale Auswertung	30
------------------------------------	----

2.5.4 Effektmodifikator Teilperiode.....	31
--	----

2.6 Aufbau des Analysedatensatzes	32
---	----

2.7 Externe Qualitätssicherung der Studie	33
---	----

3 Ergebnisse Teil 1..... 34

3.1 Datenmaterial.....	34
------------------------	----

3.1.1 Fälle	34
-------------------	----

3.1.2 Kontrollen.....	35
-----------------------	----

3.1.2.1 Matchkriterium Geburtsdatum.....	35
--	----

3.1.2.2 Matchkriterium Geschlecht.....	36
--	----

3.1.2.3 Kontrollen und Gemeinden	37
--	----

3.1.2.4 Kompromisse bei der Kontrollrecherche	37
---	----

3.1.2.5	Kontrollrekrutierung nach Abstand zwischen Wohnort und Kernkraftwerk.....	38
3.1.3	Verhältnis von Fällen zu Kontrollen.....	39
3.1.4	Geokodierung.....	41
3.1.4.1	Qualität der Geokodierung für die alle Fälle und Kontrollen.....	41
3.1.4.2	Qualität der Geokodierung für die auswertungsrelevanten Fälle und Kontrollen.....	43
3.2	Deskription	44
3.2.1	Basisdaten (deskriptive Tabelle)	44
3.2.2	Abstandsdaten (Tabellen und Abbildungen)	45
3.3	Konfirmatorische Analyse.....	48
3.3.1	Beantwortung der Hauptfragestellung.....	48
3.3.2	Untergruppenanalysen.....	50
3.3.2.1	Abstandskategorien	50
3.3.2.2	Diagnostische Untergruppen.....	51
3.3.2.3	Teilperioden	53
3.3.2.4	Teil 2-Teilmenge (in Studienteil 2 eingehende Fälle und Kontrollen).....	54
3.4	Explorative Analyse.....	55
3.4.1	Fraktionelle Polynome.....	55
3.4.2	Box-Tidwell-Modell.....	56
3.5	Zusätzliche Sensitivitätsanalysen.....	58
3.5.1	Überprüfung der Auswirkung der selektiven Kontrolllieferung.....	59
3.5.2	Berücksichtigung aller vorliegenden Kontrollen.....	60
3.5.1	Fehlerhaft gelieferte Kontrolladressen	61
3.5.1.1	Simulationsrechnung	62
3.5.1.2	Überprüfung der Adressen.....	63
3.5.2	Überprüfung des Einflusses einzelner Kernkraftwerksregionen.....	68
3.5.3	Sonstiges	68
4	Diskussion Teil 1	69
4.1	Diskussion der Regressionsergebnisse	69
4.2	Sensitivitätsanalysen.....	70
4.3	Bewertung	72
4.3.1	Bekannte Stärken und Schwächen	72
4.4	Ableitung von attributablen Risiken	74

4.5 Vergleich mit den vorherigen deutschen Inzidenzstudien	74
Literatur Teil 1	78
Anhang Teil 1	

Abbildungsverzeichnis Teil 1

<i>Abbildung 2.1:</i>	<i>Studienregion und studienrelevante Kernkraftwerke.....</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 2.2:</i>	<i>Studienzeiträume der studienrelevanten Kernkraftwerkea) mit auswertungsrelevanten Teilperioden (rote Linie)b).....</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 2.3:</i>	<i>Qualitätsstufen der Hauskoordinaten der Fälle und Kontrollen... </i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 3.1:</i>	<i>Abweichungen zwischen Fall und zugehörigen Kontrollen bei dem Matchkriterium Geburtstag in Tagen a) Basierend auf allen 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 3.2:</i>	<i>Verteilung der Fälle und Kontrollen nach Abstand vom jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 3.3:</i>	<i>Räumliche Lage der Fälle und Kontrollen zum jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk, dargestellt sind Abstände bis 50km Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 3.4:</i>	<i>Geschätzte Regressions-Kurve zur Hauptfragestellung a) Darstellung des Parameters aus Tabelle 3.15.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 3.5:</i>	<i>Darstellung der Profile log-likelihood für den Exponenten n im Box-Tidwell-Modell.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 3.6:</i>	<i>Vergleich der geschätzten Regressionskurven im konfirmatorischen Modell (6) und Box-Tidwell-Modell Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen.....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung D.1:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Regionen Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade, aus denen Fälle stammen</i>	<i>XI</i>
<i>Abbildung D.2:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Regionen Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden.....</i>	<i>XI</i>

<i>Abbildung D.3:</i>	<i>Einwohnerzahl der KKW-Regionen Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade</i>	<i>XII</i>
<i>Abbildung D.4:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Region Lingen/ Emsland, aus denen Fälle stammen</i>	<i>XIII</i>
<i>Abbildung D.5:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Region Lingen/Emsland, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden</i>	<i>XIII</i>
<i>Abbildung D.6:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Regionen Grohnde und Würgassen, aus denen Fälle stammen</i>	<i>XIV</i>
<i>Abbildung D.7:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Regionen Grohnde und Würgassen, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden</i>	<i>XIV</i>
<i>Abbildung D.8:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Region Grafenrheinfeld, aus denen Fälle stammen</i>	<i>XV</i>
<i>Abbildung D.9:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Region Grafenrheinfeld, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden</i>	<i>XV</i>
<i>Abbildung D.10:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Regionen Biblis, Obrigheim, Neckarwestheim und Philippsburg, aus denen Fälle stammen..</i>	<i>XVI</i>
<i>Abbildung D.11:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Regionen Biblis, Obrigheim, Neckarwestheim und Philippsburg, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden</i>	<i>XVI</i>
<i>Abbildung D.12:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Region Isar, aus denen Fälle stammen..</i>	<i>XVII</i>
<i>Abbildung D.13:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Region Isar, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden</i>	<i>XVII</i>
<i>Abbildung D.14:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Region Gundremmingen, aus denen Fälle stammen</i>	<i>XVIII</i>
<i>Abbildung D.15:</i>	<i>Gemeinden der KKW-Region Gundremmingen, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden</i>	<i>XVIII</i>

Tabellenverzeichnis Teil 1

Tabelle 2.1:	Studienrelevante Kernkraftwerke (KKW) und deren Betriebs- und Studienzeiträume.....	19
Tabelle 2.2:	Studienrelevante Kernkraftwerke (KKW) und deren Teilperioden für die Auswertung.....	22
Tabelle 2.3:	Vorgaben für die Kontrollziehung für den Geburtstag der Kontrolle in Abhängigkeit von der Gemeindegröße	24
Tabelle 2.4:	Gauß-Krüger-Koordinaten der 16 Kernkraftwerke (KKW)	26
Tabelle 2.5:	Übersicht über die Variablen des Auswertungsdatensatzes für Teil 1 und Angaben zu möglichen Ausprägungen.....	32
Tabelle 3.1:	Abweichungen zwischen Fall und zugehörigen Kontrollen bei dem Matchkriterium Geburtstag	35
Tabelle 3.2:	Ergebnisse der Kontrollbeschaffung im Hinblick auf die Bereitstellung durch die Gemeinden	37
Tabelle 3.3:	Abweichungen bei der Kontrollrecherche nach Gemeinden und Kontrollen Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden.....	38
Tabelle 3.4:	Erfolg der Kontrollrekrutierung aufgeteilt nach Wohnort innerhalb/ außerhalb des 5km-Zone um den jeweiligen Kernkraftwerk Alle 9780 angeforderten und 8751 gelieferten Kontrollen zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen	39
Tabelle 3.5:	Erfolg der Kontrollrekrutierung aufgeteilt nach Wohnort innerhalb/ außerhalb des 10km-Zone um den jeweiligen Kernkraftwerk Alle 9780 angeforderten und 8751 gelieferten Kontrollen zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen.....	39
Tabelle 3.6:	Verhältnis von Kontrollen zu Fällen Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden	40
Tabelle 3.7:	Mindestanzahl erhältlicher Kontrollen zu Fällen Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden.....	40

<i>Tabelle 3.8:</i>	<i>Verhältnis von Kontrollen zu Fällen im Analysedatensatz 1592 Fälle und 4735 Kontrollen</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 3.9:</i>	<i>Qualitätsstufen der Geokodierung Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 3.10:</i>	<i>Mittlere Abweichung der Koordinate je Proband von Koordinaten der Qualität A (im Hausumring, bestmögliche Angabe) und gewichtet errechnete Gesamtgenauigkeit Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 3.11:</i>	<i>Mittlere Abweichung der Koordinate je Proband von Koordinaten der Qualität A (im Hausumring, bestmögliche Angabe) und gewichtet errechnete Gesamtgenauigkeit (nur die 1592 Fälle und 4735 Kontrollen, die in die Auswertung von Teil 1 eingehen).....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 3.12:</i>	<i>Fallzahlen der Fälle und Kontrollen Teil 1 Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 3.13:</i>	<i>Verteilung von Fällen und Kontrollen nach Attributen und Untergruppen Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 3.14:</i>	<i>Fälle und Kontrollen nach Abstandskategorien (Abstand Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 3.15:</i>	<i>Parameterschätzung für die Hauptfragestellung (Modell (6)) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 3.16:</i>	<i>Geschätzte Odds Ratios (OR) für ausgewählte Abstände (abgeleitet aus der Regressions-Kurve aus Modell (6), Tabelle 3.15).....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 3.17:</i>	<i>Geschätzte Odds Ratios aus der Modellierung nach Abstandskategorien (Modell(8)) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 3.18:</i>	<i>Modellauswahl für Gesamtgruppe der Leukämien (Modell (7) im Vergleich zu (6))</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 3.19:</i>	<i>Parameterschätzungen des stetigen Abstandsmaßes nach diagnostischen Untergruppen (Modell (6)) Diagnosen 1980-2003..</i>	<i>53</i>

Tabelle 3.20:	<i>Geschätzte Parameter für das Modell der Teilperioden (Kapitel 2.5), Test auf Unterschied zwischen Teilperiode 1 und Teilperiode 2 (Modell (9)) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen</i>	53
Tabelle 3.21:	<i>Parameterschätzung für Teil 2-Teilmenge, Fälle und Kontrollen aus Studienteil 2, Modell (6) Diagnose 1993-2003, ICCI I, II, III</i>	54
Tabelle 3.22:	<i>Anpassungsgüte der fraktionellen Polynome ersten Grades im Vergleich zum linearen Modell (6) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen</i>	56
Tabelle 3.23:	<i>Parameterschätzung im Box-Tidwell-Modell mit der höchsten Profile-Likelihood Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen</i>	58
Tabelle 3.24:	<i>Ergebnisse der Kontrollrecherche in den Gemeinden und Anzahl der Fälle aus diesen Gemeinden Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen</i>	59
Tabelle 3.25:	<i>Ergebnisse der Kontrollrecherche in den Gemeinden und Anzahl der in der Regressionsrechnung berücksichtigten Kontrollen aus diesen Gemeinden Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen</i>	59
Tabelle 3.26:	<i>Parameterschätzung unter Berücksichtigung möglicher Verzerrung durch die Kontrollziehung (Modell (6)) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen</i>	60
Tabelle 3.27:	<i>Parameterschätzung für die Hauptfragestellung (Modell (6)) unter Einbeziehung aller vorliegenden Kontrollen Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen</i>	61
Tabelle 3.28:	<i>Ergebnis der Simulationen bei Ausschluss von 5% der Kontrollen. Mittelwert von je 1000 Simulationen (Modell (6)) für $\hat{\beta}$, Standardfehler, Konfidenzgrenze und Anzahlen Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auf Basis des Auswertedatensatzes, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen.....</i>	62

<i>Tabelle 3.29:</i>	<i>Ergebnis der Adressrecherchen zu Teil 1 bezogen auf Probanden (unter Einschluss der Kontrollen von der „Ersatzbank“)</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 3.30:</i>	<i>Ergebnis der Adressrecherchen zu Teil 1 bezogen nur auf Kontrollen aufgeteilt nach Abstand der ursprünglich angenommenen Adresse vom jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 3.31:</i>	<i>Ergebnis der Überprüfung der Auswirkung der zum Stichtag fehlerhaften Kontrolladressen auf das Regressionsergebnis. Modell (6) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 3.32:</i>	<i>Geschätzte Odds Ratios aus der Modellierung nach Abstandskategorien (Modell (8)) Überprüfung der Auswirkung der zum Stichtag fehlerhaften Kontrolladressen Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 3.33:</i>	<i>Parameterschätzungen nach diagnostischen Untergruppen (Modell (6)) Überprüfung der Auswirkung der zum Stichtag fehlerhaften Kontrolladressen Diagnosen 1980-2003</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 4.1:</i>	<i>Gegenüberstellung der Ergebnisse der früheren Inzidenzstudien am Deutschen Kinderkrebsregister mit der aktuellen Studie für die innere 5km-Zone (Kinder unter 5 Jahren).....</i>	<i>76</i>

1 Einleitung Teil 1

1.1 Hintergrund

1987 und 1989 berichteten britische Studien von einem statistisch signifikant gehäuf-ten Auftreten kindlicher Leukämien im 10 Meilen-Umkreis um kerntechnische Anla-gen in England und Wales [1-3]. 1992 wurde in einer analog durchgeführten ökologi-schen Studie am Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) für den Zeitraum 1980 bis 1990 kein erhöhtes Auftreten von Krebserkrankungen bei unter 15jährigen Kindern in der 15km-Zone westdeutscher kerntechnischer Anlagen beobachtet [4;5]. Allerdings zeigten explorative Analysen Auffälligkeiten in einzelnen Untergruppen. Zum Beispiel war bei Kindern unter 5 Jahren in der 5km-Zone die Erkrankungsrate für Leukämien statistisch statistisch signifikant erhöht. Da diese Ergebnisse sehr kontrovers disku-tiert wurden und zeitgleich eine statistisch signifikante Häufung von Leukämien im Kindesalter in der Umgebung des Kernkraftwerkes Krümmel auftrat, wurde 1995 eine zweite ökologische Studie mit Daten aus dem an die erste Studie anschließendem Zeitraum (1991-1995) initiiert, die erneut vom DKKR durchgeführt wurde. Es wurde wiederum kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kindlichen Krebserkran-kungen und dem Wohnen in der 15km-Zone von kerntechnischen Anlagen gefunden. Auch konnten die explorativ auffälligen Beobachtungen der ersten Studie nicht bestä-tigt werden [6;7]. In diese zweite Studie wurde zusätzlich eine Fall-Kontrollstudie ein-gebettet, die weitere mögliche Risikofaktoren als Ursache für Krebserkrankungen bei Kindern untersuchte. Die Abschlussberichte sind als BMU-Schrift herausgegeben worden [8;9].

Auch nach Veröffentlichung der Ergebnisse der zweiten Studie ist die Diskussion ü-ber einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Krebserkrankun-gen bei Kindern und Wohnen in der Nähe von kerntechnischen Anlagen im Normal-betrieb nicht abgebrochen. In diesem Zusammenhang entstanden auch explorative Analysen Dritter von Daten des DKKR. Diese Daten waren vom BfS für eigene Un-tersuchungen, vornehmlich zur umweltbezogenen Gesundheitsberichtserstattung, genutzt und publiziert worden [26;27].

Dies mündete in dieser vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit gemeinsam mit dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) neu initiierten Studie mit drei Teilen:

Teil 1: Fall-Kontrollstudie ohne Befragung zu Krebs im Kindesalter

Teil 2: Fall-Kontrollstudie mit Befragung zu Krebs im Kindesalter

Teil 3: Machbarkeitsstudie für eine mögliche Fall-Kontrollstudie zu angeborenen Fehlbildungen.

In den Studienteilen 1 und 2 zum Krebs im Kindesalter wird im Gegensatz zu den vorherigen in Deutschland durchgeführten Kernkraftwerksstudien, die auf aggregierten Daten und groben Abstandsregionen basierten, ein individuelles Abstandsmaß auf Basis des Wohnhausabstandes zum nächstgelegenen Kernkraftwerk angewendet. Bei den beiden früheren Studien wurden Inzidenzvergleiche von Regionen durchgeführt. Diesmal handelt es sich um eine Fall-Kontrollstudie mit individuellen Daten.

Das Design der Studie wurde in Abstimmung mit einem durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) zusammengestellten Expertengremium festgelegt. Dieses Gremium legte vorab die Auswahl der Kernkraftwerke, die Umgebungsregionen, die Studienzeiträume und die Untergruppen fest. Es begleitete die Studie im Weiteren, legte Meilensteine fest und verabschiedete gemeinsam mit der Studiengruppe das Operationshandbuch, den verwendeten Fragebogen (Teil 2) und den Auswertepan (Teil 1 und Teil 2). Die Zustimmung des Expertengremiums wurde auch bei kleineren Änderungen des Designs, wie der Ausdehnung des Studienzeitraums bis 2003, kleineren Verschiebungen in den Zusammensetzungen der Diagnoseuntergruppen und dem Umgang mit Unterbrechungen in der Laufzeit von Kernkraftwerke eingeholt.

In dem hier vorliegenden Berichtsteil werden die Ergebnisse des ersten Teils der seit Ende 2003 laufenden Studie „Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs und Fehlbildungen in der Umgebung von Kernkraftwerken“ (KiKK-Studie) zusammengestellt. Teil 2 wird im folgenden, separaten Berichtsteil vorgestellt. Der Fehlbildungsteil der Studie (Teil 3), der unabhängig von der krebsbezogenen Fragestellung an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik durchgeführt wurde und bereits abgeschlossen ist, ist nicht Gegenstand dieses Berichts.

1.2 Hypothese

Die durch das Expertengremium festgelegte Hypothese für die Studie (im Sinne der statistischen Nullhypothese) lautet:

„Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Nähe der Wohnung zu einem Kernkraftwerk und dem Risiko bis zum 5. Lebensjahr an Krebs zu erkranken. Es liegt kein negativer Abstandstrend des Erkrankungsrisikos vor.“

Die Alternativhypothese lautet:

„Es liegt ein negativer Abstandstrend vor. Fälle wohnen tendenziell häufiger in der Nähe eines Kernkraftwerkes.“

Die Fragestellung ist einseitig formuliert.

1.3 Aufbau des Berichts Teil 1

Die Auswertung der Daten stützt sich auf den mit dem Expertengremium gemeinsam verabschiedeten Auswertepan. Zusätzlich zu den darin geplanten Analysen wird eine Bewertung der Qualität der Datengrundlage präsentiert:

- Matchverhältnis zwischen Fällen und Kontrollen,
- Auswahl und Beschaffung der Kontrollen,
- Qualität der Geokodierung,
- Repräsentativität der Kontrollziehung.

Im Laufe der Auswertungen und Diskussionen mit dem Expertengremium ergab sich die Notwendigkeit zusätzlicher Sensitivitätsanalysen:

- Eine Auswertung der Hauptfragestellung unter Weglassung aller Gemeinden, die keine oder unvollständige Kontrollen geliefert hatten, da die Analyse der Kontrollziehung den Verdacht nahe legte, dass die Kooperation der Gemeinden teilweise abstandsabhängig war.
- Eine Auswertung der Hauptfragestellung unter Einbeziehung aller bis zu 6 vorliegenden Kontrollen je Fall.
- Aus der Befragung in Teil 2 ergeben sich Anhaltspunkte, dass ein Teil der Gemeinden Kontrollen geliefert hat, die nicht zum Stichtag (sondern gewöhnlich erst zu einem späteren Zeitpunkt) in dieser Gemeinde gemeldet waren. Daraufhin wurden die Auswirkungen überprüft durch:
 - Eine Simulationsanalyse und

- Die Untersuchung einer Stichprobe von zu diesem Thema nachbefragten Gemeinden bzw. nachrecherchierten Unterlagen aus den Gemeinden.
- Auswertungen der Hauptfragestellung unter Weglassung einzelner Kernkraftwerksregionen.

2 Material und Methoden Teil 1

2.1 Studienregion und –zeitraum

Details zum Design finden sich in der Projektbeschreibung (s. Anhang A), dem Studienantrag, im Operationshandbuch, im Auswertepan und in Protokollen der Sitzungen mit dem Expertengremium.

Die Studienregion basiert auf Landkreisen, die um 16 Standorte von Kernkraftwerken in den alten Ländern der Bundesrepublik Deutschland gelegen sind. Die Kernkraftwerke wurden im Rahmen der Festlegung des Studiendesigns vom Expertengremium vorgegeben. Die dabei angelegten Auswahlkriterien führten dazu, dass nur westdeutsche Kernkraftwerke in die Studie aufgenommen wurden. Die 16 Kernkraftwerke sind eine Untermenge der 18 Kernkraftwerke und zwei Forschungsreaktoren, die in die früheren ökologischen Studien mit Daten des deutschen Kinderkrebsregisters Eingang fanden [4-9]. Pro Standort wurden primär drei Landkreise gewählt: jeweils der Landkreis, in dem sich der Reaktor befindet, der zum Reaktor nächstgelegene Nachbarlandkreis und, wegen der in Deutschland allgemein vorherrschenden Westwinde, der nächste östlich gelegene Landkreis. Da diese Festlegung der Studienregion nicht alle Einzelgemeinden umfasste, die Grundlage der vorherigen Studien zur selben Fragestellung am DKKR waren, ist bei einigen Kernkraftwerken zusätzlich ein weiterer, vierter Landkreis berücksichtigt worden. Insgesamt gehören 41 Landkreise mit 1.436 Gemeinden zur Studienregion. Die Studienregion ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

Der Studienzeitraum beginnt am 01.01.1980 und endet am 31.12.2003. Bei einzelnen Kernkraftwerken werden aufgrund der Betriebszeiträume kürzere Zeiträume berücksichtigt (Tabelle 2.1). Der jeweils studienrelevante Zeitraum wurde folgendermaßen festgelegt:

„Beginn: 1 Jahr nach Inbetriebnahme des ersten Reaktors am jeweiligen Standort oder 01.01.1980, wobei der jeweils spätere Zeitpunkt gilt.
Ende: 31.12.2003 oder 5 Jahre nach Stilllegung des letzten Reaktors am Standort, wobei der jeweils frühere Zeitpunkt gilt“.

Zunächst wurde pragmatisch vom Expertengremium entschieden, dass eine Unterbrechung im Betrieb eines Reaktors, auch wenn diese 5 Jahre überschreitet, nicht zu einer Unterbrechung im zugehörigen Studienzeitraum führt (Beschluss vom

18.03.2003). Dies stellte sich im Nachhinein für das Kernkraftwerk Lingen/Emsland als problematisch heraus:

Die Reaktoren Lingen und Emsland wurden bei der Planung durch das Expertengremium wie ein einziges Kernkraftwerk betrachtet. Der Reaktor Emsland wurde jedoch auf einem rund 2km vom Reaktor Lingen entfernten Gelände erbaut. Der Kernkraftwerk Lingen wurde am 5. Januar 1977 abgeschaltet, der Reaktor Emsland ging am 14. April 1988 ans Netz. Somit wäre unklar, welchem der beiden Kernkraftwerke vom 6. Januar 1982 bis zum 13. April 1989 diagnostizierte Fälle zugeordnet werden sollten. Das BfS legte in Abstimmung mit der Studiengruppe und dem Expertengremium daher nachträglich fest, dass die Kernkraftwerke Lingen und Emsland wie zwei verschiedene Kernkraftwerke behandelt werden.¹

Dies ist konsistent mit dem Vorgehen bei den anderen Kernkraftwerken. Das einzige Kernkraftwerk, das auch eine Unterbrechung im Betrieb aufweist, ist Gundremmingen. Jedoch ist dort der neue Reaktor auf demselben Gelände entstanden. Hier wurde die ursprüngliche Regelung beibehalten.

Die Betriebs- und Studienzeiträume für die 16 ausgewählten Kernkraftwerke gehen aus Tabelle 2.1 hervor. Die Studienzeiträume werden in Abbildung 2.2 grafisch dargestellt. Der gesamte Studienzeitraum (Hauptzeitraum) wird zusätzlich zur Gesamtauswertung nach Maßgabe des Expertengremiums in zwei Teilperioden (Nebenzeiträume) unterteilt (Linie in Abbildung 2.2). Die Teilperioden sind derart definiert, dass die erste Teilperiode mindestens 11 Studienjahre umfasst. Da sich die Reaktoren Lingen und Emsland in der gleichen Kernkraftwerksregion befinden, werden bei der Bestimmung der Teilperioden beide Reaktoren gemeinsam berücksichtigt. Beide Teilperioden umfassen je ca. 165 Reaktorjahre. Die genauen Zeiträume sind Tabelle 2.2 zu entnehmen.

¹ E-Mail von Herrn Dr. Grosche, BfS, 7. September 2005

Tabelle 2.1: Studienrelevante Kernkraftwerke (KKW) und deren Betriebs- und Studienzeiträume

Name des KKW	Betriebszeitraum	Studienzeitraum
Brunsbüttel	23.06.1976 – 31.12.2003 ^{a)}	01.01.1980 - 31.12.2003
Brokdorf	08.10.1986 – 31.12.2003 ^{a)}	08.10.1987 - 31.12.2003
Krümmel	14.09.1983 – 31.12.2003 ^{a)}	14.09.1984 - 31.12.2003
Stade	08.01.1972 – 31.12.2003 ^{a)}	01.01.1980 - 31.12.2003
Unterweser	16.09.1978 – 31.12.2003 ^{a)}	01.01.1980 - 31.12.2003
Lingen	31.01.1968 – 05.01.1977	01.01.1980 - 05.01.1982
Emsland	14.04.1988 – 31.12.2003 ^{a)}	14.04.1989 - 31.12.2003
Grohnde	01.09.1984 – 31.12.2003 ^{a)}	01.09.1985 - 31.12.2003
Würgassen	10.10.1971 – 26.08.1994	01.01.1980 - 26.08.1999
Grafenrheinfeld	09.12.1981 – 31.12.2003 ^{a)}	09.12.1982 - 31.12.2003
Biblis	16.07.1974 – 31.12.2003 ^{a)}	01.01.1980 - 31.12.2003
Obrigheim	22.09.1968 – 31.12.2003 ^{a)}	01.01.1980 - 31.12.2003
Neckarwestheim	26.05.1976 – 31.12.2003 ^{a)}	01.01.1980 - 31.12.2003
Philippsburg	09.03.1979 – 31.12.2003 ^{a)}	09.03.1980 - 31.12.2003
Isar	20.11.1977 – 31.12.2003 ^{a)}	01.01.1980 - 31.12.2003
Gundremmingen	14.08.1966 – 13.01.1977 09.03.1984 – 31.12.2003 ^{a)}	01.01.1980 - 31.12.2003

a) eine Abschaltung nach Ende des Studienzeitraums ist nicht angegeben

Abbildung 2.1: Studienregion und studienrelevante Kernkraftwerke

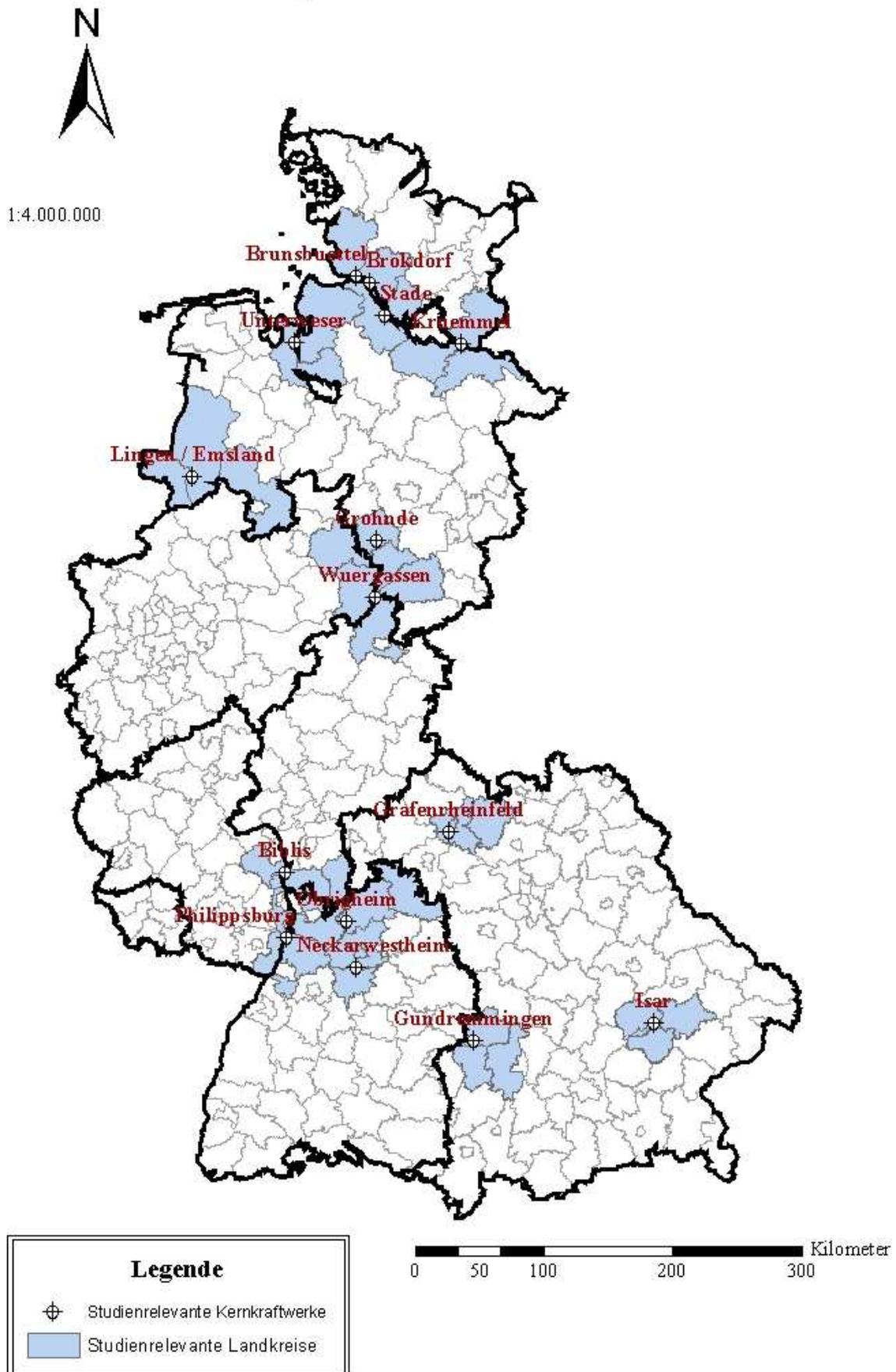
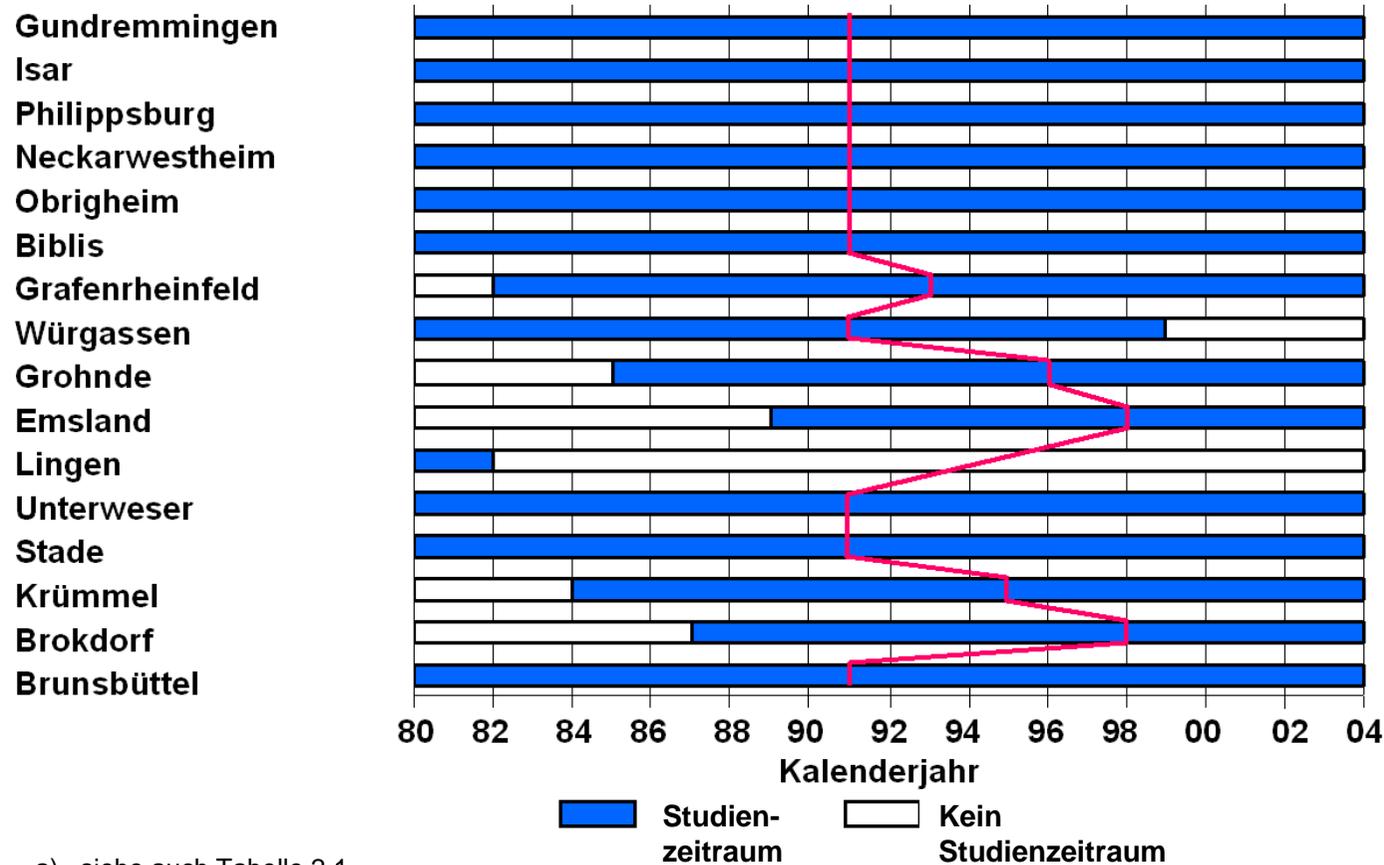


Abbildung 2.2: Studienzeiträume der studienrelevanten Kernkraftwerke^{a)} mit auswertungsrelevanten Teilperioden (rote Linie)^{b)}



a) siehe auch Tabelle 2.1
 b) siehe auch Tabelle 2.2

Tabelle 2.2: Studienrelevante Kernkraftwerke (KKW) und deren Teilperioden für die Auswertung

Name des KKW	Teilperiode ^{a)}	Zeiträume
Brunsbüttel	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -31.12.2003
Brokdorf	1	08.10.1987 -07.10.1998
	2	08.10.1998 -31.12.2003
Krümmel	1	14.09.1984 -13.09.1995
	2	14.09.1995 -31.12.2003
Stade	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -31.12.2003
Unterweser	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -31.12.2003
Lingen	1	01.01.1980 -05.01.1982
	2	- -
Emsland	1	14.04.1989 -09.01.1998
	2	10.01.1998 -31.12.2003
Grohnde	1	01.09.1985 -31.08.1995
	2	01.09.1995 -31.12.2003
Würgassen	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -26.08.1999
Grafenrheinfeld	1	09.12.1982 -08.12.1993
	2	09.12.1993 -31.12.2003
Biblis	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -31.12.2003
Obrigheim	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -31.12.2003
Neckarwestheim	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -31.12.2003
Philippsburg	1	09.03.1980 -08.03.1991
	2	09.03.1991 -31.12.2003
Isar	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -31.12.2003
Gundremmingen	1	01.01.1980 -31.12.1990
	2	01.01.1991 -31.12.2003

a) Einzelheiten zur Festlegung der Teilperioden befinden sich im Text

2.2 Fälle

Als Fälle gelten alle dem Deutschen Kinderkrebsregister zwischen 1980 bis 2003 als erkrankt gemeldeten Kinder im Alter von unter 5 Jahren mit erstmaliger bösartiger Neubildung kodiert nach der International Classification of Childhood Cancer (ICCC) [10]. Der Hauptwohnsitz muss zum Zeitpunkt der Diagnose in der Studienregion gelegen haben. Daraus ergaben sich zunächst 1.633 Fälle, von denen seit dem Erstellen des Auswertepans 41 Fälle ausgeschlossen werden mussten (Erläuterung siehe Kapitel 3.1.1). Für die Auswertung stehen somit 1.592 Fälle zur Verfügung.

Im Auswertepan sind Analysen in folgenden diagnostischen Untergruppen vorgesehen (in Klammern: Gruppenbezeichnung gemäß ICCC (z.B. Ia; s. Anhang B [10]) sowie die am DKKR dazu analog verwendete Codierungen (z.B. 11)):

1. Leukämien (Ia-Ie) (11-15),
 - 1.1 Akute lymphatische Leukämien (Ia) (11),
 - 1.2 Akute myeloische Leukämien (Ib) (12),
2. ZNS-Tumoren (IIIa-III f) (31-36),
3. Embryonale Tumoren (IVa, V, VIa) (41,51,61).

Ebenso ist eine Analyse für die Teil 2-Teilmenge vorgesehen:

- Diagnosedatum zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.12.2003,
- Nur ausgewählte Diagnosen: Gesamtgruppe der Leukämien (Ia-Ie) (11-15), Lymphome (IIa-IIe) (21-25) und ZNS-Tumoren (IIIa-III f) (31-36).

2.3 Kontrollen

Das Studienkonzept sieht ein 1:3 Matching vor. Die Matchkriterien sind:

- Kernkraftwerksregion,
- Zeitpunkt der Diagnose,
- Alter zum Zeitpunkt der Diagnose,
- Geschlecht.

2.3.1 Kernkraftwerksregion

Für die Ziehung der Kontrollen ist es erforderlich zu wissen, welchem Kernkraftwerk ein Fall zugeordnet ist. Bei Landkreisen, die mehreren Kernkraftwerke zugeordnet sind, wird hierfür je Gemeinde der Abstand zwischen Ortsmittelpunkt (Bundesamt für

Kartographie und Geodäsie, 1998 [11]) des Fall-Wohnorts und Reaktor herangezogen; der Fall wird dann dem jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk seines Wohnorts zugeordnet. Aus der entsprechenden Kernkraftwerksregion werden dann die Kontrollen zu dem jeweiligen Fall gezogen.

2.3.2 Zeitpunkt der Diagnose, Alter, Geschlecht

Zu jedem Fall wurde das folgende Prozedere 6-mal durchgeführt. Über den Ortsmittelpunkt (s.o.) wird der Fall vorläufig einer Kernkraftwerksregion zugeordnet. Bekannt ist die Anzahl aller Kinder im Diagnosejahr des Falls mit gleichem Geschlecht und im entsprechenden Alter in den zugeordneten Gemeinden. Die Wahrscheinlichkeit einer Gemeinde, als Wohnort für die Kontrollziehung ausgewählt zu werden, entspricht dem Bevölkerungsanteil je Alter/Geschlecht/Jahr über alle Gemeinden der betreffenden Kernkraftwerksregion. Praktisch lief das Vorgehen somit jedes Mal auf die gewichtete Zufallsauswahl einer Gemeinde hinaus. Der Vorgang erfolgte für jeden Fall 6-mal. Über alle Fälle ergab sich daraus je Gemeinde eine Liste mit gewünschten Adressen. Dabei wurde zu jeder Adresse vorgegeben, dass die Geburt in dem vorgegebenen Zeitrahmen zu liegen hatte (siehe Tabelle 2.3) und das Kind im Monat der Diagnose des entsprechenden Falls (Stichtag) in der ausgewählten Gemeinde gelebt haben musste. Aus den 1.436 im Untersuchungsgebiet befindlichen Gemeinden wurden auf diese Weise zu Kindern aus 1.084 Gemeinden Adressen erbeten. Dass eine Vorgabe nicht für das Alter sondern für den Geburtstag erfolgte, hatte praktische Gründe. Der Geburtszeitraum wurde je nach Gemeindegröße enger oder weiter gefasst, um aus einer handhabbaren Zahl von potenziellen Kontrollen eine Auswahl treffen zu können (Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3: Vorgaben für die Kontrollziehung für den Geburtstag der Kontrolle in Abhängigkeit von der Gemeindegröße

Gemeindegröße (Einwohner gesamt)	Breite des Geburtszeitraums
≤10.000	gesamtes Kalenderjahr
>10.000 bis ≤20.000	± 2,5 Monate
>20.000 bis ≤50.000	± 1 Monat
>50.000	gleicher Monat

Wurden die Kontrollen als Listen oder Dateien geliefert, so wurde möglichst die Kontrolle mit identischem oder nächstgelegendem Geburtsdatum wie der Fall ausgewählt. Kamen mehrere Kinder in Frage, so wurde aus diesen eine einfache Zufallsauswahl

vorgenommen. Weitere Einzelheiten des technischen Vorgehens der Kontrollziehung finden sich im Operationshandbuch.

Nach der Auswahl der Kontrollen wurde geprüft, ob nicht der Fall selbst als Kontrolle ausgewählt worden war oder ein Kontrollkind zwei verschiedenen Fällen zugeordnet worden war. Da meist mehr potenzielle Kontrolladressen vorlagen als erforderlich war, konnte dann auf diese zurückgegriffen werden.

Um ein Matchverhältnis von 1 zu 3 zu gewährleisten, wurde so von vornherein versucht, pro Fall 6 Kontrollen zu rekrutieren. Die potenziellen Kontrollen wurden bereits vor der Beschaffung mit den Ziffern 1-6 durchnummeriert. Ziffern 1-3 waren die für die Auswertung designierten Kontrollen. Von den Plätzen 4-6 rückten Kontrollen entsprechend nach, wenn eine oder mehrere der für die Plätze 1-3 angesprochenen Gemeinden keine Kontrollen liefern konnten oder wollten.

Aus praktischen Gründen mussten gelegentlich von dieser Vorgehensweise Abweichungen erfolgen, wie z.B.:

- Ausdehnung des Geburtszeitraumes (bei kleinen Gemeinden),
- Ersetzen des Monats des Stichtags durch ein für das jeweilige Einwohnermeldeamt übliches Stichdatum (z.B. den 31.12. des jeweiligen Jahres),
- Kontrollziehung aus der aktuellen statt der damaligen Wohnbevölkerung (führt implizit zum Ausschluss zwischenzeitlich weggezogener Personen).

Wie häufig diese Abweichungen erforderlich waren, wird tabellarisch in Kapitel 3.1.2 zusammengestellt (Tabelle 3.3). Zusätzlich wird dort aufgeführt, wie viele Gemeinden Daten nicht oder nur für einen bestimmten Zeitraum liefern konnten.

2.4 Geokodierung

Unter Geokodierung wird die Überführung eines Reaktorstandorts oder einer Probandenadresse in eine Koordinate eines Koordinatensystems verstanden (Einzelheiten zu technischen Aspekten siehe Anhang C). Ausgewählt wurde das Gauß-Krüger-Koordinatensystem, da es in Deutschland üblich ist und gegenüber der Verwendung von Längen- und Breitengraden Vorteile bei der Abstandsberechnung bietet.

2.4.1 Geokodierung der Reaktorstandorte

Laut Beschluss des Expertengremiums ist zur Geokodierung der Kernkraftwerke bei Vorhandensein von mehr als einem Abluftkamin an einem Standort der älteste he-

ranzuziehen. Die Lage eines Kernkraftwerks wird durch die Projektion des Kamins auf den Erdboden definiert.

Die Geokodierung mit Gauß-Krüger-Koordinaten wurde anhand der „Deutschen Grundkarte 1:5.000“ (DGK5) vorgenommen (Anhang C). Damit lässt sich eine Genauigkeit von ± 10 m erreichen. Die Koordinaten der Geokodierung der Abluftkamine der einzelnen Kernkraftwerke sind Tabelle 2.4 zu entnehmen.

Tabelle 2.4: Gauß-Krüger-Koordinaten der 16 Kernkraftwerke (KKW)

Name des KKW	Hochwert ^{a)}	Rechtswert ^{a)}
Brunsbüttel	5.973.370	3.513.278
Brokdorf	5.968.955	3.522.830
Krümmel	5.920.765	3.593.760
Stade	5.943.385	3.535.225
Unterweser	5.922.045	3.465.375
Lingen	5.818.441	3.384.566
Emsland	5.816.686	3.386.030
Grohnde	5.766.830	3.528.158
Würgassen	5.722.855	3.527.210
Grafenrheinfeld	5.539.264	3.585.099
Biblis	5.508.210	3.457.730
Obrigheim	5.469.685	3.505.555
Neckarwestheim	5.433.645	3.512.730
Philippsburg	5.457.250	3.459.040
Isar	5.390.445	3.743.221
Gundremmingen	5.376.210	3.603.636

a) Angaben beziehen sich auf den 3. Hauptmeridian

2.4.2 Geokodierung der Wohnadressen

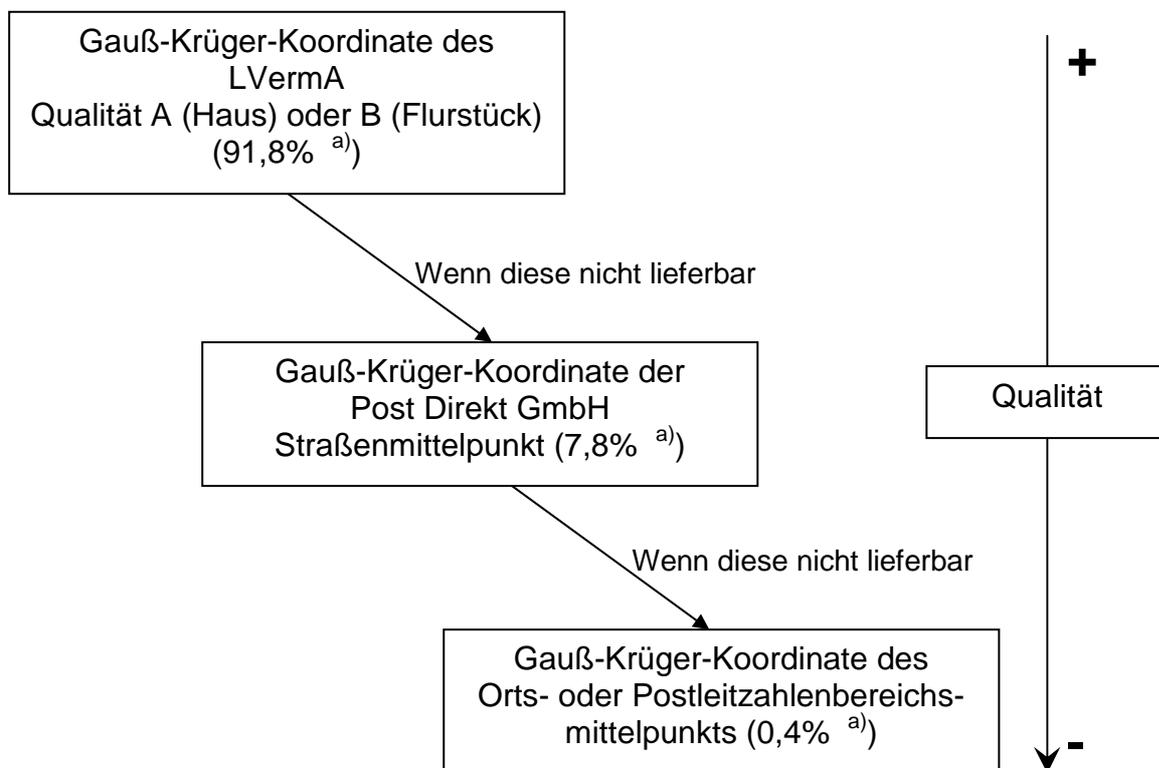
Die Geokodierung wurde durch die Landesvermessungsämter (LVermA) Nordrhein-Westfalen (NRW) und Schleswig-Holstein (S.-H.) durchgeführt. Das LVermA NRW liefert die Geokoordinaten für alle in die Studie eingeschlossenen Bundesländer mit Ausnahme von Schleswig-Holstein.

Das LVermA NRW liefert grundsätzlich Geokoordinaten in drei Qualitätsstufen. Qualität A steht für Koordinaten innerhalb des „Hausumrings“, Qualität B ist eine Koordinate mindestens auf dem zugehörigen Flurstück des Hauses. Qualität C, die für interpolierte Daten steht, ist im Studiengebiet nicht vorhanden.

Das LVermA Schleswig-Holstein liefert im Prinzip Koordinaten der Qualität A mit der Ausnahme, dass Gebäude mit gleicher Hausnummer ohne Berücksichtigung von Hausnummerzusätzen zusammengefasst werden.

Falls keine Koordinate durch eines der Landesvermessungsämter zur Verfügung gestellt werden konnte, so wurde auf das Angebot „Adress Factory“ der Post Direkt GmbH zurückgegriffen. Dieses Produkt ermöglicht die Ermittlung von Straßenmittelpunkten. Wenn auch hiermit die Geokodierung nicht durchgeführt werden konnte, wurde entweder auf den Ortsmittelpunkt oder auf den Mittelpunkt des Postleitzahlenbereichs zurückgegriffen, je nach dem, welche der beiden Gebietseinheiten die kleinere ist (Abbildung 2.3).

Abbildung 2.3: Qualitätsstufen der Hauskoordinaten der Fälle und Kontrollen



a) Anteil der Adressen, die in dieser Qualitätsstufe vorliegen (Tabelle 3.10).

Die Hauskoordinaten der Qualität A des LVermA NRW und die Koordinaten des LVermA Schleswig-Holstein sind die hochwertigsten, da sich beide genau auf das Wohngebäude (Hausumring) beziehen. Um bei schlechterer Qualität einen Eindruck über die Abweichungen zu erhalten, wurden 436 (10% aller Fälle und ihre entsprechenden ersten 3 Kontrollen, entspricht ca. 5% aller Adressen) zufällig gezogene Hauskoordinaten der Qualität A zusätzlich mit Straßenmittelpunkten geokodiert. Damit war bei Zurückgreifen auf die Koordinate des Straßenmittelpunkts eine Abschätzung des Qualitätsverlusts möglich (Kapitel 3.1.4).

Durch Straßenumbenennungen können Probleme auftreten, die durch die Geokodierung nicht erkannt werden. Solch eine Umbenennung kann in zwei Ergebnissen münden:

1. Adresse wird falsch geokodiert, da Straße und Hausnummer zwar noch im selben Ort existiert, aber nicht mehr an der gleichen Stelle; dies kann grundsätzlich nicht bemerkt werden, dürfte aber – wenn überhaupt – sehr selten auftreten,
2. Adresse wird nicht geokodiert, deshalb wird auf Orts- bzw. Postleitzahlen-Bereichs-Mittelpunkt zurückgegriffen.

2.5 Modellierung der Abstandsabhängigkeit

Die Modellierung ist ausführlich im Auswertepan beschrieben. Dort finden sich auch die Begründungen für die Vorgehensweisen im Detail. Hier wird nur eine Zusammenfassung wiedergegeben.

Die Bestimmung der Abstandsabhängigkeit wird für alle Fälle und Kontrollen durchgeführt. Für die geplanten Untergruppenanalysen, wie Diagnoseuntergruppen (Kapitel 2.2) oder Teilperioden (Kapitel 2.1), wird diese lediglich übernommen (Ausnahme hierbei: Leukämien, siehe unten).

Es wird ein bedingtes logistisches Regressionsmodell mittels der Software SAS V9 (Prozeduren phreg oder logistic liefern identische Ergebnisse) angepasst mit dem Fall-Kontroll-Status als abhängige Variable. Bei gematchten Fall-Kontroll-Daten ist ein bedingtes (conditional) logistisches Modell anstelle eines unbedingten (unconditional) logistischen Modells erforderlich.

2.5.1 Einflussvariable

Für die Fälle und Kontrollen wird der Abstand des Hauptwohnsitzes zum Zeitpunkt der Diagnose (bei Kontrollen: Diagnosemonat des zugehörigen Falls) zum jeweils individuell nächstgelegenen Kernkraftwerk unter Berücksichtigung der Studienzeiträume (Tabelle 2.1) ermittelt. Die Berücksichtigung anderer weiter weg gelegener Kernkraftwerke, z.B. durch Addition des Abstandsmaßes, ist nicht vorgesehen.

Als geeignete Transformation des Abstands wird prinzipiell

$$x = r^{-1,42} \quad (1)$$

angenommen, dies basiert auf einem vereinfachten, gemittelten Ausbreitungsmodell (UNSCEAR [12]). r ist der Abstand der Wohnung vom nächstgelegenen Kernkraftwerk in km, x wird im Weiteren Abstandsmaß genannt.

2.5.2 Modellierung der Abstandsabhängigkeit

Aus strahlenbiologischen Überlegungen legt man in der Epidemiologie ein Modell vom Typ

$$\text{Relatives Risiko}(x) = 1 + \beta x, \quad (2)$$

zugrunde (Linear No Threshold), wobei x die kumulierte Strahlendosis ist. Der Regressionskoeffizient β soll geschätzt werden. Da eine direkte Schätzung von β auf eine Parameterschätzung in einem nichtlinearen Modell hinausläuft, das Instabilität beim Schätzen aufweist, wird eine andere Möglichkeit der Modellformulierung bevorzugt. Für kleine Werte $\beta x \ll 1$ ist eine Näherung über ein Modell des Typs

$$\log(\text{Relatives Risiko}(x)) = \log(1 + \beta x) \approx \tilde{\beta} x \quad (3)$$

möglich, wobei das Relative Risiko (RR) für Fall-Kontrollstudien im logistischen Modell durch das Odds Ratio (OR) geschätzt werden muss:

$$\log(\text{OR}(x)) \approx \log(\text{RR}(x)) \quad (4)$$

Da die Näherung (3) nur für sehr kleine Werte von βx geeignet ist, aber auch höhere Risiken in Betracht gezogen werden, muss die Anpassung verbessert werden. Höhere Relative Risiken sind unter den hier gemachten Vorgaben (Monotone Abstandsbeziehung) nur bei geringerem Abstand möglich. Dieser Bereich wird von dem Modell $\text{RR}(x) = \exp(\tilde{\beta} x)$ (3) im Vergleich zu $\text{RR}(x) = 1 + \beta x$ (2) überschätzt. Die Wirkung großer Abstände wird tendenziell unterschätzt. Eine bessere Anpassung ergibt sich durch die Veränderung des Exponenten.

$$\text{OR}(x) \approx \text{RR}(x) = 1 + \beta r^{-1,42} \approx \exp(\beta r^{-1}) \quad (5)$$

Somit wird in das bedingte logistische Regressionsmodell das Abstandsmaß folgendermaßen implementiert:

$$\log(\text{OR}(r)) = \beta r^{-1} \quad (6)$$

Der Linearteil dieses generalisierten linearen Modells ist linear in $x=1/r$. Unter Verwendung aller Daten wird im bedingten logistischen Regressionsmodell mittels des Newton-Raphson-Algorithmus (Näherungsverfahren) ein asymptotisch normalverteilter Maximum-Likelihood-Schätzer für β geschätzt.

Die Hypothese lautet $H_0: \beta \leq 0$ gegen $H_1: \beta > 0$. Um diese Hypothese zu prüfen, muss der Abstandstrend, der im Modell (6) durch den Regressionskoeffizienten β geschätzt wird, bewertet werden. Es wird einseitig zum 5%-Niveau getestet (Wald-Test). Ist $\hat{\beta}$ statistisch signifikant größer 0, so liegt ein negativer Abstandstrend des Erkrankungsrisikos vor und die Nullhypothese wird verworfen.

Bei Leukämien gibt es in der Literatur zahlreiche Hinweise auf die Möglichkeit einer linear-quadratischen Beziehung (Polynom 2. Grades). Deswegen wird nur in der Untergruppe der Leukämien zusätzlich eine Anpassung zugelassen, die durch ein Polynom 2. Grades beschrieben wird:

$$\log(\text{OR}(x)) = \beta_1 x + \beta_2 x^2, \quad x = r^{-1} \quad (7).$$

Welches der beiden Modelle, (6) oder (7), für die Untergruppe der Leukämien besser passt, wird durch die Freiheitsgrad-korrigierte Bewertung der Anpassungsgüte (Akaike-Information-Kriterium) in der Untergruppe 1 (alle Leukämien, s. Kapitel 2.2) entschieden. Das heißt, falls sich nach dem Akaike-Information-Kriterium eine Verbesserung der Anpassung durch das Modell (7) für Untergruppe 1 ergibt, wird dieses für die weiteren Untergruppen der Leukämien (1.1, 1.2, Kapitel 2.2) verwendet.

2.5.3 Kategoriale Auswertung

Verglichen werden die Kategorien *Wohnung bis zu 5km entfernt* (<5km) mit *Wohnung mehr als 5km entfernt* (≥ 5 km), analog erfolgt dies auch mit der Grenze bei 10km. Hierfür wird im bedingten logistischen Regressionsmodell anstelle der stetigen Modellierung eine Indikatorvariable für innerhalb/außerhalb eingesetzt. Daraus wird jeweils ein Odds Ratio für den Vergleich innerhalb mit außerhalb mit einseitiger unterer 95%-Konfidenzgrenze geschätzt.

$$\log(\text{OR}(x)) = \beta I_{a \text{ km}}$$

$$I_{a \text{ km}} = \begin{cases} 1 & \text{Wohnortabstand} \leq a \text{ km} \\ 0 & \text{Wohnortabstand} > a \text{ km} \end{cases} \quad (8)$$

$a = 5$ oder 10

2.5.4 Effektmodifikator Teilperiode

In den Teilperioden (definiert über die Betriebszeiträume der Kernkraftwerke, Kapitel 2.1, Tabelle 2.2) wird untersucht, inwieweit sich der Regressionskoeffizient im Sinne einer Effektmodifikation zwischen den beiden Teilperioden unterscheidet. Hierbei ist die Nullhypothese, dass sich der Regressionskoeffizient der ersten Teilperiode von dem der zweiten Teilperiode nicht unterscheidet. Das Modell zur Überprüfung lautet:

$$\log(\text{OR}(x)) = \beta_1 x + \beta_2 I_{N_2} x$$
$$I_{N_2} = \begin{cases} 1 & \text{Teilperiode2} \\ 0 & \text{Teilperiode1} \end{cases} \quad (9)$$

Falls kein Unterschied zwischen den Teilperioden existiert, sollte $\beta_2=0$ sein (Nullhypothese $\beta_2=0$). Ein eventuell festgestellter Unterschied könnte begründet sein in einer unterschiedlichen Beziehung zwischen Abstandsmaß und Risiko in den beiden Zeiträumen oder in einer Änderung der räumlichen Verteilung eines wichtigen Confounders über die Zeit.

Hierfür wird das Modell mit Effektmodifikator $I_{N_2}x$ berechnet und der Test auf $\beta_2=0$ zum zweiseitigen 5%-Niveau durchgeführt.

2.6 Aufbau des Analysedatensatzes

Die Tabelle 2.5 zeigt, welche Variablen und welche Merkmalsausprägungen im Auswertedatensatz verwendet wurden.

Tabelle 2.5: Übersicht über die Variablen des Auswertungsdatsatzes für Teil 1 und Angaben zu möglichen Ausprägungen

Variable	Erlaubte Ausprägungen
ID	
Fall-Kontroll-Gruppe ID	
Fall-Kontroll-Status	0=Kontrolle 1=Fall
Alter in Jahren	0,1,2,3,4
Geschlecht	1 = männlich 2 = weiblich
Krebsart (nach ICCC-Codes) ² (Nur bei Fällen)	11,12,13,14,15 21,22,23,24,25 31,32,33,34,35,36 41,42 51 61,62,63 71,72,73 81,82,83,84,85 91,92,93,94,95 101,102,103,104,105 111,112,113,114,115,116 121,122
Untergruppen (Diagnosen, Teil 2)	1 = Leukämien 1.1 = akute lymphatische Leukämien 1.2 = akute myeloische Leukämien 2 = ZNS-Tumoren 3 = Embryonale Tumoren 4 = Teil 2-Teilmenge (Kapitel 2.2)
Zugehöriges Kernkraftwerk	16 Kennziffern
Wohnortabstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk ³	>0 in km
Differenz der Hochwerte	>0 in km
Differenz der Rechtswerte	>0 in km
Teilperioden	1, 2
Diagnosezeitpunkt	01.01.1980 - 31.12.2003

² wie im DKKR verwendet: I(a)=11, usw.

³ Diese Wortwahl wurde im Auswertepan so festgelegt. Gemeint ist hier nicht der Wohnort (die Gemeinde), sondern die Wohnung bzw. das Wohngebäude

Variable	Erlaubte Ausprägungen
Geburtsjahr	1975 – 2003
Geburtsmonat	1 – 12
Geburtstag	1 – 31
Abweichung des Geburtstags zwischen Fall und Kontrolle in Tagen	1 – 548
Gemeindekennziffer zum Diagnosezeitpunkt	Nur aus Gemeinden der Studienregion
Abstandskategorien Wohnort ⁴ -Kernkraftwerk	1= ≤10km 2= >10km bis ≤20km 3= >20km bis ≤30km 4= >30km bis ≤40km 5= >40km bis ≤50km 6= >50km
Abstandskategorien1	0= ≥ 5km 1= < 5km
Abstandskategorien2	0= ≥ 10km 1= < 10km
Abstandsmaß	Abstand ⁻¹
... zum Quadrat (Leukämien)	Abstand ⁻²

2.7 Externe Qualitätssicherung der Studie

Nach Abschluss der Kontrollziehung und Geokodierung, jedoch während der laufenden Interviews für Teil 2 (siehe Bericht Teil 2) wurde im Auftrag des BfS von einem Mitarbeiter des Robert Koch-Instituts ein Datenaudit durchgeführt. Die dabei gemachten Detail-Verbesserungsvorschläge bezüglich der Datenhaltung und des Datenschutzes der Interviewdaten wurden umgesetzt. Der ausführliche Bericht liegt dem BfS vor.

Nach Abschluss der Analysen von Teil 1 und Teil 2 wurde unter Verwendung des jeweiligen Auswertedatensatzes vom Koordinierungszentrum Klinische Studien Mainz eine unabhängige Nachrechnung durchgeführt. Dabei erwiesen sich alle Berechnungen als korrekt.

3 Ergebnisse Teil 1

3.1 Datenmaterial

In diesem Kapitel wird eine Bewertung der Qualität des Datenmaterials vorgenommen. Dies betrifft die Matchkriterien und die Geokodierung. Hierfür werden alle Daten herangezogen, die zur Verfügung stehen, nicht nur die Daten, die in die spätere Analyse eingehen. Dazu werden im Weiteren Häufigkeit und Gründe von Ausschlüssen dargestellt.

3.1.1 Fälle

Drei Fälle mussten seit Erstellung des Auswertepfades und vor Aufnahme der Kontrollrekrutierung aufgrund von weiteren Fallrecherchen ausgeschlossen werden, da diese nicht den Einschlusskriterien - wie „zur deutschen Wohnbevölkerung gehörend“ oder zum „Diagnosezeitpunkt innerhalb der Studienregion wohnend“ - genügten. Damit reduzierte sich die ursprünglich ermittelte Fallzahl von 1.633 auf 1.630.

Aus der Auswertung mussten aus folgenden Gründen weitere 38 Fälle ausgeschlossen werden:

- Bei der Kontrollziehung war nicht auf die Studienzeiträume der einzelnen Reaktoren geachtet worden. Dies stellt ein Problem in den Landkreisen dar, die mehr als einem Kernkraftwerk zugeordnet sind. Es können in diesem Fall außerhalb der Studienzeiträume nur die Kontrollen berücksichtigt werden, die aus Landkreisen stammen, die auch anderen, in Betrieb befindlichen Kernkraftwerke zugeordnet sind. Bei drei Fällen, die dem Reaktor Würgassen (und nicht Grohnde) zugerechnet wurden, lagen aufgrund dessen keine Kontrollen aus einer geeigneten Gemeinde vor. Diese Fälle finden in der Analyse keine Berücksichtigung.
- Die Kernkraftwerke Lingen und Emsland wurden im nachhinein in Abstimmung mit dem Expertengremium als zwei getrennt zu betrachtende Reaktoren bewertet, da der Reaktor Emsland auf einem etwa 2km vom Reaktor Lingen entfernten Gelände errichtet wurde. Die Zeitspanne zwischen dem Ende des Studienzeitraums des Reaktors Lingen und dem Anfang des Studienzeitraums des Reaktors Emsland beträgt mehr als 5 Jahre und gehört daher nicht zum Studienzeitraum (Kapitel 2.1). In dieser Zeitspanne erkrankten dort 35 Kinder,

die aufgrund der geänderten Festlegung von der Analyse ausgeschlossen wurden.

Damit verbleiben 1.592 Fälle für die Analyse (siehe Tabelle 3.12).

3.1.2 Kontrollen

Dieses Kapitel beschreibt die Rekrutierung der Kontrollen zu den 1.630 primär ausgewählten Fällen. Durch die Rekrutierung von bis zu 6 Kontrollen beträgt die Gesamtzahl der potenziellen Kontrollen 9.780. Nach der Recherche der Kontrollen in den Gemeinden (Kapitel 2.3) lagen 8.751 Kontrollen vor, das sind 89,5% der gewünschten Anzahl.

3.1.2.1 Matchkriterium Geburtsdatum

Gewöhnlich gaben die Gemeinden das Geburtsdatum der Kontrollen mit an, dabei fanden wir nur in Einzelfällen offensichtliche Fehler. Gelegentlich teilten sie nur Geburtsmonat oder –jahr mit, so dass interpoliert werden musste. Wo zum Zeitpunkt der Auswertung von Teil 1 bereits Angaben aus der Befragung in Teil 2 vorlagen, wurden die Geburtsdaten ergänzt oder korrigiert. Diese Korrekturen, sowie die bei der Ziehung zum Teil erforderlichen Abweichungen gegenüber den primären Matchkriterien (siehe Kapitel 2.3) ergaben auch Abweichungen beim Matchkriterium Geburtsdatum zwischen Fällen und Kontrollen.

In Tabelle 3.1 ist die Häufigkeitsverteilung der Abweichungen des Geburtstages des Falls von den jeweils zugehörigen Kontrollen dargestellt.

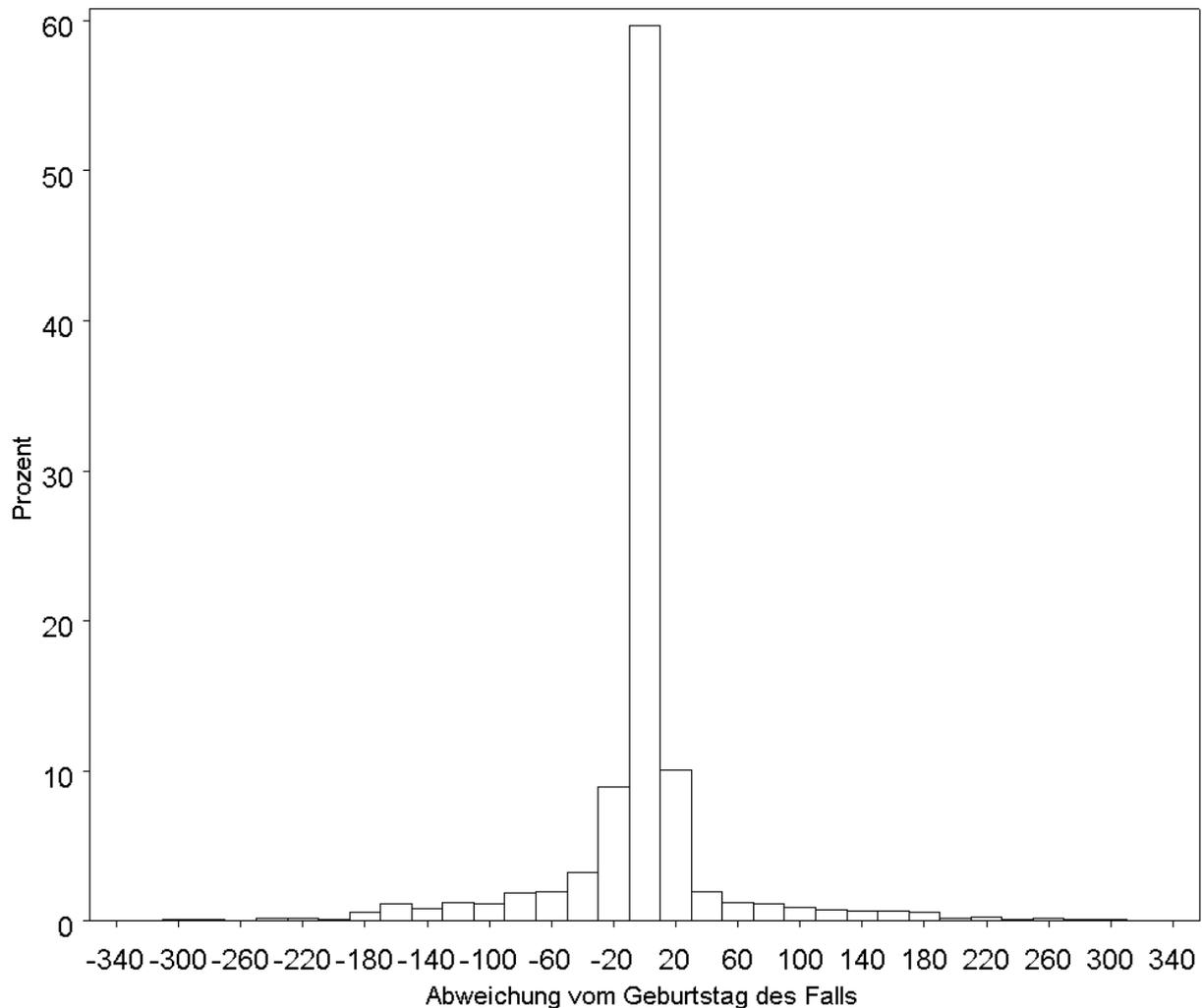
Tabelle 3.1: Abweichungen zwischen Fall und zugehörigen Kontrollen bei dem Matchkriterium Geburtstag

Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden

	Anzahl Kontrollen	%
Geburstag Fall gleich Kontrolle	898	10,3
Abweichung zwischen 1 und 30 Tagen	5.984	68,4
Abweichung zwischen 31 und 548 Tagen	1.861	21,3
Abweichung um mehr als 1,5 Jahre (> 548 Tage)	8	0,1
Gesamtzahl der Kontrollen	8.751	100,0

Die Kontrollen, deren Geburtsdatum mehr als eineinhalb Jahre (548 Tage) vom entsprechenden Fall abweicht, wurden von der Analyse ausgeschlossen (n=8 Kontrollen) (Tabelle 2.5). Die Verteilung der Abweichungen des Geburtstags der Kontrolle von dem des Falls ist in Abbildung 3.1 als Histogramm dargestellt.

Abbildung 3.1: Abweichungen zwischen Fall und zugehörigen Kontrollen bei dem Matchkriterium Geburtstag in Tagen ^{a)}
 Basierend auf allen 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden



a) Darstellung beschränkt auf maximal 340 Tage Abweichung

3.1.2.2 Matchkriterium Geschlecht

Das Matchkriterium Geschlecht wurde bei Eingang der Daten aus den Gemeinden anhand der gelieferten Angaben überprüft. Wenn diese Variable nicht vorlag, wurde anhand des Vornamens ermittelt, ob es sich um ein männliches oder weibliches Kind

handelt. Es ergaben sich keine Abweichungen, nur bei 15 Kontrollen konnte nicht eindeutig festgestellt werden, ob das Geschlecht bei Fall und zugehörigen Kontrollen gleich war. Auf einen Ausschluss wurde verzichtet. Es wurde angenommen, dass das Geschlecht, wie angefordert, mit dem des zugehörigen Fallkindes identisch war.

3.1.2.3 Kontrollen und Gemeinden

Von den 1.436 Gemeinden im Untersuchungsgebiet ergaben sich aufgrund des Ziehungsverfahrens 1.084 Gemeinden, die mit der Bitte um Kontrolladressen angeschrieben wurden (Kapitel 2.3). Zusätzlich wurden drei Gemeinden mit jeweils einer Kontrolle, deren zugehöriger Fall später ausgeschlossen wurde, angeschrieben. Kontrollen ohne Fall können in der Auswertung keine Berücksichtigung finden. Welche Daten die einzelnen Gemeinden bezüglich der Kontrollziehung geliefert haben, ist Tabelle 3.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Kontrollbeschaffung im Hinblick auf die Bereitstellung durch die Gemeinden

	Anzahl Ge- meinden	%
Alle Kontrolladressen geliefert	959	88,5
Teilweise/ nicht alle geliefert	40	3,7
Nicht/ zu spät geliefert ^{a)}	82	7,6
Nicht Berücksichtigung durch Fallausschluss	3	0,3
Gesamtzahl der Gemeinden	1.084	100,0

a) Nach dem 31. Mai 2005 eingehende Lieferungen konnten nicht mehr berücksichtigt werden.

3.1.2.4 Kompromisse bei der Kontrollrecherche

Es war nicht allen Gemeinden möglich, die Bevölkerung aus dem Diagnosejahr des Falls zu rekonstruieren, oder die Wohnbevölkerung auf den Monat des vorgegebenen Stichtags zu beziehen. In kleinen Orten konnte es auch vorkommen, dass keine Person aus dem vorgegebenen Geburtsjahr stammte oder wenn, dann keine die Matchkriterien erfüllte. Bestimmte Abweichungen wurden in Absprache mit den Einwohnermeldeämtern zugelassen, um nicht selektiv einzelne Gemeinden von der Kontrollziehung auszuschließen (Tabelle 3.3, vgl. auch Kapitel 2.3).

Tabelle 3.3: Abweichungen bei der Kontrollrecherche nach Gemeinden und Kontrollen

Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden

	Gemeinden		Kontrollen	
	Absolut	%	Absolut	%
Stichdatum abweichend von der Vorgabe (z.B. 31. Dezember)	330	30,4	2.287	26,1
Erweiterung des Geburtszeitraums	3	0,3	19	0,2
Kontrolle aus aktueller Wohnbevölkerung	23	2,1	439	5,0
Lieferung ohne derartige Abweichungen ^{a)}	728	67,2	6.006	68,6
Gesamt	1.084	100,0	8.751	100,0

a) soweit bekannt

3.1.2.5 Kontrollrekrutierung nach Abstand zwischen Wohnort und Kernkraftwerk

Sollte der Erfolg der Kontrollrecherche mit dem Abstand zwischen Wohnort und Kernkraftwerk korreliert sein, kann dadurch prinzipiell eine Verzerrung entstehen. Wenn sich z.B. die Rekrutierung innerhalb der inneren 5km-Zone um das jeweilige Kernkraftwerk schwieriger gestaltete als außerhalb, würden damit anteilig mehr Kontrollen von außerhalb des 5km-Zone stammen als von innerhalb. Diese Verzerrung würde die Abstandsabhängigkeit scheinbar verstärken. Um dies zu prüfen, wurde – analog zu den beiden Nebenfragestellungen – für die innere 5- und 10km-Zone analysiert, wie groß der Anteil der bereitgestellten Kontrollen jeweils innerhalb und außerhalb der 5km- bzw. 10km-Zone war.

Vergleicht man die nicht erfolgreichen Rekrutierungen innerhalb und außerhalb der 5km-Zone, so war die Kontrollrekrutierung innerhalb mit 16,1% häufiger nicht erfolgreich als außerhalb (10,3% nicht erfolgreich). Ähnlich verhält es sich, wenn man die 10km-Zone betrachtet, hier wurden 14,3% der Kontrollen innerhalb und 9,9% außerhalb der 10km-Zone nicht geliefert (Tabelle 3.4, Tabelle 3.5).

Tabelle 3.4: Erfolg der Kontrollrekrutierung aufgeteilt nach Wohnort innerhalb/ außerhalb des 5km-Zone um den jeweiligen Kernkraftwerk
Alle 9780 angeforderten und 8751 gelieferten Kontrollen zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen

		Rekrutierung				Erbetene Kontrollen
		Erfolgreich		Nicht erfolgreich		
5km-Zone	Innerhalb	365	83,9%	70	16,1%	435
	Außerhalb	8.386	89,7%	959	10,3%	9.345
Gesamt		8.751		1.029		9.780

Tabelle 3.5: Erfolg der Kontrollrekrutierung aufgeteilt nach Wohnort innerhalb/ außerhalb des 10km-Zone um den jeweiligen Kernkraftwerk
Alle 9780 angeforderten und 8751 gelieferten Kontrollen zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen

		Rekrutierung				Erbetene Kontrollen
		Erfolgreich		Nicht erfolgreich		
10km-Zone	Innerhalb	1.114	85,7%	186	14,3%	1.300
	Außerhalb	7.637	90,1%	843	9,9%	8.480
Gesamt		8.751		1.029		9.780

Aufgrund dessen wird eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse angefügt, in der nur die Fälle berücksichtigt werden, die aus Gemeinden stammen, die auch Kontrollen geliefert haben oder aus denen keine Kontrolle angefordert wurde (Kapitel 3.5.1).

3.1.3 Verhältnis von Fällen zu Kontrollen

Von 9.780 angeforderten Kontrollen wurden 8.751 geliefert (89,5%). Aufgrund der eingeplanten Redundanz durch die Ziehung von 6 Kontrollen pro Fall konnte dennoch sichergestellt werden, dass für 98,5% aller Fälle 3 Kontrollen (die ersten drei verfügbaren aus den Ziffern 1-6) beschafft werden konnten und kein Fall wegen fehlender Kontrolle ausgeschlossen werden musste.

In den Tabellen 3.6 und 3.7 ist das Verhältnis von Fällen zu Kontrollen dargestellt.

Tabelle 3.6: Verhältnis von Kontrollen zu Fällen

Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden

Fälle mit genau ... Kontrollen	absolut	%
0	0	-
1	3	0,2
2	22	1,3
3	70	4,3
4	160	9,8
5	396	24,3
6	979	60,1
Gesamt	1.630	100,0

Tabelle 3.7: Mindestanzahl erhältlicher Kontrollen zu Fällen

Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden

Fälle mit mindes- tens ... Kontrollen	absolut	%
1	1.630	100,0
2	1.627	99,8
3	1.605	98,5
4	1.535	94,2
5	1.375	84,4
6	979	60,1

Für die folgenden Kapitel 3.2-3.5 wurden alle vorliegenden Fälle und Kontrollen verwendet, die nicht aufgrund von qualitativen Problemen ausgeschlossen werden mussten (Kapitel 2.2). Da ein 1:3 Matching vorgesehen ist, werden die ersten drei zur Verfügung stehenden Kontrollen eines Falles in der Analyse berücksichtigt; dies ergibt 1.592 Fälle und 4.735 Kontrollen. Zu 97,9% aller Fälle sind 3 Kontrollen vorhanden. In Tabelle 3.8 wird das Ergebnis der Kontrollrecherche für die Untermenge des Analysedatensatzes zusammengefasst.

Tabelle 3.8: Verhältnis von Kontrollen zu Fällen im Analysedatensatz
1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Fälle	Mit Anzahl Kontrollen	%
1.558	3	97,9
27	2	1,7
7	1	0,4
1.592		100,0

Um sich einen räumlichen Überblick zu verschaffen, wurden für alle Kernkraftwerksregionen in separaten Karten die Gemeinden dargestellt, aus denen die Fälle stammen und die Kontrollen rekrutiert wurden (inkl. Markierung der Gemeinden, die keine Kontrolle lieferten) (s. Anhang D: Abbildung D.1 bis Abbildung D.15). Da die zufällige Ziehung der Kontrollen bevölkerungsgewichtet vorgenommen wurde, bilden die Gemeinden der Kontrollen in etwa die Verteilung der Bevölkerung in der einzelnen Region ab. Rein optisch könnte man in der Region um die Kernkraftwerke Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade bei Betrachtung der Abbildung D.2 zu dem Schluss kommen, dass die Kontrollgemeinden selektiv gewählt wurden (besonders im nördlichen Teil der Region). Daher sind in Abbildung D.3 die Einwohnerzahlen je Gemeinde für diese Region dargestellt und es ist zu erkennen, dass Gemeinden mit geringerer Einwohnerzahl wie vorgesehen eine geringere Wahrscheinlichkeit hatten, ausgewählt zu werden.

3.1.4 Geokodierung

3.1.4.1 Qualität der Geokodierung für die alle Fälle und Kontrollen

Die Koordinaten liegen in verschiedenen Qualitätskategorien vor (Qualität A und B, Straßenmittelpunkt, Orts- und Postleitzahlen-Bereichs-Mittelpunkt, Kapitel 2.4.2). Soweit mehrere Informationen für einen Probanden vorlagen, erlaubten sie eine Plausibilitäts- und Qualitätskontrolle der Angaben.

Zwischen der ermittelten Koordinate (Qualität A oder B, Straßenmittelpunkt) und der Koordinate des Orts- bzw. Postleitzahlen-Bereichs-Mittelpunkts betrug der maximale beobachtete Abstand 61km. Da sich große Teile der Studienregion überwiegend in ländlichen Gebieten mit kleinen Gemeinden befinden und davon ausgegangen werden kann, dass die Koordinaten der Ortsmittel- und Postleitzahlen-Bereichs-Mittel-

punkte korrekt sind, liegt bei solch großen Abständen vermutlich ein Fehler bei der Kodierung durch das LVerMA oder der Deutschen Post Direkt GmbH vor (siehe Kapitel 2.4.2). Bei 42 Probanden lag eine Abweichung von mehr als 10km vor. Bei diesen wurde daher stattdessen auf den Orts-, bzw. Postleitzahlen-Bereichs-Mittelpunkt zurückgegriffen (LVerMA: 38 Probanden, Deutschen Post Direkt GmbH: 4 Probanden). Nach dieser Korrektur lag die Abweichung zwischen Orts- bzw. Postleitzahlen-Bereichs-Mittelpunkt und individueller Adresse im Median bei 1.199 m (Mittelwert: 1.829 m, Standardabweichung: 17.031 m, Maximum: 9.943 m, Minimum: 3 m, Quartilsabstand: 2.050 m).

Eine Übersicht der verschiedenen Qualitätsstufen der Geokodierung (Kapitel 2.4) ist Tabelle 3.9 zu entnehmen.

Tabelle 3.9: Qualitätsstufen der Geokodierung
Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden

Koordinate	Fälle		Kontrollen	
	Absolut	%	Absolut	%
Haus: Qualität A	1.464	89,8	8.005	91,5
Haus: Qualität B	10	0,6	49	0,6
Straßenmittelpunkt	145	8,9	665	7,6
Orts-/ PLZ- Mittelpunkt	11	0,7	32	0,4
Keine erhältlich	0	0	0	0
	1.630	100,0	8.751	100,0

Von den Hauskoordinaten der Qualität A wurden zur Überprüfung 436 auch als Straßenmittelpunkt bei der Deutschen Post GmbH bestellt, davon wurden 419 geliefert.⁴ Zusätzlich ist der Vergleich für alle Koordinaten der Qualität A mit dem Orts- bzw. Postleitzahlen-Bereichs-Mittelpunkt durchgeführt worden.

Die Größe der Abweichung zwischen tatsächlicher und gelieferter Koordinate ist bei Qualität B nicht bekannt, liegt jedoch logischerweise zwischen 0 m und der Abweichung zwischen Qualität A und Straßenmittelpunkt (durchschnittlich ca. 200 m). Damit lässt sich der Bereich der Genauigkeit der individuellen Koordinaten abschätzen (Tabelle 3.10).

⁴ Dies ist eine 10%-ige Stichprobe der Fälle und ihrer zugehörigen ersten 3 Kontrollen. Eine zusätzliche Geokodierung aller Adressen nach Straßenmittelpunkt war nicht finanzierbar.

Tabelle 3.10: Mittlere Abweichung der Koordinate je Proband von Koordinaten der Qualität A (im Hausumring, bestmögliche Angabe) und gewichtet errechnete Gesamtgenauigkeit
Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden

	Mittlere Abweichung von Koordinate der Qualität A	Anteil an den Daten in %
Qualität A	0	91,2
Qualität B	>0 bis <0,2km	0,6
Straßenmittelpunkt ^{a)}	0,221km	7,8
Orts-, PLZ-Bereichs-Mittelpunkt ^{b)}	1,829km	0,4
Mittlere Genauigkeit	25 m-26 m	100,0

a) auf Basis von 419 Koordinaten
b) auf Basis von 9.432 Koordinaten

Das Expertengremium forderte eine Genauigkeit von 100 m für die Bestimmung des Abstands zwischen nächstgelegenerm Kernkraftwerk und Wohnadresse. Mit der oben vorgestellten Abschätzung der mittleren Genauigkeit der Wohnadressen von ca. 25 m und der Genauigkeit der Geokodierung der Abluftkamine von ± 10 m (siehe Kapitel 2.4.1) ist diese Forderung eindeutig erfüllt.

3.1.4.2 Qualität der Geokodierung für die auswertungsrelevanten Fälle und Kontrollen

Die gleichen Berechnungen wie in Tabelle 3.10 wurden für die Fälle und Kontrollen wiederholt, die in die Analyse eingehen (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: Mittlere Abweichung der Koordinate je Proband von Koordinaten der Qualität A (im Hausumring, bestmögliche Angabe) und gewichtet errechnete Gesamtgenauigkeit
(nur die 1592 Fälle und 4735 Kontrollen, die in die Auswertung von Teil 1 eingehen)

	Mittlere Abwei- chung von Koordi- nate der Qualität A	Anteil an den verwendeten Daten in %
Qualität A	0	91,1
Qualität B	>0 bis <0,2km	0,6
Straßenmittelpunkt ^{a)}	0,164km	7,9
Orts-, PLZ-Bereichs-Mittelpunkt ^{b)}	1,815km	0,4
Mittlere Genauigkeit	20 m-21 m	100,0

a) auf Basis 256 Koordinaten
b) auf Basis von 5.733 Koordinaten

Auch für die auswertungsrelevanten Fälle und Kontrollen ist die Forderung nach einer mittleren Genauigkeit von 100 Metern eindeutig erfüllt.

3.2 Deskription

3.2.1 Basisdaten (deskriptive Tabelle)

In Tabelle 3.12 werden die oben vorgestellten Vorgänge, die zu den schlussendlich in die Analyse eingehenden Anzahlen von Fällen und Kontrollen führten, zusammengefasst.

Tabelle 3.12: Fallzahlen der Fälle und Kontrollen Teil 1
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

	Fälle	Kontrollen
Ursprünglich vorgesehen	1633	
Ausschlüsse wegen Prüfung der Einschlusskriterien (s. Kap. 3.1.1)	-3	
Mögliche Fälle und angeforderte Kontrollen (1:6 Matching)	1630	9780
Erhaltene Kontrollen (s. Kap. 3.1.2)		8751
Ausgeschlossene Kontrollen (Geburtsdatum, s. Kap. 3.1.2))		-8
Ausgeschlossene Fälle (s. Kap. 3.1.1)	-38	
Verwendbare Fälle und zugehörige Kontrollen (1:6 Matching)	1592	8527
Verwendete Fälle ^{a)} und Kontrollen (erste drei Kontrollen je Fall, Kap. 3.1.3)	1592	4735

a) Es musste kein Fall wegen fehlender Kontrollen ausgeschlossen werden, s. auch Tab. 3.6 und 3.7

Die Tabelle 3.13 gibt eine Übersicht über die Verteilung einzelner Attribute und Untergruppen bei Fällen und Kontrollen.

Fälle und Kontrollen sind gleichmäßig über die einzelnen Faktoren verteilt. Die wenigen Kontrollen im Alter von über 5 Jahren sind mit der maximalen zugelassenen Abweichung des Geburtstages von Fall zu Kontrolle um 548 Tage (=1,5 Jahre) erklärbar.

Tabelle 3.13: Verteilung von Fällen und Kontrollen nach Attributen und Untergruppen
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
Gesamt	1592	100	4735	100
Jungen	893	56,1	2.656	56,1
Mädchen	699	43,9	2.079	43,9
Alter 0 bis unter 1	344	21,6	1.016	21,5
Alter 1 bis unter 2	330	20,7	984	20,8
Alter 2 bis unter 3	340	21,4	991	20,9
Alter 3 bis unter 4	315	19,8	947	20,0
Alter 4 bis unter 5	263	16,5	775	16,4
Alter 5 bis unter 6	0	0,0	22	0,5
1 Leukämien	593	37,3	1.766	37,3
1.1 Akute lymphatische Leukämien	512	32,2	1.523	32,2
1.2 Akute myeloische Leukämien	75	4,7	225	4,8
2 ZNS-Tumoren	242	15,2	720	15,2
3 Embryonale Tumoren	486	30,6	1.447	30,5
Teilperiode 1 ^{a)}	698	43,8	2.073	43,8
Teilperiode 2	894	56,2	2.662	56,2
Teil 2-Teilmenge ^{b)}	471	29,6	1.402	29,6

a) Siehe Tabelle 2.2 und Abbildung 2.2

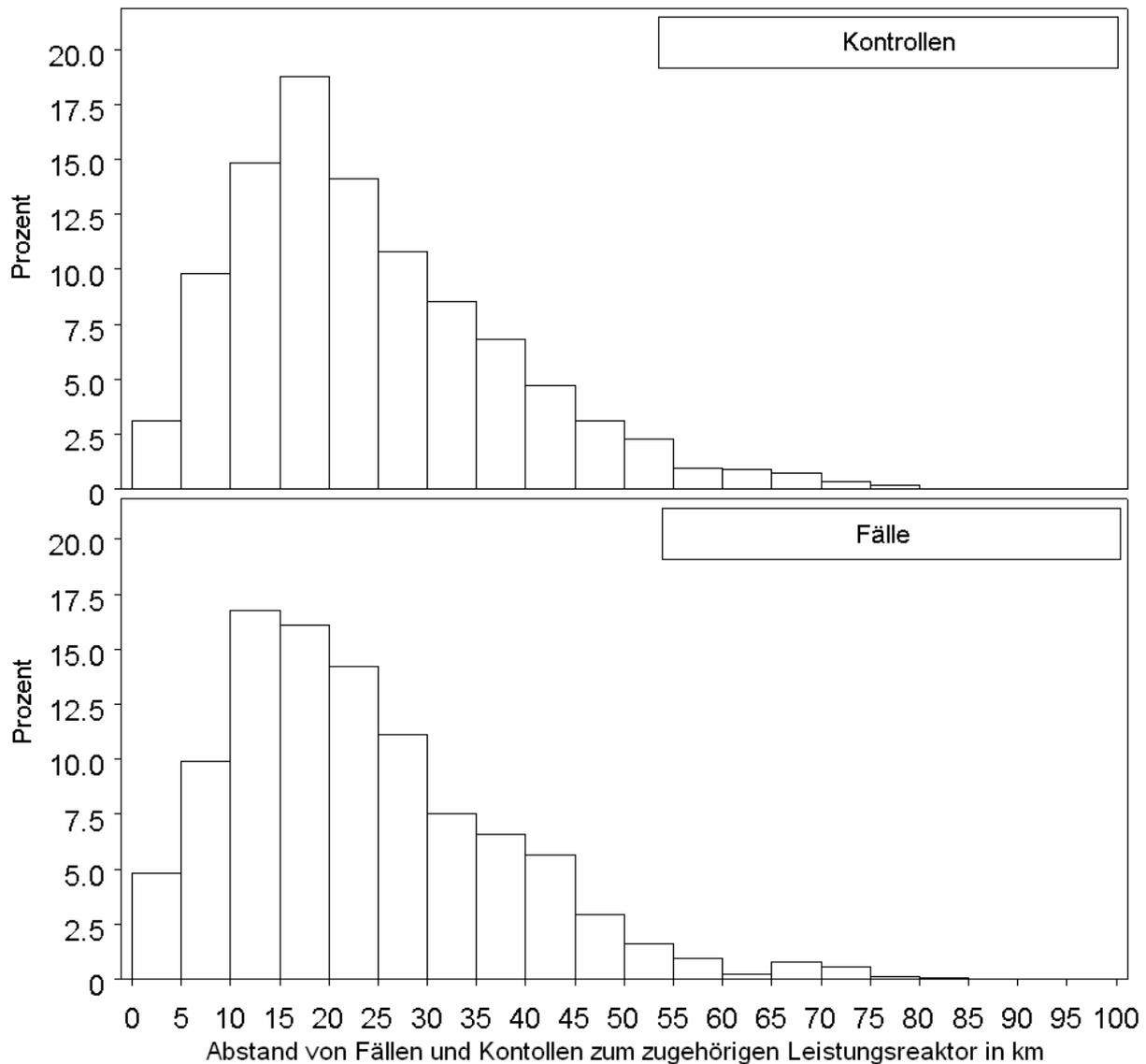
b) Fälle mit Diagnosedatum zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.12.2003 und ausgewählte Diagnosen: Gesamtgruppe der Leukämien (Ia-Ie) (11-15), Lymphome (IIa-IIe) (21-25) und ZNS-Tumoren (IIIa-IIIg) (31-36), sowie zugehörige Kontrollen, siehe Kapitel 2.2.

3.2.2 Abstandsdaten (Tabellen und Abbildungen)

Im Median wohnen Fälle 20,8km (Mittelwert: 23,4km) und Kontrollen 21,1km (Mittelwert: 24,1km) vom Kernkraftwerk entfernt.

Die Verteilung der Abstände zwischen Wohnung und Kernkraftwerk bei Fällen und Kontrollen ist in Abbildung 3.2 dargestellt.

Abbildung 3.2: Verteilung der Fälle und Kontrollen nach Abstand vom jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk
 Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
 Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen



Um einen Eindruck über die räumliche Verteilung von Fällen und Kontrollen zu erhalten, wird die geografische Lage der Wohnungen zum Zeitpunkt der Diagnose im Bezug zum Abluftkamin aller Fälle (rot) und Kontrollen (grün) als Punkte in einer Grafik abgebildet (Abbildung 3.3). Für die Abbildung sind die Kernkraftwerksregionen einander überlagert worden. Der Mittelpunkt stellt die Projektion der Abluftkamine aller Kernkraftwerke dar. Im Umkreis von einem Kilometer um den Abluftkamin wohnen keine Fälle oder Kontrollen. Dies entspricht in etwa der Fläche eines einzelnen Kernkraftwerkareals. Der kleinste gemessene Abstand zwischen Abluftkamin und

Wohnung ist 1.084 m, der größte 91.998 m. In der Abbildung sind nur Abstände bis zu 50km in Nord-Süd- bzw. West-Ost-Richtung dargestellt. In der Grafik sind verschiedene Radien (5km, 10km, 20km, 30km, 40km) als Hilfslinien dargestellt. Einzelne erkennbare Häufungen sind größere Orte.

Abbildung 3.3: Räumliche Lage der Fälle und Kontrollen zum jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk, dargestellt sind Abstände bis 50km
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

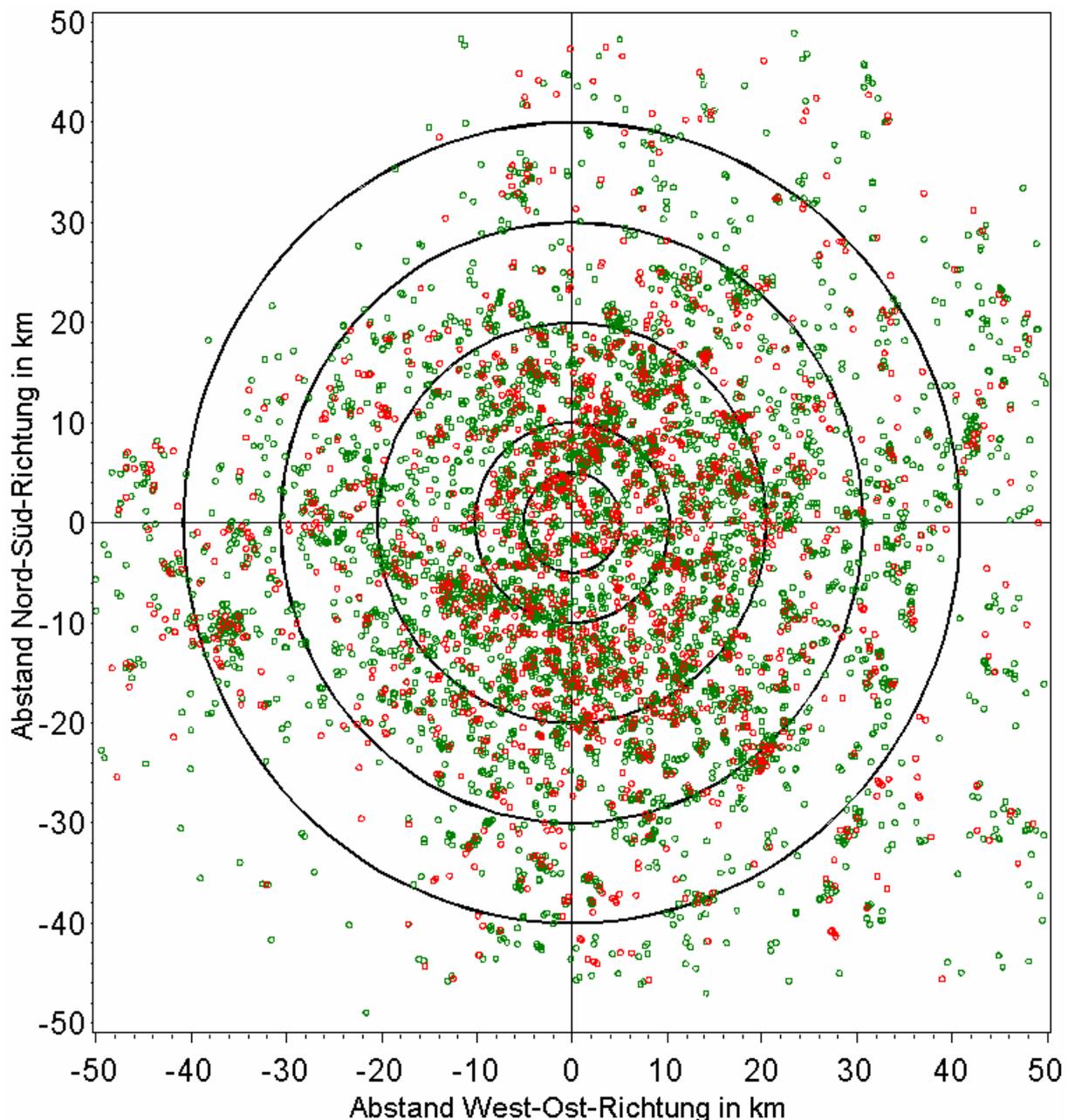


Tabelle 3.14 listet in verschiedenen Abstandskategorien die jeweiligen Anzahlen von Fällen und Kontrollen auf.

Tabelle 3.14: Fälle und Kontrollen nach Abstandskategorien
(Abstand Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk)
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

Abstand	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
unter 5km	77	4,8	148	3,1
5km bis unter 10km	158	9,9	464	9,8
10km bis unter 20km	523	32,9	1.589	33,6
20km bis unter 30km	403	25,3	1.181	24,9
30km bis unter 40km	225	14,1	726	15,3
40km bis unter 50km	137	8,6	371	7,8
Ab 50km	69	4,3	256	5,4
Gesamt	1.592	100,0	4.735	100,0

3.3 Konfirmatorische Analyse

3.3.1 Beantwortung der Hauptfragestellung

Je nach Modell (linear (6) oder linear-quadratisch (7), Kapitel 2.5) werden ein Regressionskoeffizient (β_1) bzw. ein Koeffizientenpaar (β_1, β_2) und die Standardabweichungen geschätzt. Zusätzlich wird der p-Wert für den Test ($H_0: \beta_1 \leq 0$) von β_1 bzw. des Vektors (β_1, β_2) angegeben. Außerdem wird die untere einseitige 95%-Konfidenzgrenze aufgeführt (Tabelle 3.15). Es ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem Parameterschätzer $\hat{\beta} = 1,18$ für das Abstandsmaß, das bedeutet einen negativen Abstandstrend. Die einseitige untere 95%-Konfidenzgrenze liegt bei 0,46, also oberhalb der Null.

Tabelle 3.15: Parameterschätzung für die Hauptfragestellung (Modell (6))
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

Regressionskoeffizient $\hat{\beta}$	Standardfehler	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kontrollen
1,18	0,44	0,46	0,0034	1.592	4.735

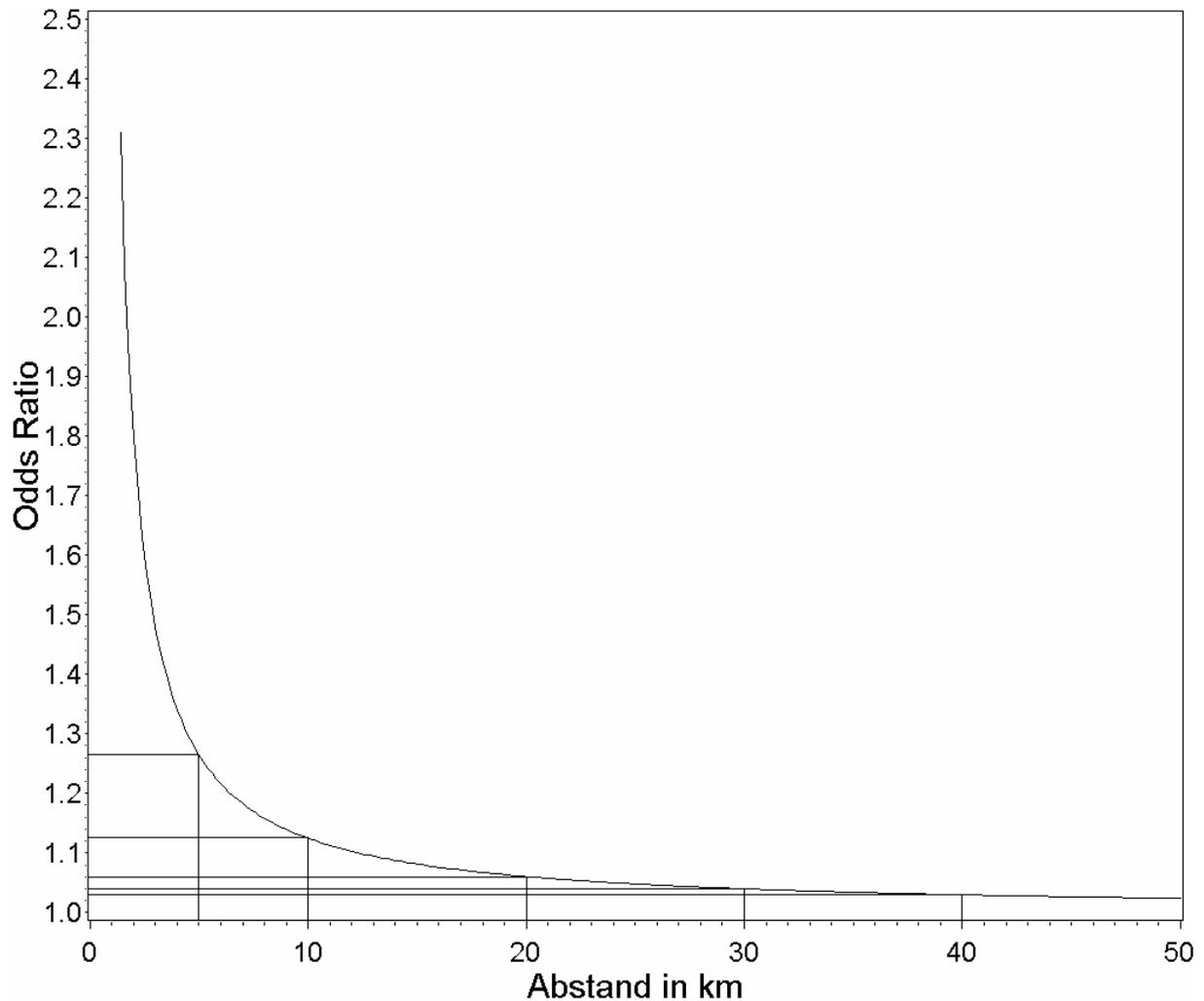
Die angepasste Regressions-Kurve für die Hauptfragestellung ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Die daraus abgeleiteten Odds Ratios (erwartete Effektmaße) für ausgewählte Abstände sind in Tabelle 3.16 aufgeführt. Zum Beispiel ergibt sich für einen Abstand von 5km ein modellbasiertes Odds Ratio von 1,27. Die ausgewählten Abstände sind als Bezugslinien in Abbildung 3.4 dargestellt. Der geschätzte Regressionskoeffizient ist zum vorab festgelegten einseitigen Niveau von 5% statistisch signi-

signifikant von Null verschieden. Da die gesamte Kurve eine Darstellung dieses statistisch signifikanten Parameters ist, und die Kurve damit insgesamt statistisch signifikant verschieden von einer waagerechten (bzw. da hier einseitig getestet wird oberhalb einer waagerechten) Linie ist, liegt für alle in Tabelle 3.16 für ausgewählte Abstände angegebenen Odds ratios die einseitige untere Konfidenzgrenze über 1 (Nulleffekt).

Tabelle 3.16: Geschätzte Odds Ratios (OR) für ausgewählte Abstände
(abgeleitet aus der Regressions-Kurve aus Modell (6), Tabelle 3.15)

	OR	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze
Vergleichskategorie: Außerhalb der Studienregion (Abstandsmaß = 0 per Definition)	1	-
5km	1,27	1,10
10km	1,13	1,05
20km	1,06	1,02
30km	1,04	1,02
40km	1,03	1,01
50km	1,02	1,01

Abbildung 3.4: Geschätzte Regressions-Kurve zur Hauptfragestellung ^{a)}
Darstellung des Parameters aus Tabelle 3.15



a) die Bezugslinien zeigen die für die Darstellung in Tabelle 3.16 ausgewählten Abstände

3.3.2 Untergruppenanalysen

3.3.2.1 Abstandskategorien

Angepasst wird ein Modell vom Typ Modell (8) (Kapitel 2.5). Es zeigt sich für den Abstand unterhalb von 5km gegenüber dem äußeren Bereich eine statistisch signifikante Erhöhung des Odds Ratios (OR=1,61; einseitige untere 95%-Konfidenzgrenze=1,26). Dies gilt analog auch für die 10km-Zone, wobei das OR niedriger ausfällt (OR=1,18; einseitige untere 95%-Konfidenzgrenze=1,03) (Tabelle 3.17).

Tabelle 3.17: Geschätzte Odds Ratios aus der Modellierung nach Abstandskategorien (Modell(8))
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

	Odds Ratio	Untere eins. 95%- Konfidenzgrenze	p-Wert	Fälle	Kontrollen
<5km zu ≥5km Zone	1,61	1,26	0,0006	1.592	4.735
<10km zu ≥10km Zone	1,18	1,03	0,0251	1.592	4.735

Dies ist konsistent mit dem Ergebnis der konfirmatorischen Analyse des stetigen Abstands (Tabelle 3.15).

Auf Wunsch des Auftraggebers wurde die Tabelle 3.17 um eine Analyse weiterer, nicht in den Nebenfragestellungen der Studie vorgesehenen Abstandskategorien ergänzt (Tabelle 3.17a).

Tabelle 3.17a: Geschätzte Odds Ratios aus der Modellierung nach zusätzlichen Abstandskategorien (in Anlehnung an Modell(8))
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

	Odds Ratio	Untere eins. 95%- Konfidenzgrenze	p-Wert	Fälle	Kontrollen
<20km zu ≥20km Zone	1,06	0,96	0,1781	1.592	4.735
<30km zu ≥30km Zone	1,10	0,98	0,0903	1.592	4.735
<40km zu ≥40km Zone	1,04	0,88	0,3615	1.592	4.735
<50km zu ≥50km Zone	1,38	1,05	0,0247	1.592	4.735

3.3.2.2 Diagnostische Untergruppen

Als diagnostische Untergruppen wurden festgelegt (Kapitel 2.2):

1. Leukämien,
 - 1.1 Akute lymphatische Leukämien
 - 1.2 Akute myeloische Leukämien,
2. ZNS-Tumoren,
3. Embryonale Tumoren.

Für jede diagnostische Untergruppe wird eine eigene Modellanpassung durchgeführt.

Die Haupthypothese

„Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Nähe der Wohnung zu einem Kernkraftwerk und dem Risiko bis zum 5. Lebensjahr an Krebs zu erkranken. Es liegt kein negativer Abstandstrend des Erkrankungsrisikos vor.“

wird für jede der oben genannten Diagnoseuntergruppen analog zur Hauptfragestellung getestet.

Für Leukämien (Diagnoseuntergruppen 1, 1.1 und 1.2) wird in der Literatur auch eine linear-quadratische Beziehung (Modell (7)) diskutiert. Daher wird für die Diagnosegruppe 1 neben der linearen auch die linear-quadratische Anpassung vorgenommen, indem das Risiko durch ein Polynom 2. Grades modelliert wird. Über das Akaike-Informationen-Kriterium (AIC) werden beide Modelle verglichen. Das nach dem Akaike-Informationen-Kriterium bessere Modell wird für alle anderen Diagnoseuntergruppen von Leukämien übernommen. Es zeigt sich, dass die Erweiterung des Modells zum Polynom 2. Grades die Anpassung nach dem AIC nicht verbessert (Tabelle 3.18). Deswegen wird im Weiteren das lineare Modell (6) auch für die Leukämien und die leukämierlevanten Untergruppen verwendet.

Tabelle 3.18: Modellauswahl für Gesamtgruppe der Leukämien
(Modell (7) im Vergleich zu (6))
(Diagnosen 1980-2003, ICCC I, 593 Fälle, 1.766 Kontrollen)

	AIC
Linear	1.631,33 ^{a)}
Linear-quadratisch	1.633,28

a) ausgewähltes Modell

Für die Leukämien insgesamt und deren Untergruppen liegen die Regressionskoeffizienten jeweils in der gleichen Größenordnung (Tabelle 3.19). Es gibt einen negativen Abstandstrend, der für die Leukämien insgesamt sowie für die akuten lymphatischen Leukämien statistisch signifikant ist. Die Regressionskurve ist steiler als für alle Krebserkrankungen insgesamt (s. Tabelle 3.15). Für die embryonalen Tumoren und die ZNS-Tumoren gibt es keinen statistisch auffälligen Trend.

Tabelle 3.19: Parameterschätzungen des stetigen Abstandsmaßes nach diagnostischen Untergruppen (Modell (6))
Diagnosen 1980-2003

Untergruppen	$\hat{\beta}$	Standardfehler	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kontrollen
1. Alle Leukämien	1,75	0,67	0,65	0,0044	593	1.766
1.1 akute lymphatische Leukämie	1,63	0,75	0,39	0,0153	512	1.523
1.2 akute myeloische Leukämie	1,99	1,45	-0,41	0,0861	75	225
2. ZNS-Tumoren	-1,02	1,44	-3,40	0,7609	242	720
3. Embryonale Tumoren	0,52	0,83	-0,84	0,2628	486	1.447

3.3.2.3 Teilperioden

In den Teilperioden (definiert über die Betriebszeiträume der Kernkraftwerke, Kapitel 2.1, Tabelle 2.2 und Abbildung 2.2) wird untersucht, inwieweit sich der Regressionskoeffizient im Sinne einer Effektmodifikation in den beiden Teilperioden unterscheidet. Hierfür wird das Modell (9) mit Effektmodifikator berechnet und der Test auf $\beta_2=0$ zum zweiseitigen 5%-Niveau durchgeführt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Regressionskoeffizienten (Tabelle 3.20) für die beiden Teilperioden. Beide Regressionskoeffizienten ergeben im Mittel den Koeffizienten aus Tabelle 3.15, wobei β_2 nur für Teilperiode 2 Relevanz hat. Teilperiode 2 weist eine flachere Abstandsbeziehung auf (es werden dafür beide Koeffizienten addiert) (Tabelle 3.20 a).

Tabelle 3.20: Geschätzte Parameter für das Modell der Teilperioden (Kapitel 2.5),
Test auf Unterschied zwischen Teilperiode 1 und Teilperiode 2 (Modell (9))
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Regressionskoeffizient β_1	Regressionskoeffizient β_2	Standardfehler β_2	p-Wert (zweiseitig) für β_2
1,89	-1,35	0,88	0,1265

Tabelle 3.20a: Abgeleitete Parameter aus dem Modell der Teilperioden (Kapitel 2.5) (Tabelle 3.20)

Zum Vergleich: Gesamtparameter aus Tabelle 3.15
 Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
 Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Zeitraum	Regressions- koeffizient $\hat{\beta}$	Untere eins. 95%- Konfidenzgrenze	Fälle	Kontrollen
Gesamtzeitraum (s. Tab. 3.15)	1,18	0,46	1.592	4.735
Teilperiode 1	1,89	0,85	698	2.073
Teilperiode 2	0,54	-0,47	894	2.662

Anmerkung: Der Unterschied zwischen Teilperiode 1 und 2 ist nicht signifikant, s. Tabelle 3.20

3.3.2.4 Teil 2-Teilmenge (in Studienteil 2 eingehende Fälle und Kontrollen)

Alle Fälle und Kontrollen, welche in Teil 2 Verwendung finden können (Diagnosezeitraum 1993-2003, nur Diagnosekategorien I-III (Leukämien, Lymphome, ZNS-Tumoren), siehe Kapitel 2.2), werden als separate Kategorie ausgewertet, um einen möglichen Selektions-Bias durch die Wahl des Zeitraums und der Diagnosegruppen zu überprüfen.

Bei den Fällen und Kontrollen, die in Teil 2 der Studie Verwendung finden sollen, finden wir fast dieselbe Abstands-Beziehung im Vergleich zu allen Fällen und Kontrollen (Hauptfragestellung); mit 1,05 (Tabelle 3.21) im Vergleich zu 1,18 (Tabelle 3.15) ist der Regressionskoeffizient geringfügig flacher. Dieser Koeffizient ist jedoch wegen der deutlich kleineren Fallzahl nicht statistisch signifikant. Damit ist ein kleiner, aber wenig relevanter Einfluss der Probandenselektion für Teil 2 auf die Parameterschätzung zu verzeichnen. Weitere Untersuchungen zur Vergleichbarkeit der Probanden aus Teil 1 und Teil 2 sind in der Auswertung von Teil 2 dargestellt.

Tabelle 3.21: Parameterschätzung für Teil 2-Teilmenge, Fälle und Kontrollen aus Studienteil 2, Modell (6)
Diagnose 1993-2003, ICC I, II, III

β_1	Standard- fehler	Untere eins. 95%- Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kon- trollen
1,05	0,82	-0,30	0,1005	471	1.402

3.4 Explorative Analyse

3.4.1 Fraktionelle Polynome

Es wurde zunächst eine lineare Beziehung zwischen Abstandsmaß und $\log(\text{Risiko})$ angenommen (Modell (6)). In der explorativen Analyse wird alternativ eine Technik verwendet, die es ermöglicht, die Art der Abstands-Beziehung aus den Daten heraus zu modellieren. Hierbei finden die fraktionellen Polynome Verwendung. Das Vorgehen folgt dem Vorschlag von Royston et al. [13].

Fraktionelle Polynome ersten Grades sind immer monoton, fraktionelle Polynome zweiten Grades nicht unbedingt. Nach Royston [13] geht man wie folgt vor: Liefert ein fraktionelles Polynom ersten Grades eine statistisch signifikant⁵ bessere Anpassung als das untransformierte Modell (Modell (6)), so werden im nächsten Schritt fraktionelle Polynome zweiten Grades angepasst. Ausgewählt wird ein fraktionelles Polynom zweiten Grades nur, wenn es seinerseits eine statistisch signifikant bessere Anpassung als das beste fraktionelle Polynom ersten Grades liefert.

Ein Nachteil der fraktionellen Polynome, insbesondere der fraktionellen Polynome zweiten Grades ist, dass es mehrere Modelle mit ähnlich guter Anpassung, aber unterschiedlichen Regressions-Kurven geben kann. Um für die vorliegende Fragestellung eines auswählen zu können, wird das Auswahlverfahren wie folgt modifiziert: Die Regressions-Kurven der besten Modelle werden grafisch dargestellt. Ein biologisch *plausibles Modell* sollte nur monoton fallende Beziehungen zwischen dem Abstand und dem \log odds (für die Erkrankungswahrscheinlichkeit) aufweisen. Ist unter den besten kein plausibles mit negativem Abstandstrend, so spräche dies gegen das Vorliegen eines negativen Abstandstrends. Gibt es unter den bezüglich der Anpassungsgüte besten mehrere plausible Modelle, so wird aus diesen wiederum das Beste mittels des AIC-Kriteriums ausgewählt.

Es zeigte sich, dass kein Polynom ersten Grades zum gewählten 5%-Niveau statistisch signifikant besser ist als das untransformierte Modell (6) ($p=0,40$). Auf eine Anpassung von fraktionellen Polynomen zweiten Grades wurde daher verzichtet. Das relativ beste fraktionelle Polynom ersten Grades mit monoton fallendem Abstandstrend ist eine Transformation des Abstandsmaßes durch Wurzeltransformation

⁵ gemessen an einem vorab festgelegten Niveau

(Tabelle 3.22, vgl. auch Ergebnisse Kapitel 3.4.2), also ein Modell des Typs

$$OR(r) = \beta \frac{1}{\sqrt{r}} \quad (\text{Tabelle 3.22}).$$

Tabelle 3.22: Anpassungsgüte der fraktionellen Polynome ersten Grades im Vergleich zum linearen Modell (6)
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Transformation des Abstandsmäßes durch folgenden Exponenten	Devianzunterschied zum untransformierten Modell ^{a)}	p-Wert (einseitig)
-2	-4,37	-
-1	-2,55	-
-0,5	-1,27	-
0	0,04	0,85
0,5	0,71	0,40
1	0	-
2	-3,41	-
3	-5,44	-

a) ein größerer Wert bedeutet bessere Anpassung

3.4.2 Box-Tidwell-Modell

Alternativ zu den fraktionellen Polynomen kann der Exponent für das Abstandsgesetz bestimmt werden, mit dem die beste Anpassung an die Fall-Kontrolldaten erzielt wird. Dieses sog. Box-Tidwell-Modell [14] lautet

$$\log(OR(x)) = \beta_1 x^n.$$

Dabei wird der Parameter n aus den Daten geschätzt. Die Regressions-Kurve ist in diesem Modell immer monoton.

Der Exponent n kann nicht ohne weiteres mit Hilfe des üblichen Maximum-Likelihood-Verfahrens bestimmt werden, daher wurde ein simpler Grid-search über Werte von n im Bereich -5 bis 5 vorgenommen (erweitert gegenüber dem Auswertepan). Die beste Anpassung ergibt sich über die Likelihood, wobei wir hier zusätzlich die Bedingung $\beta > 0$ anwenden. Um die Unsicherheit dieser „Schätzung“ abzubilden, wird zusätzlich zum Signifikanztest für β ein Konfidenzintervall für n angegeben, das man mit Hilfe der Profile-Likelihood (Abbildung 3.5) erhält. Diese ist für $n=0$ nicht definiert. Die beste Anpassung ergibt sich für den Exponenten $n=0,55$. In diesem Modell ist β_1 mit einem einseitigen p-Wert von 0,0024 statistisch signifikant (Tabelle 3.23).

Das Ergebnis ist vergleichbar mit dem explorativen Ergebnis der Anpassung mit fraktionellen Polynomen (Kapitel 3.4.1), wo sich das beste Modell für $n=0,5$ ergab (Tabelle 3.22). Weiterhin ist der Exponent der Hauptanalyse ($n=1$, Tabelle 3.15) im Konfidenzintervall des geschätzten Exponenten enthalten.

Insgesamt beschreiben diese beiden Modelle (Fraktionelles Polynom ersten Grades mit $n=0,5$ und Box-Tidwell-Modell mit $n=0,55$) einander sehr ähnliche Regressionskurven, die etwas flacher sind als das vorgegebene Modell der Hauptanalyse ($n=1$), aber nicht grundsätzlich anders. Der Vergleich ist am Beispiel des Box-Tidwell-Modells in Abbildung 3.6 dargestellt.

Abbildung 3.5: Darstellung der Profile log-likelihood für den Exponenten n im Box-Tidwell-Modell

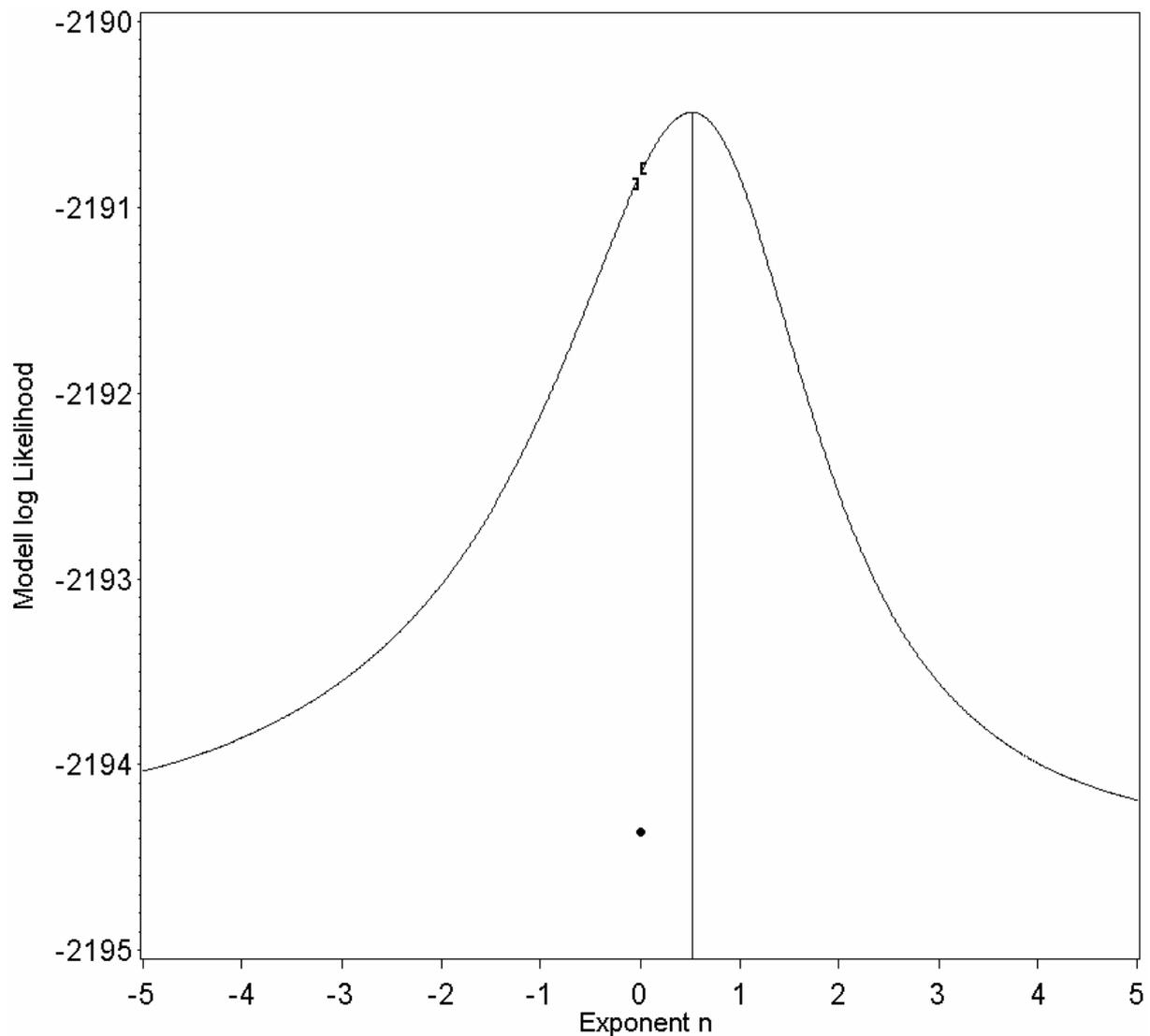
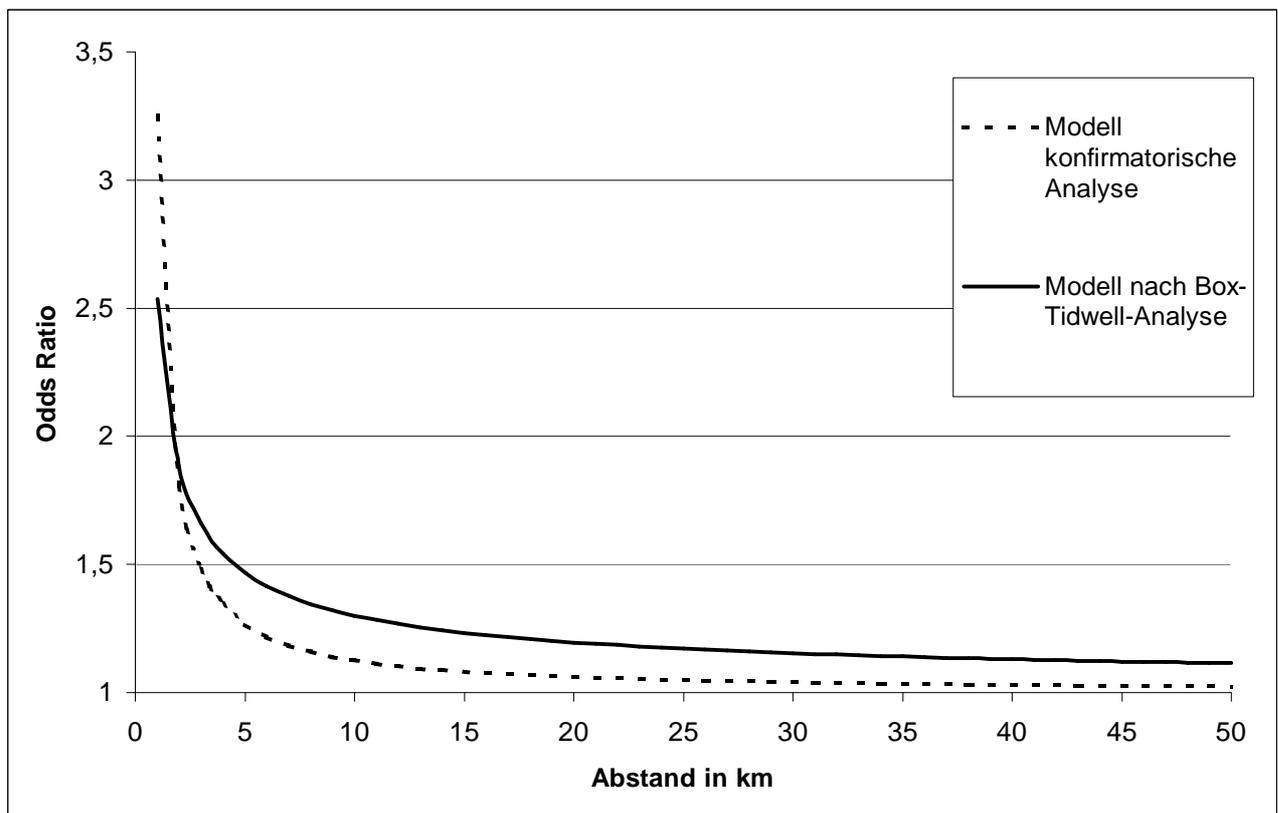


Tabelle 3.23: Parameterschätzung im Box-Tidwell-Modell mit der höchsten Profile-Likelihood
 Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
 Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Exponent n	95%-KI für n zweiseitig über Profile Likelihood	Regressionskoeffizient β_1	p-Wert für β_1 (einseitig)
0,55	[-1,26;0] (0;1,90]	0,93	0,0024

Abbildung 3.6: Vergleich der geschätzten Regressionskurven im konfirmatorischen Modell (6) und Box-Tidwell-Modell
 Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
 Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen



3.5 Zusätzliche Sensitivitätsanalysen

Weitere Sensitivitätsanalysen waren laut Auswertepan nicht vorgesehen. Jedoch ergaben sich im Laufe der Auswertung und der Diskussionen mit dem Expertengremium eine Reihe von Fragestellungen, die zur Bewertung der Studienergebnisse zusätzlich zu überprüfen waren.

3.5.1 Überprüfung der Auswirkung der selektiven Kontrolllieferung

Da sich der Erfolg der Kontrollrekrutierung im inneren Umkreis der Kernkraftwerke von dem in den weiter entfernten Regionen unterscheidet (Kapitel 3.1.2), war eine zusätzliche Analyse erforderlich, die Fälle und Kontrollen aus den Gemeinden ausschließt, die nicht alle oder keine Kontrollen geliefert haben, obwohl welche erbeten wurden.

In dieser Analyse untersuchen wir die Daten der 1.592 in die Auswertung eingeschlossenen Fälle und 4735 Kontrollen. Die Fälle lebten zum Zeitpunkt der Diagnose in 629 verschiedenen Gemeinden. Kontrollen wurden aus 860 verschiedenen Gemeinden geliefert. In den folgenden Tabellen (Tabelle 3.24, Tabelle 3.26) werden diese Gemeinden entsprechend ihres Status in der Kontrollrecherche eingeteilt und die in diesen Gemeinden wohnenden Fälle und Kontrollen dem zugeordnet.

Tabelle 3.24: Ergebnisse der Kontrollrecherche in den Gemeinden und Anzahl der Fälle aus diesen Gemeinden
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Ergebniskategorie	Ergebnis der Kontrollrecherche	Fälle	
		absolut	%
1	alle Kontrollen geliefert	1.261	79,2
2a	Fall aus Gemeinde ohne erbetene Kontrolle	50	3,1
2b	Kontrollen zu im Nachhinein ausgeschlossenen Fällen geliefert	2	0,1
3	nicht alle erbetenen Kontrollen geliefert	131	8,2
4	Keine Lieferung möglich	77	4,8
5	Rechtzeitige Lieferung nicht möglich	71	4,5
		1.592	100,0

Tabelle 3.25: Ergebnisse der Kontrollrecherche in den Gemeinden und Anzahl der in der Regressionsrechnung berücksichtigten Kontrollen aus diesen Gemeinden
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Ergebniskategorie	Ergebnis der Kontrollrecherche	Kontrollen	
		Absolut	%
1	alle Kontrollen geliefert	4365	92,2
3	nicht alle erbetenen Kontrollen geliefert	370	7,8
		4735	100,0

Da in die bedingte Regressionsanalyse nur vollständige Matchgruppen (mit je einem Fall und mindesten einer Kontrolle) eingehen, können in den eingeschränkten Rechnungen jeweils weitere Fälle und Kontrollen wegfallen.

Für die Sensitivitätsanalyse werden zwei Regressionsmodelle angepasst. Zunächst werden alle Fälle und deren Kontrollen ausgeschlossen, die aus Gemeinden mit den Ergebniskategorien 4 und 5 stammen, also, obwohl erbeten, gar keine Kontrollen geliefert haben (Tabelle 3.24). Als zweite Analyse werden zusätzlich alle Fälle und deren Kontrollen ausgeschlossen, die aus Gemeinden stammen, die nicht alle erbetenen Kontrollen geliefert haben (Ergebniskategorien 3-5). Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.26 und sind mit Tabelle 3.15 zu vergleichen.

Durch das Entfernen von Fällen aus Gemeinden, denen ein Liefern von erbetenen Kontrollen nicht oder nur teilweise möglich war, wird der Regressionskoeffizient etwas kleiner.

Es zeigt sich ein Einfluss der Tatsache, dass besonders in der inneren 5km-Zone Gemeinden keine Kontrollen geliefert bzw. nicht alle Kontrollen geliefert haben. Der Regressionskoeffizient fällt von 1,18 (vergleiche Tabelle 3.15) auf bis zu 1,01 (Tabelle 3.26, Reduktion um bis zu 14%). Der Regressionsparameter bleibt jedoch deutlich positiv und statistisch signifikant. Diese Selektion erklärt also nur einen geringen Teil des beobachteten Effekts.

Tabelle 3.26: Parameterschätzung unter Berücksichtigung möglicher Verzerrung durch die Kontrollziehung (Modell (6))
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

Sensitivitäts- analyse	$\hat{\beta}$	Standard- fehler	Untere eins. 95%- Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kon- trollen
Kategorien 4,5 ausgeschlossen	1,11	0,46	0,36	0,0077	1.444	4.300
Kategorien 3-5 ausgeschlossen	1,01	0,47	0,24	0,0158	1.310	3.905

Die Erläuterung der Kategorien 3,4 und 5 findet sich in Tabelle 3.24 und Tabelle 3.25

3.5.2 Berücksichtigung aller vorliegenden Kontrollen

Wie in Tabellen 3.6 und 3.7 beschrieben liegen für die meisten Fälle bis zu 6 Kontrollen vor. Berücksichtigt man nur die 1592 in die Auswertung einbezogenen Fälle und die oben beschriebenen Ausschlusskriterien (s. Kapitel 3.1), so sind prinzipiell

8527 Kontrollen nutzbar. Das Ergebnis der analogen Regressionsrechnung zur Hauptfragestellung ist in der folgenden Tabelle 3.27 aufgeführt.

Bis auf die wie zu erwarten kleinere Varianz ist das Ergebnis mit dem Ergebnis der Hauptanalyse identisch. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Verzerrung bei der Auswahl der 3 Kontrollen aus den 6 Kontrollen vorlag, weder zufällig noch systematisch (Tabelle 3.27).

Tabelle 3.27: Parameterschätzung für die Hauptfragestellung (Modell (6)) unter Einbeziehung aller vorliegenden Kontrollen
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

Regressionskoeffizient $\hat{\beta}$	Standardfehler	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kontrollen
1,18	0,41	0,50	0,0021	1.592	8.527

3.5.3 Fehlerhaft gelieferte Kontrolladressen

Bei der Befragung in Studienteil 2 zur Wohnhistorie ergab sich, dass ca. 5% der Kontroll-Familien zu keinem Zeitpunkt vor dem Stichtag unter der ursprünglich vom Einwohnermeldeamt angegebenen Adresse gewohnt hatte, sondern erst danach. Nähere Untersuchungen zeigten, dass dies sowohl in nicht nachvollziehbaren Einzelfällen vorkommen konnte, als auch systematisch vor allem dann, wenn mit dem Einwohnermeldeamt aus praktischen Gründen eine Ziehung der Kontrollen aus der aktuellen Meldemenge vereinbart worden war (siehe Tabelle 3.3, dies betrifft rund 5% der gelieferten Kontrollen) oder dies anscheinend ohne Rücksprache und Mitteilung an die Studiengruppe vom Einwohnermeldeamt/Rechenzentrum so gehandhabt worden war (unbekannter Anteil). Dabei war auf Seiten des Einwohnermeldeamtes offenbar teilweise übersehen worden, dass der Zuzug der Person vor dem Stichtag erfolgt sein musste. Prinzipiell wären solche Kontrollen von der Auswertung auszuschließen.

In seltenen Einzelfällen ist auch die Adressangabe des Deutschen Kinderkrebsregisters zu einem Fall nicht korrekt, wenn zum Beispiel die Eltern seinerzeit bei der Klinik, die ihrerseits die Fälle an das deutsche Kinderkrebsregister meldet, eine vorübergehende Adresse angegeben hatten.

Wir überprüften die Auswirkung dieser Fehler auf die Regressionsergebnisse auf zwei Arten.

3.5.3.1 Simulationsrechnung

Im ersten Schritt wurde eine Simulationsrechnung durchgeführt, bei der ca. 5% aller Kontrollen ausgeschlossen werden. Dabei kann man die Varianten vorsehen, dass diese Kontrollen 1) zufällig ausgewählt werden, 2) bevorzugt aus Kernkraftwerk-nahen Bereichen ausgewählt werden oder 3) bevorzugt aus weit entfernten Berei-chen ausgewählt werden. Die beiden letzteren Varianten simulieren eine Verzerrung durch Korrelation des Fehlers mit dem Abstandsmaß.

Konkret bedeutet „Bevorzugt aus der Nähe der Kernkraftwerke ausgeschlossen“: in unter 10km Entfernung wurden 13% der Kontrollen ausgeschlossen, bei größerer Entfernung nur 4%. Bei „Bevorzugt fern von den Kernkraftwerke ausgeschlossen“ wurde umgekehrt analog vorgegangen mit der Grenze bei 40 Kilometern. Werden zufällig alle Kontrollen eines Falls ausgeschlossen, so fällt auch der entsprechende Fall aus der Analyse, daher sind es durchschnittlich weniger als 1592 Fälle in den Analysen. Die Simulationsrechnungen wurden je 1000-mal durchgeführt. Wir berich-ten hier den Mittelwert der 1000 Rechnungen.

Die Ergebnisse verändern sich in der erwarteten Richtung. Wichtig ist, dass der reine Zufallsausschluss das Ergebnis der Hauptanalyse bestätigt. Wesentlich ist weiterhin, dass auch der Ausschluss von 5% bevorzugt in weiter Entfernung vom Kernkraftwerk wohnenden Kontrollen den Effekt nur leicht nach unten korrigiert und dieser weiterhin statistisch signifikant ist (Tabelle 3.28). Damit war bei einer Überprüfung aller Kon-trollen nicht mit einer wesentlichen Korrektur des Studienergebnisses zu rechnen.

Tabelle 3.28: Ergebnis der Simulationen bei Ausschluss von 5% der Kontrollen.
Mittelwert von je 1000 Simulationen (Modell (6)) für $\hat{\beta}$, Standardfehler,
Konfidenzgrenze und Anzahlen

Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
Auf Basis des Auswertedatensatzes, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Muster der ausge- schlossenen Kontrol- len	$\hat{\beta}$	Standard- fehler	Untere eins. 95%- Konfidenzgrenze	Fälle	Kon- trollen
Zufällig ausgeschlossen	1,18	0,44	0,46	1.591,4	4.497,7
Bevorzugt aus der Nähe der Kernkraftwerke ausge- schlossen	1,54	0,45	0,81	1.591,4	4.490,2
Bevorzugt fern von den Kernkraftwerke ausge- schlossen	1,09	0,44	0,36	1.591,3	4.489,0

3.5.3.2 Überprüfung der Adressen

Das zweite, aufwändigere Überprüfungsverfahren ist eine Einzelprüfung der Adressen. Diese wurde speziell bezogen auf die für die Auswertung vorgesehenen Fälle und Kontrollen (1592 Fälle, 4735 Kontrollen, plus die in Teil 2 verwendeten „Ersatzbank“-Kontrollen, siehe *Bericht Teil 2, Kap. 2.2.2*).

Aus den Gemeinden wurde zunächst eine Zufallsstichprobe (geschichtet nach Region, Reaktornähe und Gemeindegröße) von 200 Gemeinden gezogen. Die 356 Fälle und 1066 (darunter 11 Ersatzbank, siehe *Bericht Teil 2, Kap. 2.2.2*) Kontrollen aus diesen Gemeinden sollten durch eine Rückfrage beim Einwohnermeldeamt bezüglich des Zuzugsdatums geprüft werden.

Um den Aufwand so gering wie möglich zu halten, wurde diesen Nachfragen eine sogenannte „Hausrecherche“ vorangestellt: Die Unterlagen bzw. Dateien, die zur Kontrollziehung von Gemeinden oder Rechenzentren zur Verfügung gestellt worden waren, waren nach Abschluss der Kontrollziehung archiviert worden. Einige Gemeinden und Rechenzentren hatten, obwohl nicht angefordert, darin ein Zuzugsjahr zu jeder Kontrolle mitgeliefert. Alle diese Unterlagen und Dateien wurden nochmals gesichtet. Dabei liegen Daten aus Einzelgemeinden gewöhnlich in Papierform und aus Rechenzentren als Dateien vor. Aus praktischen Gründen beschränkte sich die Hausrecherche der Papierunterlagen auf Kontrollen, in den Dateien waren teilweise auch Fälle enthalten. Die Hausrecherche beschränkte sich nicht auf die 200 ausgewählten Gemeinden, sondern wurde mit allen Informationen durchgeführt, die vorlagen. Informationen lagen insgesamt aus 268 Gemeinden zu 131 Fällen und 1310 (davon 10 Ersatzbank) Kontrollen vor.

Dabei stellte sich heraus, dass bis zu 51 der ausgewählten 200 Gemeinden eigentlich nicht mehr angeschrieben werden müssten, da Angaben bereits vorlagen, allerdings nicht immer zu allen Kontrollen und vor allem den Fällen, zu denen wir nähere Angaben benötigten. Zu 4 Fällen und 43 Kontrollen (davon 2 Ersatzbank, siehe *Bericht Teil 2 Kap. 2.2.2*) aus 17 der Gemeinden, zu deren Adressen schon Angaben aus der Hausrecherche vorlagen, wurden daher trotzdem Gemeinden angefragt. Schlussendlich wurden in insgesamt 183 (der ursprünglich ausgewählten 200) Gemeinden 337 Falladressen und 860 Kontrolladressen (davon 8 Ersatzbank, siehe *Bericht Teil 2 Kap. 2.2.2*) aktiv recherchiert.

Insgesamt kann mit Hausrecherche und aktiver Recherche zu 2591 Adressen zum Zeitpunkt der Diagnose aus 417 Gemeinden eine Aussage gemacht werden: zu 464

(von 1592) Fällen, 2111 (von 4735) Kontrollen und 16 „Ersatzbank“-Kontrollen (siehe *Bericht Teil 2 Kap. 2.2.2*).

Die Antworten lassen sich prinzipiell in mehrere Kategorien zerlegen, die sich jedoch zu „Adresse zum Stichtag/im Stichjahr korrekt“ und „... nicht korrekt“ zusammenfassen lassen. Eine Übersicht zeigt Tabelle 3.29.

Die Überprüfung anhand der Nacherfassung aus den Kontrollziehungsunterlagen ist insgesamt etwas gröber, da das Zuzugsjahr meist nur als ganzes Jahr vorliegt und daher auch nur mit dem Jahr des Stichtags verglichen werden kann. Bei den Einzelrecherchen konnte taggenau geprüft werden. Dies spiegelt sich in den unterschiedlichen Fehlerhäufigkeiten wider (Tabelle 3.29).

Hierbei konnte nur die Adresse zum Stichtag überprüft werden, da eine einmalige Angabe zum Zuzug in die Gemeinde, jedoch keine individuelle Wohnhistorie vorlag. Es kann durchaus sein, dass ein Teil der Kontrollen zu einem früheren Zeitpunkt in der Gemeinde gemeldet war.

Tabelle 3.29: Ergebnis der Adressrecherchen zu Teil 1 bezogen auf Probanden (unter Einschluss der Kontrollen von der „Ersatzbank“)

	Fälle			Kontrollen		
	Überprüfte Adressen	Korrekte Adressen	%	Überprüfte Adressen	Korrekte Adressen	%
Angabe liegt aus Einwohnermeldeamt-recherche vor	337	311	92,3	860	628	73,0
Angabe liegt nur aus „Hausrecherche“ vor	127	126	99,2	1267	1194	94,2
Gesamt	464	437	94,2	2127	1822	85,7

Den obigen Simulationsrechnungen lagen Überlegungen zugrunde, wie es das Ergebnis beeinflussen könnte, wenn die falschen Kontrolladressen sich mehr auf ursprünglich dem inneren oder äußeren Bereich zugeordnete Areale beziehen. Dies wird im Folgenden für die überprüften Kontroll-Adressen untersucht. Dabei schwankt der Anteil korrekter Adressen je nach Abstandszone insgesamt leicht, jedoch nicht systematisch und nicht in einer Richtung (Tabelle 3.30).

Tabelle 3.30: Ergebnis der Adressrecherchen zu Teil 1 bezogen nur auf Kontrollen aufgeteilt nach Abstand der ursprünglich angenommenen Adresse vom jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk

	Überprüfte Adressen	Anteil fehlerhafte Adressen bis 5km	Anteil fehlerhafte Adressen in der 5 -10 km Zone	Anteil fehlerhafte Adressen außerhalb der 10km Zone
Angabe liegt aus Einwohnermeldeamtsrecherche vor	860	21,4%	9,7%	30,4%
Angabe liegt nur aus „Hausrecherche“ vor	1267	8,3%	11,1%	5,3%
Gesamt	2127	16,7%	10,3%	14,7%

Da eine gematchte Auswertung vorgenommen wird, sind nur diejenigen geprüften Adressen verwendbar, für die je Matchgruppe ein Fall und mindestens eine Kontrolle vorliegen. Da nur ein kleiner Bruchteil der Fälle überhaupt geprüft werden konnte, und die Fehlerhäufigkeit bei den Fällen sehr gering ist, werden, bis auf die als fehlerhaft erkannten, alle, und nicht nur die überprüften Fälle, in die folgenden Betrachtungen einbezogen.

Aus den unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der Hausrecherche und der Einwohnermeldeamtsrecherche ergibt sich, dass es sinnvoll ist, die Überprüfung der Auswirkung dieser Fehler auf das Regressionsergebnis auch getrennt vorzunehmen. Es erfolgt jeweils eine Basisrechnung für die überprüfte Untergruppe und eine Vergleichsrechnung für diese Untergruppe ohne diejenigen mit fehlerhaften Adressen. Die folgenden Rechnungen beziehen sich nur auf Teil 1. Die Angabe der Fälle und Kontrollen bezieht sich nur auf diejenigen aus in der gematchten Regression verwendbaren Matchgruppen (Tabelle 3.31).

Aus allen Rechnungen ist ersichtlich, dass der Parameter durch die Verwendung der fehlerhaften Adressen eher zu groß geschätzt wird. Die jeweiligen Untermengen der per Einwohnermeldeamtsrecherche oder per Hausrecherche überprüften Gemeinden scheinen nicht repräsentativ für das Studiengebiet zu sein, da die jeweilige Rechnung mit allen überprüften Adressen stark von der Hauptanalyse abweicht. Zusammengefasst decken beide Recherchen nach Weglassung unvollständiger Matchgruppen 45% der Kontrollen ab, und zwar im Sinne einer repräsentativen Stichprobe, da der Parameterschätzer fast mit dem der Hauptanalyse übereinstimmt (vorletzte Zeile der Tabelle 3.31, vergleiche Tabelle 3.15). Lässt man die als fehlerhaft erkannt-

ten Adressen aus der Vereinigungsmenge weg, so verbleibt ein leicht kleinerer, jedoch weiterhin statistisch signifikanter Parameter (letzte Zeile der Tabelle 3.31).

Tabelle 3.31: Ergebnis der Überprüfung der Auswirkung der zum Stichtag fehlerhaften Kontrolladressen auf das Regressionsergebnis. Modell (6)
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

Betrachtete Menge	$\hat{\beta}_1$	Standardfehler	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kontrollen
Alle Fälle. Alle Kontrollen, für die Angaben aus der Einwohnermeldeamtsrecherche vorliegen	0,22	0,75	-1,02	0,3865	673	852
Daraus ausgeschlossen: Fälle und Kontrollen mit fehlerhafter Adresse	-0,35	0,84	-1,73	0,6623	513	608
Alle Fälle. Alle Kontrollen, für die Angaben aus der Hausrecherche vorliegen	2,45	0,82	1,11	0,0014	809	1259
Daraus ausgeschlossen: Fälle und Kontrollen mit fehlerhafter Adresse	2,39	0,84	1,00	0,0024	773	1168
Vereinigungsmenge: Alle Fälle. Alle Kontrollen, bei denen sich in irgendeiner Form das Zugzugsdatum oder Zuzugsjahr überprüfen ließ	1,19	0,56	0,27	0,0169	1257	2111
Daraus ausgeschlossen: Fälle und Kontrollen mit fehlerhafter Adresse	1,05	0,59	0,07	0,0391	1132	1776

Da neben der Hauptanalyse auch die Resultate der kategorialen Analyse und der Diagnoseuntergruppen wichtig sind, sollen auch diese ergänzend betrachtet werden. Die geschätzten Odds ratios der überprüften Mengen entsprechen bis auf minimale Abweichungen denen der Hauptanalyse. Für die innere 5km Zone scheint der Kontrolladressfehler bedeutungslos zu sein; das Ergebnis der 10km Zone wurde möglicherweise leicht überschätzt (Tabelle 3.32, vergleiche Tabelle 3.17).

Bezüglich der ZNS-Tumoren und der embryonalen Tumoren gibt es nach wie vor keine Hinweise auf einen Bezug des Erkrankungsrisikos zum Abstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk. Bezüglich der Leukämien kann es nicht ausgeschlossen werden, dass durch die fehlerhaften Adressen die Größe des Effekts etwas überschätzt wurde (Tabelle 3.33, vergleiche Tabelle 3.19). Die nicht statistisch signifikanten p-Werte sind im Wesentlichen den kleinen Fallzahlen zuzuschreiben.

Tabelle 3.32: Geschätzte Odds Ratios aus der Modellierung nach Abstandskategorien (Modell (8))
Überprüfung der Auswirkung der zum Stichtag fehlerhaften Kontrolladressen
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen

	Odds Ratio	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert	Fälle	Kontrollen
Vereinigungsmenge: Alle Fälle.					
Alle Kontrollen, bei denen sich in irgendeiner Form das Zuzugsdatum oder Zuzugsjahr überprüfen ließ					
<5km zu ≥5km Zone	1,62	1,19	0,0049	1257	2111
<10km zu ≥10km Zone	1,24	1,03	0,0266	1257	2111
Daraus ausgeschlossen: Fälle und Kontrollen mit fehlerhafter Adresse					
<5km zu ≥5km Zone	1,65	1,19	0,0058	1132	1776
<10km zu ≥10km Zone	1,15	0,95	0,1079	1132	1776

Tabelle 3.33: Parameterschätzungen nach diagnostischen Untergruppen (Modell (6))
Überprüfung der Auswirkung der zum Stichtag fehlerhaften Kontrolladressen
Diagnosen 1980-2003

Untergruppen	$\hat{\beta}$	Standardfehler	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kontrollen
Vereinigungsmenge: Alle Fälle.						
Alle Kontrollen, bei denen sich in irgendeiner Form das Zuzugsdatum oder Zuzugsjahr überprüfen ließ						
1. Alle Leukämien	1,87	0,90	0,39	0,0187	466	797
1.1 akute lymphatische Leukämie	1,76	0,99	0,14	0,0369	404	697
1.2 akute myeloische Leukämie	2,12	2,23	-1,54	0,1706	57	93
2. ZNS-Tumoren	-1,47	1,84	-4,50	0,7880	194	329
3. Embryonale Tumoren	0,07	1,00	-1,58	0,4704	378	635
Daraus ausgeschlossen: Fälle und Kontrollen mit fehlerhafter Adresse						
1. Alle Leukämien	1,09	0,93	-0,44	0,1205	415	656
1.1 akute lymphatische Leukämie	0,86	1,03	-0,82	0,1992	362	574
1.2 akute myeloische Leukämie	2,32	2,31	-1,48	0,1579	49	77
2. ZNS-Tumoren	-1,28	1,88	-4,38	0,7514	180	283
3. Embryonale Tumoren	0,20	1,06	-1,54	0,4254	338	534

Die Schlussfolgerung schließt sich der aus den Simulationsuntersuchungen an: die Adressüberprüfung stellt das Ergebnis der Studie insgesamt nicht in Frage.

3.5.4 Überprüfung des Einflusses einzelner Kernkraftwerksregionen

In der Diskussion stellte sich die Frage, inwieweit die Ergebnisse von einzelnen Kernkraftwerksregionen abhängen. Die Frage wurde überprüft, indem reihum je eine Kernkraftwerksregion aus den Analysen entfernt wurde (konkret: alle Fälle und Kontrollen, deren nächstgelegenes Kernkraftwerk das betreffende Kernkraftwerk war). Die Regressionsparameter für alle malignen Erkrankungen unterscheiden sich alle nicht sehr wesentlich vom Ergebnis der Hauptanalyse. Alle sind weiterhin statistisch signifikant. Dasselbe gilt für die Untergruppe der Leukämien. Die Rechnungen ergaben keinen Hinweis darauf, dass das Ergebnis nur durch eine einzelne Region dominiert wird.

In Zusammenhang mit der in Deutschland intensiv geführten Diskussion zur Erkrankungshäufung für Leukämien bei Kindern in der Nähe des Kernkraftwerkes Krümmel (aufgrund von 17 Erkrankungsfällen zwischen 1990 bis 2006 in zwei direkt benachbarten Gemeinden) ist festzuhalten, dass 8 dieser Fälle zur Studienpopulation in der inneren 5km-Zone gehören. Für die Leukämien wird das Studienergebnis von der Region um das Kernkraftwerk Krümmel am stärksten beeinflusst. Unter Weglassung dieser Fälle und der entsprechenden Kontrollen beträgt der Schätzer für den Regressionskoeffizienten in der Untergruppe der Leukämien $\beta=1,39$ (untere einseitige 95%-Konfidenzgrenze=0,14, vergleiche Tabelle 3.19).

3.5.5 Sonstiges

Es wurde analysiert, ob in der Studienregion im Zusammenhang mit den Betriebszeiträumen der Kernkraftwerke relevante Bevölkerungs-Wanderungsbewegungen vorliegen. Es fällt auf, dass Anfang der neunziger Jahre generell ein starker Zuzug zu verzeichnen ist, der wohl mit der Deutschen Wiedervereinigung zusammenhängt. Es besteht kein Grund, diese Bevölkerungswanderungen zu berücksichtigen, da keine Beziehung zwischen Zu- und Wegzügen und den Betriebszeiträumen der Kernkraftwerke zu beobachten ist. In Anhang E sind die Wanderungssalden der Kernkraftwerksregionen dargestellt. Die Grafiken zeigen zusätzlich die Betriebszeiträume.

4 Diskussion Teil 1

4.1 Diskussion der Regressionsergebnisse

Die Haupthypothese der Studie lautet 'Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Nähe der Wohnung zu einem Kernkraftwerk und dem Risiko vor dem 5. Geburtstag an Krebs zu erkranken. Es liegt kein negativer Abstandstrend des Erkrankungsrisikos vor'. Diese einseitige Hypothese wird zum vorher festgelegten Niveau von $\alpha=5\%$ verworfen. Damit zeigt der Abstand zu den 16 untersuchten Kernkraftwerke in diesem Studiengebiet eine statistisch signifikante Beziehung zum Krebsrisiko für unter 5jährige Kinder (Parameterschätzer für 1/Abstand: 1,18, einseitiger p-Wert 0,0034, aus Basis von 1492 Fällen und 4735 Kontrollen) (Tabelle 3.15). Im Abstand von genau 5km vom Kernkraftwerk ergibt sich aus der so geschätzten Risikokurve ein Odds Ratio von 1,27 (einseitige untere 95%-Konfidenzgrenze=1,10) (Tabelle 3.16).

Auch die kategorisierte Analyse für die 5km- und 10km-Zone, jeweils im Vergleich zum Aufenthalt in der Studienregion außerhalb der inneren 5km- bzw. 10km-Zone, erbrachte statistisch signifikante Ergebnisse. So zeigte sich für die 5km-Zone ein geschätztes Odds Ratio von 1,61 (einseitige untere 95%-Konfidenzgrenze=1,26), für die 10km-Zone ein Odds Ratio von 1,18 (einseitige untere 95%-Konfidenzgrenze=1,03) (Tabelle 3.17).

Die Ergebnisse der stetigen und der kategorialen Analyse sind nicht völlig identisch, jedoch gut miteinander vereinbar, was auch dafür spricht, dass die vorab gewählte Transformation des Abstands nicht ungeeignet ist.

Bei den Diagnoseuntergruppen zeigen die Leukämien (593 Fälle, 1766 Kontrollen) im stetigen Modell einen statistisch signifikanten Schätzer für den Regressionskoeffizienten von $\beta=1,75$ (untere einseitige 95%-Konfidenzgrenze=0,65). Der für die Untergruppe aller Leukämien beobachtete Effekt ist stärker als für alle malignen Erkrankungen insgesamt. Die untersuchten Subgruppen der Leukämien weisen jeweils ähnliche Werte auf. Dieser ist allerdings nur für die akuten lymphatischen Leukämien statistisch signifikant. Für die akute myeloische Leukämie ist die Anzahl für die statistische Sicherung des beobachteten Effekts zu gering (75 Fälle, 225 Kontrollen). In den weiteren a-priori festgelegten diagnostischen Untergruppen (ZNS-Tumoren, embryonale Tumoren) wurden keine Hinweise auf eine Beziehung zum Abstand gefunden. Daraus kann gefolgert werden, dass der für alle malignen Erkrankungen be-

obachtete Effekt im Wesentlichen durch die Ergebnisse der relativ großen Untergruppe der Leukämien zustande kommt. (Tabelle 3.19)

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Regressionskoeffizienten in a priori definierten Teilperioden (erste Hälfte der jeweiligen Reaktorlaufzeit im Vergleich zur zweiten Hälfte) ($p=0,1265$) (Tabelle 3.20).

Die Untergruppe von Fällen und Kontrollen, die für Teil 2 der Studie angeschrieben wurde (471 Fälle, 1402 Kontrollen), weist keinen relevanten Unterschied gegenüber dem für die Gesamtgruppe von Teil 1 ermittelten Regressionsparameter auf (geschätzter Koeffizient um 11% kleiner als im Gesamtmodell) (Tabelle 3.21). Ein Vergleich zwischen dem ersten und dem zweiten Teil der Studie wäre nur dann nicht gut möglich, wenn die Selbstselektion der Interviewten in Teil 2 mit dem Wohnungsabstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk korreliert. Dies wurde in Teil 2 der Studie überprüft.

4.2 Sensitivitätsanalysen

Es wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen und explorativen Analysen, geplante und sich aus der Datenlage ergebende, durchgeführt; insgesamt fand sich kein Hinweis auf eine relevante Verzerrung der Ergebnisse.

Die entsprechend der Planung durchgeführte explorative Analyse der Modellierung zielte darauf ab, die geeignete Transformation des Abstands durch die Daten zu schätzen. Die einzige Vorgabe bei dieser Untersuchung ist Monotonie. Sowohl die Untersuchung durch fraktionelle Polynome als auch durch das Box-Tidwell-Modell ergab einen leicht flacheren Verlauf der Regressionskurve als in der Vorgabe für die Hauptanalyse durch Wurzeltransformation des Abstandsmaßes. Diese Modelle liefern jedoch keine statistisch signifikant bessere Anpassung als die Hauptanalyse. Es gibt keinen Hinweis auf eine grundsätzlich andere Form der Regressionskurve als sich aus dem im Auswertepan aufgrund externer Vorgaben verwendeten Abstandsmaß ergibt (Abbildung 3.6).

Zusätzlich zu den im Auswertepan vorgesehenen Analysen wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Überprüfung der Auswirkung der selektiven Kontrolllieferung wurde nötig, als festgestellt wurde, dass sich die Kontrollrekrutierung in der unmittelbaren Nähe der Kernkraftwerke schwieriger gestaltete als in weiter entfernten Regionen (Tabelle 3.4).

Eine Ursache hierfür ist nicht bekannt. Um die Wirkung dieser Verzerrung zu überprüfen, wurden auch die Fälle aus allen Gemeinden ausgeschlossen, die, obwohl angefragt, aus unterschiedlichen Gründen keine bzw. nicht alle Kontrollen geliefert hatten. Dadurch reduzierte sich der Schätzer des Effektmaßes von 1,18 auf bis zu 1,01 (untere einseitige 95%-Konfidenzgrenze=0,24) (Tabelle 3.26). Die mögliche Verzerrung durch dieses Problem der Kontrollrekrutierung ist gering. Eine Verzerrung durch die Kontrollrekrutierung hätte sich auch auf alle Diagnosen gleichermaßen ausgewirkt, nicht selektiv nur auf die Leukämien.

Im Auswertepan war vorgesehen, pro Fall 3 Kontrollen zu verwenden. Um auch bei unvollständiger Kontrolllieferung dies, mindestens aber eine Kontrolle zu gewährleisten, wurde versucht, je 6 Kontrollen zu rekrutieren. Die Zuweisung der Kontrollen zu den Ziffern 1-6, und damit die Auswahl der ersten 3, erfolgte zufällig. Ergänzend wurde eine Regressionsrechnung mit allen vorliegenden Kontrollen durchgeführt. Das Ergebnis ist identisch mit dem der Hauptanalyse bis auf ein wie zu erwarten kleineres Konfidenzintervall (Tabelle 3.27).

Bei der Befragung in Teil 2 (*Bericht Teil 2 Kapitel 3.1.8*) zur Wohnhistorie ergab sich, dass 5% der Familien zu keinem Zeitpunkt vor dem Stichtag unter der recherchierten Adresse gewohnt hatte. Eine Simulationsrechnung unter Weglassung von 5% der Kontrollen, selektiv aus verschiedenen Entfernungsbereichen, ergab, dass dieser Fehler das Gesamtergebnis nur wenig verzerren kann (Tabelle 3.28). Für eine Teilmenge der Kontrollen (und einige Fälle) konnte der Frage auch für die nicht befragten Probanden anhand der Unterlagen der Kontrollziehung nachgegangen werden, da einige Datensätze unverlangt ein Zuzugsjahr enthielten. Zusätzlich wurde eine Stichprobe der Gemeinden noch einmal mit Rückfragen zu den Kontrollen angeschrieben, dann war sogar eine Überprüfung des Zuzugstags möglich. Insgesamt konnten so 45% der Kontrolladressen zum Stichtag/Stichjahr überprüft werden. Vergleichsrechnungen unter Weglassung der dabei als nicht zum Stichtag unter der angegebenen Adresse wohnenden Personen ergaben wiederum, dass das Ergebnis durch diesen Fehler nur wenig verzerrt worden sein kann. Das Ergebnis für die Leukämien ist möglicherweise etwas überschätzt. Das Ergebnis für die innere 5km Zone bleibt unverändert (Tabelle 3.31, Tabelle 3.32, Tabelle 3.33).

Die Auslassung jeweils eines einzelnen Kernkraftwerkseinzugsgebietes (jeweils für alle Malignome und die Leukämien) ergab keinen Hinweis darauf, dass das Ergebnis nur durch eine einzelne Region dominiert wird.

4.3 Bewertung

4.3.1 Bekannte Stärken und Schwächen

Die Stärke dieser Studie ist darin zu sehen, dass sie in Ergänzung zu den bisherigen in Deutschland durchgeführten Kernkraftwerksstudien, die auf aggregierten Inzidenzraten in Abstandsregionen basierten, ein individuelles Abstandsmaß auf Basis des Wohnhausabstandes zum nächstgelegenen Kernkraftwerk anwendet. Der Ansatz der früheren beiden Studien war ökologischer Natur, das heißt ein Inzidenzvergleich von Regionen. Diesmal handelt es sich mit der Durchführung einer Fall-Kontrollstudie um einen Ansatz mit individuellen Daten.

Ein Nachteil bei einer Fall-Kontrollstudie Studie mit Bevölkerungskontrollen ist immer, dass man auf die Kooperation der Gemeinden angewiesen ist, die die Kontrolladressen bereitstellen sollen. Hier muss immer einen gewisse Redundanz eingeplant werden (in diesem Falle wurde die doppelte Anzahl Kontrollen angefordert). Weiterhin muss überprüft werden, ob die fehlenden Kontrolladressen zufällig in Bezug auf die Einflussvariablen des jeweiligen Modells fehlen.

Die vorliegende Studie betrachtet den Abstand zum jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk. Daten zu umweltbedingten Strahlenexpositionen wurden nicht verwendet, da diese nicht verfügbar und auch retrospektiv nicht erhebbar sind. Es wurde auch nicht berücksichtigt, dass sich Individuen nicht ständig am gleichen Ort aufhalten und über die Hintergrundstrahlung hinaus auch anderen Strahlenquellen ausgesetzt sind (z.B. terrestrische Strahlung, medizinische Diagnostik, Flugreisen). Unterschiedliche topografische oder meteorologische Gegebenheiten (z.B. Niederschlag, Windrichtung) konnten ebenfalls nicht berücksichtigt werden ([15], *Bericht Teil 2 Anhang G*).

Für jedes Individuum wurde der Abstand des Wohnhauses zum nächstgelegenen Kernkraftwerk zum Zeitpunkt der Diagnose (Kontrolle: Diagnosedatum des zugehörigen Falls) verwendet. Eine Berücksichtigung von Umzügen im Zeitraum von Konzeption bis Diagnosestellung erfordert eine Befragung der Familien und war damit für den größten Teil der in die Studie einbezogenen Familien nicht verfügbar.

Auf Basis eines vorher festgelegten Modells wurde ein Abstandsmaß gebildet, zu dem die Regressions-Kurve geschätzt wurde. Das Abstandsmaß beruht auf theoretischen Ausbreitungsmodellen, das Regressionsmodell folgt dem üblichen linearen

Modell für den Niedrigdosisbereich (s.u.) (BEIR 1990, UNSCEAR 2000 [12;16]). Dieses Modell basiert allerdings auf Studien, die das Krebsrisiko von Erwachsenen in Abhängigkeit von ionisierender Strahlung bewerteten. Erwachsene erkranken überwiegend an soliden Tumoren, während bei Kindern systemische Erkrankungen relativ häufiger sind. Inwieweit sich Modelle zur Wirkung von Niedrigdosisstrahlung auf Kinder im Vorschulalter sowie auf Leukämie-Neuerkrankungsraten übertragen lässt, ist bisher in der internationalen Literatur nicht geklärt. Das Ergebnis zeigt, dass das verwendete Modell gut die erhobenen Daten beschreibt.

Die derzeit international verwendeten Abschätzungen der Strahlenwirkung im Niedrigdosisbereich gehen von einer linearen Extrapolation nach unten ohne Schwellenwert aus, für Leukämien kommt auch ein quadratisches Modell in Frage [16;17]. Andere Autoren gehen davon aus, dass diese Modelle im Dosisbereich von $<0,01$ Sv die Effekte erheblich überschätzen [18]. Spezielle Aussagen für Kinder werden in den entsprechenden Berichten nicht gemacht, bzw. die entsprechende Datenlage wird als dafür nicht ausreichend beschrieben [16]. Die Modelle geben beispielsweise ein Excess Relative Risk, das sich mit der Größe OR-1 aus diesem Bericht vergleichen ließe, von ca. 0,5 pro 1 Gy/Jahr an (ein Gray (Gy) entspricht hier einem Sievert). Als Grenzwert für die Belastung von Personen in der „Umgebung“ von kerntechnischen Anlagen in Deutschland gelten 0,3 mSv (milli Sievert) pro Jahr [19]. Die tatsächlichen Belastungen liegen weit darunter. So wird für eine 50 Jahre alte Person, deren Wohnsitz sich in 5km Entfernung zum Kernkraftwerk befindet, eine kumulative Exposition gegenüber luftgetragenen Emissionen von 0,0000019 mSv (Obrigheim) bis 0,0003200 mSv (Gundremmingen) erwartet [20]. Die jährliche natürliche Strahlenexposition in Deutschland beträgt etwa 1,4 mSv, die jährliche durchschnittliche Exposition durch medizinische Untersuchungen etwa 1,8 mSv [28]. Demgegenüber ist die Exposition mit ionisierender Strahlung in der Nähe deutscher Kernkraftwerke um den Faktor 1.000 bis 100.000 niedriger.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zum Leukämierisiko von Kindern unter 6 Jahren in der Umgebung von Tschernobyl kommt zu dem Schluss, dass die Gesamtdosis der dort Betroffenen im Median unter 0,001 Gy betrug und Dosen von 0,001-0,005 Gy zu einem OR von 1,46 führten [21].

Vor diesem Hintergrund ist nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand das Ergebnis unserer Studie nicht strahlenbiologisch erklärbar.

4.4 Ableitung von attributablen Risiken⁶

Aus der Form der Regressionskurve und den kategorialen Auswertungen der jeweilig inneren 5km- und 10km-Zone geht hervor, dass das beobachtete Ergebnis insbesondere durch die Erkrankungsfälle in der inneren 5km-Zone bedingt ist.

Unter Berücksichtigung des Anteils der Fälle insgesamt in den Jahren 1980-2003 und der Zahl der in der betrachteten 5km-Zone beobachteten Fälle (77) ergibt sich für Deutschland ein attributables Risiko von 0,22% durch die untersuchten Kernkraftwerke. Das heißt, 29 der 13.373 in Deutschland im Zeitraum 1980-2003 im Alter von unter 5 Jahren gemeldeten Fälle, das sind 1,2 Fälle pro Jahr, wären unter den gemachten Modellannahmen dem Wohnen innerhalb der 5km-Zone zuzuschreiben.

Nur auf die Leukämien bezogen, von denen 37 in den inneren 5km-Zonen beobachtet wurden, errechnen wir ein Populations-attributables Risiko von 0,34%, das wären 20 der 5.893 Fälle unter 5 Jahren in Deutschland in den Jahren 1980-2003 und damit 0,8 Fälle pro Jahr.

Unter diesem Blickwinkel von insgesamt 29 geschätzten attributablen Fällen, wären also geschätzte 20 Fälle Leukämien. Dies ist ein wesentlich höherer Anteil, als Leukämien an kindlichen Krebserkrankungen insgesamt haben (ca. 30%). Diese Schätzungen sind wegen der zugrunde liegenden kleinen Fallzahlen mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

4.5 Vergleich mit den vorherigen deutschen Inzidenzstudien

Vor der Durchführung der vorliegenden Studie wurden am Deutschen Kinderkrebsregister in Zusammenhang mit Kernkraftwerken zwei Studien mit Inzidenzvergleichen durchgeführt. Dabei wurde in einer ersten Studie („Studie 1“) die Inzidenz aller zwischen 1980 und 1990 diagnostizierten, unter 15 Jahre alten Erkrankungsfälle in der 15km-Zone um 20 Kernkraftwerke im Vergleich zu demographisch ähnlichen Vergleichsregionen betrachtet. Die Studie war durch auffällige Ergebnisse im 10Meilen-Umkreis um britische Kernkraftwerke (Sellafield, Windscale) [1-3] motiviert worden

⁶ Die attributablen Risiken wurde errechnet, indem der OR aus der Regressionsrechnung als Schätzer für das Relative Risiko eingesetzt wurde. Die asymptotischen Konfidenzintervalle wurden in Anlehnung an Greenland (1987) bestimmt [22].

und untersuchte als Hauptfragestellung alle Diagnosen im Alter von 0-14 Jahren in einer 15km-Zone. Dabei ergab sich kein erhöhtes Risiko (RR 0,97; 95%-KI [0,87;1,08]). Altersuntergruppen, Abstandsregionen und Diagnoseuntergruppen wurden in Form explorativer Analysen untersucht [4;5].

Die dabei teilweise auffälligen Ergebnisse (erhöhte Erkrankungshäufigkeit bei Kindern unter 5 Jahren in der 5km-Region) wurden in einer Anschlussstudie („Studie 2“) bei gleichem Design mit unabhängigen, in der Zeit fortgeschriebenen Daten aus den Jahren 1991-1995 überprüft. Die Hauptfragestellung (alle Diagnosen, Alter 0-14, 15km-Zone) blieb, das entsprechende Ergebnis war wieder unauffällig (RR 1,05; 95%-KI [0,92;1,20]). Die explorativ auffälligen Ergebnisse aus der ersten Studie, insbesondere auch die Frage nach Leukämien unter 5 Jahren in der 5km-Zone, waren jetzt weniger auffällig und nicht statistisch signifikant. Entsprechend wurde dies als Nicht-Bestätigung der explorativen Ergebnisse gewertet [6;7].

Die damaligen Studien und die aktuelle Studie überschneiden sich besonders im Nahbereich bezüglich der Fälle und der Studienregion. Gegenüber den früheren Studien schloss das BfS-Expertengremium für die aktuelle Studie die kerntechnischen Anlagen Kahl, Jülich, Hamm, Mühlheim-Kärlich und Karlsruhe aus. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um Forschungsreaktoren oder Kernkraftwerke mit kurzer Betriebsdauer. Von den jetzt eingeschlossenen Fällen der inneren 5km-Zone im Alter von unter 5 Jahren waren in den Studien 1 und 2 etwa 70% bereits damals berücksichtigt, 80% der Fälle aus den Vorgängerstudien sind auch in der aktuellen Studie wieder berücksichtigt. Die Diskrepanz beruht neben dem Ausschluss einiger kerntechnischer Anlagen im Wesentlichen auf den zusätzlichen Beobachtungsjahren (1996-2003) und auf der geänderten Umkreis-Definition. Damals waren Gemeinden entsprechend der Lage ihrer Fläche jeweils insgesamt einer 5-, 10- oder 15km-Zone zugeordnet worden und es wurden keine individuellen Wohnhauskoordinaten verwendet.

Vergleichbar zum Ergebnis der damaligen Hauptfragestellung (Alter bis 15 Jahre, 15km-Zone) kam man bei Betrachtung aller malignen Erkrankungen bei unter 5-Jährigen in der inneren 5km-Zone aus den ersten Studien nicht zu dem Schluss, dass ein erhöhtes Risiko bestand, denn die Effektschätzer waren nicht statistisch signifikant (zweiseitig getestet). Mit dem Ansatz der aktuellen Studie wurde eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos gefunden (einseitig getestet).

Das damals am meisten diskutierte, aus der explorativen Datenanalyse der damaligen Studie 1 entstandene Ergebnis (relativ deutliche Risikoerhöhung bei den akuten Leukämien im Alter unter 5 Jahren in der 5km-Zone) wird von der aktuellen Studie auf Basis des erweiterten Zeitraums 1980-2003 in ähnlicher Größenordnung statistisch signifikant bestätigt. Für die Leukämien zeigt sich der Einfluss der damaligen Ergebnisse auf die aktuellen Ergebnisse sehr deutlich. Der in Studie 1 für den Zeitraum von 1980-1990 ermittelte Risikoschätzer ist nahezu identisch mit dem für den gleichen Zeitraum in der aktuellen Studie ermittelten. Das Odds Ratio für den auf die beiden früheren Studien folgenden Zeitraum (1996-2003) ist niedriger als für die vorherigen Zeitperioden. (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Gegenüberstellung der Ergebnisse der früheren Inzidenzstudien am Deutschen Kinderkrebsregister mit der aktuellen Studie für die innere 5km-Zone (Kinder unter 5 Jahren)

Zeitraum, Studie	Alle Diagnosen			Leukämien		
	Relatives Risiko/Odds Ratio	Konfidenzintervall	Fälle 5km – Zone	Relatives Risiko/Odds Ratio	Konfidenzintervall	Fälle 5km – Zone
Frühere Studien						
1980-90 Studie 1	1,43	[0,89;2,43] ^a	N = 45	3,01	[1,25;10,31] ^a	N = 19
1991-95 Studie 2	0,92	[0,56;1,43] ^a	N = 22	1,39	[0,69;2,57] ^a	N = 12
1980-95 Studie 1+2	1,10	[0,84;1,42] ^a	N = 67	1,49	[0,98;2,20] ^a	N = 31
Regressionsergebnisse aktuelle Studie aufgeteilt nach damaligen Studienzeiträumen						
1980-1990 (1)	1,99	1,33 ^b	N = 31	3,00	1,54 ^b	N = 13
1991-1995 (2)	1,41	0,90 ^b	N = 20	2,10	1,04 ^b	N = 10
1980-1995 (1+2)	1,70	1,26 ^b	N = 51	2,53	1,57 ^b	N = 23
1996-2003 (nach 2)	1,45	0,96 ^b	N = 26	1,78	0,99 ^b	N = 14
Aktuelle KiKK-Studie						
1980-2003	1,61	1,26 ^b	N = 77	2,19	1,51 ^b	N = 37

^a Relatives Risiko aus Inzidenzstudie, 95%-KI

^b Odds Ratio aus Fall-Kontrollstudie, einseitige untere 95%-Konfidenzgrenze

Dies war in Studie 1 ein exploratives Ergebnis und hatte damit einen niedrigeren Stellenwert als die konfirmatorischen Analysen innerhalb der gleichen Studie. In der

Studie, mit der dies überprüft werden sollte (Studie 2), wurde das signifikante Ergebnis nicht bestätigt, jedoch war das relative Risiko erhöht. In der aktuellen Studie wurde dieselbe Frage als Nebenfragestellung nochmals untersucht, diesmal fand sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Explorativ wurden die aktuell vorliegenden Daten entsprechend der damals zugrunde gelegten Zeiträume aufbereitet. Es zeigt sich, dass die Ergebnisse über die Zeiträume unterschiedlich und nicht immer statistisch signifikant sind, so dass die für diese Studien gezogenen Schlüsse auch auf dieser Basis nachvollziehbar sind.

Literatur Teil 1

1. Cook-Mozaffari PJ, Darby SC, Doll R et al.: *Geographical variation in mortality from leukaemia and other cancers in England and Wales in relation to proximity to nuclear installation, 1969-78.* [erratum: Br J Cancer 1989 Aug;60(2):270] Br J Cancer 1989; 59: 476-485.
2. Forman D, Cook-Mozaffari P, Darby S et al.: *Cancer near nuclear installations.* Nature 1987; 329: 499-505.
3. Gardner MJ, Winder PD. *Cancer in Cumberland during 1959-68 with reference to cancer in young people around Windscale.* Lancet 1984; i: 216-7.
4. Michaelis J, Keller B, Haaf G, Kaatsch P: *Incidence of childhood malignancies in the vicinity of west German nuclear power plants.* Cancer Causes Control 1992; 3:255-263.
5. Michaelis J, Haaf G, Kaatsch P, Keller B: *Krebserkrankungen im Kindesalter in der Umgebung westdeutscher kerntechnischer Anlagen.* Deutsches Ärzteblatt 1992; 89: 2538-2544.
6. Kaatsch P, Kaletsch U, Michaelis J: *An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants.* Cancer Causes Control 1998; 9: 529-533.
7. Michaelis J, Kaatsch P, Kaletsch U: *Leukämien im Kindesalter – Epidemiologische Untersuchungen des Deutschen Kinderkrebsregisters.* Deutsches Ärzteblatt 1999; 96: 918-924.
8. Keller, B., Haaf, G., Kaatsch, P., Michaelis, J. *Untersuchung der Häufigkeit von Krebserkrankungen im Kindesalter in der Umgebung westdeutscher kerntechnischer Anlagen, Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, GFM Eggenstein-Leopoldshafen, 1992.*
9. Kaletsch, U., Meinert, R., Miesner, A., Hoisl, M., Kaatsch, P., Michaelis, J. *Epidemiologische Studien zum Auftreten von Leukämieerkrankungen bei Kindern in Deutschland, Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit BMU-1997-489, GFM Dossenheim 1997.*

10. Kramarova E, Stiller CA: *The international classification of childhood cancer*. International Journal of Cancer 68, 759-765, 1996
11. Bundesamt für Kartographie und Geodäsie, *Geographische Namen*, Stand der Gemeindedaten (Fläche, Einwohner): 31.12.1998.
12. UNSCEAR Report 2000; *Sources and effects of ionizing radiation; Vol. I Sources, Annex A: Dose assessment methodologies*, Kapitel III "Atmospheric dispersion from a near-surface release"; <http://www.unscear.org/pdf/annexa.pdf>
13. Royston, P., Ambler, G., Sauerbrei, W. *The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology*. International Journal of Epidemiology 1999; 28: 964-974.
14. Box, P., Tidwell, P. *Transformation of the Independent Variables*. Technometrics, Vol. 4, No. 4, Nov. 1962
15. Schulze-Rath R, Kaatsch P, Schmiedel S, Spix C, Blettner M. *Krebs bei Kindern in der Umgebung von Kernkraftwerken: Bericht zu einer laufenden epidemiologischen Studie*. Umweltmed Forsch Prax 11, 20-26, 2006.
16. *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII*, Phase 2/ Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, Board on Radiation Effects, Research Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies.
17. *ICRP99: Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk*. Annals of the ICRP 2005;35(4):1-142.
18. Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Masse R. *The debate on the use of linear no threshold for assessing the effects of low doses*. Journal of Radiological Protection 2006;26:317-324.
19. Bundesministerium der Justiz. Strahlenschutzverordnung vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714, (2002,1459)), zuletzt geändert durch Artikel 2 § 3 Abs. 31 des Gesetzes vom 1. September 2005 (BGBl. I S. 2618). Bundesanzeiger 2005.
20. Smith JG, Bexon A, Boyer FHC, Harvey M, Jones AL, Kindler T et al. Assessment of the radiological impact on the population of the European Union from

- European Union nuclear sites between 1987 and 1996. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2002.
21. International Consortium For Research On The Health Effects Of Radiation: Davis S, Day RW, Kopecky KJ et al. *Childhood leukaemia in Belarus, Russia, and Ukraine following the Chernobyl power station accident: results from an international collaborative population-based case-control study*. International Journal of Epidemiology 2006;35:386-396.
22. Greenland S. *Variance Estimation for Attributable Fraction Estimates in Both Large Strata and Sparse Data*. Statistics in Medicine 6; 701-708: 1987.
23. Kahmen H: *Vermessungskunde II*. Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1986
24. Hake G, Grünreich D: *Kartographie*. 7. Auflage, Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1994
25. Wilhelmy H: *Kartographie in Stichworten*. 6. Auflage, Verlag F. Hirt, Unterägeri, 1996
26. Jahraus H, Grosche B. *Fortschreibung des Berichts Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen*. Bericht im Rahmen des Strahlenbiologischen Umweltmonitorings Bayern. Institut für Strahlenhygiene des BfS: Neuherberg, 2001.
27. Körblein A. *Krebsrate bei Kindern im Umkreis bayerischer Kernkraftwerke*. Umweltinstitut München e.V.: München, 2001.
28. Bundesamt für Strahlenschutz: *Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung. Jahresbericht 2005*. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, 2006.

Anhang Teil 1

A	Projektbeschreibung.....	II
B	International Classification of Childhood Cancer [10].....	V
C	Geokodierung.....	IX
C.1	Gauß-Krüger Projektion	IX
C.2	Geokodierung der Kernkraftwerke.....	IX
D	Landkarten mit Gemeinden, aus denen Fälle stammen und Kontrollen rekrutiert wurden	XI
E	Wanderungsbewegungen in den KKW-Regionen.....	XIX

A Projektbeschreibung

Die hier abgedruckte Tabelle ist Teil der Projektbeschreibung des Bundesamtes für Strahlenschutz (24. Juli 2002). Die grau hinterlegten Einträge weisen auf Modifizierungen im Studiendesign hin, wie sie seit Beginn der Studie in Absprache mit dem BfS und dem Expertengremium vorgenommen wurden.

Fragestellung	Wohnen 0-4jährige Fälle maligner Erkrankungen häufiger in der Nähe von Kernkraftwerke als Kontrollen?
Studientyp	Fall-Kontroll-Studie ohne Probandenbefragung und ohne sonstigen Probandenkontakte
Studienansatz	Es wird die Frage untersucht, ob in einer bestimmten Region Fälle häufiger in der Nähe einer Punktquelle wohnen als zufällig gezogene Kontrollen
Punktquellen	Alle 15 Standorte von Kernkraftwerke in den alten Ländern der Bundesrepublik Deutschland. Aufgrund der Tatsache, dass die notwendigen Daten aus den neuen Ländern erst nach der Vereinigung vorliegen, gleichzeitig aber der einzige Standort eines Kernkraftwerks nach der Vereinigung geschlossen wurde, wird auf dessen Einbeziehung verzichtet.
Studienregion	Drei Landkreise in der Umgebung eines jeden Reaktors. Die einzuschließenden Reaktoren sowie die entsprechenden Landkreise sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Für jeden Standort wurde dabei der Standortlandkreis, der nächstgelegene Nachbarlandkreis sowie der nächste östlich gelegene Landkreis als Umgebung definiert.
Haupthypothese	Fälle wohnen tendenziell häufiger in der Nähe eines Reaktors als Kontrollen. Das Erkrankungsrisiko hängt dabei von der Entfernung des Wohnortes vom Reaktor ab.
H ₀	Es liegt kein negativer Abstandstrend des Erkrankungsrisikos vor.
H ₁	Es liegt ein negativer Abstandstrend vor.

Anhang Teil 1

Definition des Abstands	Die Wohnabstände von Fällen und Kontrollen zu Kernkraftwerke werden auf Häuserebene genau bestimmt. Falls nur der Wohnort bekannt ist, wird der Wohnort als approximativer Abstand gewählt. Bei relevanten Abständen zu mehreren Kernkraftwerke wird das Minimum der Abstände zugeordnet.
statistisches Verfahren	Dies muss im Auswertepan spezifiziert werden und unabhängig von der Wahl eines spezifischen Abstandsgesetzes sein.
Nebenhypothese	a) Fälle wohnen häufiger im 5-km-Nahbereich eines Kernkraftwerks als Kontrollen b) Fälle wohnen häufiger im 10-km-Nahbereich eines Kernkraftwerks als Kontrollen
H ₀	Odds Ratio für "Wohnen in der Nähe eines Kernkraftwerks" ≤ 1 (d.h. Fälle wohnen nicht häufiger im 5-km-Umkreis eines Kernkraftwerks als Kontrollen)
H ₁	Odds Ratio für "Wohnen in der Nähe eines Kernkraftwerks" > 1 (d.h. Fälle wohnen häufiger im 5-km-Umkreis eines Kernkraftwerks als Kontrollen)
Untersuchungsgegenstand	alle bösartigen Neubildungen bei 0-4jährigen Analysegruppen: <ul style="list-style-type: none"> - Hauptgruppe: alle Neubildungen zusammen - Untergruppe 1: ZNS-Tumoren - Untergruppe 2: akute Leukämien (AML, ALL) - Untergruppe 2a: akute myeloische Leukämien - Untergruppe 3: embryonale Tumoren
Fälle	Kinder, die <ul style="list-style-type: none"> - an einer bösartigen Neubildung erkrankten, - bei Diagnosestellung jünger als 5 Jahre waren, - dem Deutschen Kinderkrebsregister bekannt sind - zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ihren Wohnort in einem der in Tabelle 2 definierten Landkreise hatten.

Anhang Teil 1

Kontrollen	<ul style="list-style-type: none"> - individuelles 1:3 Matching nach Alter (gleiches Geburtsdatum \pm 1 Monat), Geschlecht und Reaktorstandort - Kontrollen werden als Zufallsstichprobe aus allen Einwohnermeldeämtern der Studienregion gezogen - dabei ist möglichst der Stand des Einwohnermelderegisters aus dem Jahr der Diagnosestellung der jeweiligen Falles zu nutzen - Zufallsauswahl aus allen passenden Kontrollen - Ausschlusskriterium: als Fall dem Kinderkrebsregister bekannt
Studienzeitraum	<p>Beginn: 1 Jahr nach Inbetriebnahme des ersten Reaktors am jeweiligen Standort oder 01.01.1980, wobei der jeweils spätere Zeitpunkt gilt</p> <p>Ende: 31.12.2003 oder 5 Jahre nach Stilllegung des letzten Reaktors am Standort, wobei der jeweils frühere Zeitpunkt gilt</p> <p>Die entsprechenden Daten für die Reaktoren sind aus Tabelle 1 ersichtlich.</p>
Analysezeiträume	<ul style="list-style-type: none"> - Hauptzeitraum: gesamter Studienzeitraum - Nebenzeitraum: zweigeteilter Studienzeitraum <ol style="list-style-type: none"> 1. die ersten 11 Jahre (165 „KKW-Jahre“) 2. der zweite Zeitraum schließt sich an und umfasst die restlichen Jahre (165 „KKW-Jahre“)
Unabhängige Variable	Entfernung des Wohnortes vom Reaktor
Fallzahlabeschätzung	<p>Fälle: Die Zahl der bösartigen Neuerkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren in einem der in Tabelle 2 definierten Landkreise wird vom Deutschen Kinderkrebsregister für den Zeitraum 1980-2001 mit 1.408 angegeben. Bei Berücksichtigung der Betriebszeiten bleiben 1.314 Fälle.</p> <p>Kontrollen: Die Zahl potentieller Kontrollen lässt sich auf ca. 339.500 abschätzen</p>

B International Classification of Childhood Cancer [10]

Diagnostic group	ICD-O-2 codes	
	Morphology	Topography
I LEUKAEMIA		
(a) Lymphoid leukaemia	9820-9827, 9850	
(b) Acute non-lymphocytic leukaemia	9840, 9841, 9861, 9864, 9866, 9867, 9891, 9894, 9910	
(c) Chronic myeloid leukaemia	9863, 9868	
(d) Other specified leukaemias	9830, 9842, 9860, 9862, 9870-9890, 9892, 9893, 9900, 9930-9941	
(e) Unspecified leukaemias	9800-9804	
II LYMPHOMAS AND RETICULOENDOTHELIAL NEOPLASMS		
(a) Hodgkin's disease	9650-9667	
(b) Non-Hodgkin lymphoma	9591-9595, 9670-9686, 9690-9714, 9723	
(c) Burkitt's lymphoma	9687	
(d) Miscellaneous lymphoreticular neoplasms	9720, 9731-9764	
(e) Unspecified lymphomas	9590	
III CNS AND MISCELLANEOUS INTRACRANIAL AND INTRASPINAL NEOPLASMS		
(a) Ependymoma	9383, 9390-9394	**
(b) Astrocytoma	9380	C72.3
	9381, 9400-9441	
(c) Primitive neuroectodermal tumours	9470-9473	
(d) Other gliomas	9380	C70.0- C72.2, C72.4-C72.9
	9382, 9384	*
	9442-9460, 9481	
(e) Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	8270-8281, 8300, 9350-9362, 9480, 9505, 9530-9539	**
(f) Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	8000-8004	** C70.0-C72.9, C75.1-C75.3
IV SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM TUMOURS		
(a) Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma	9490, 9500	
(b) Other sympathetic nervous system tumours	8680, 8693-8710, 9501-9504, 9520-9523	

* Behaviour code /1 is included

** Behaviour codes /0 and /1 are included

Anhang Teil 1

Diagnostic group	ICD-O-2 codes	
	Morphology	Topography
V RETINOBLASTOMA		
	9510-9512	
VI RENAL TUMOURS		
(a) Wilms' tumour, rhabdoid and clear cell sarcoma	8960, 8964	
	8963	C64.9, C80.9
(b) Renal carcinoma	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8573	C64.9
	8312	
(c) Unspecified malignant renal tumours	8000-8004	C64.9
VII HEPATIC TUMOURS		
(a) Hepatoblastoma	8970	
(b) Hepatic carcinoma	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8263, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8573	C22.0, C22.1
	8160-8180	
(c) Unspecified malignant hepatic tumours	8000-8004	C22.0, C22.1
VIII MALIGNANT BONE TUMOURS		
(a) Osteosarcoma	9180-9200	
(b) Chondrosarcoma	9220-9230	
	9231, 9240	C40.0-C41.9
(c) Ewing's sarcoma	9260	C40.0-C41.9, C80.9
	9363, 9364	C40.0-C41.9
(d) Other specified malignant bone tumours	8812, 9250, 9261-9330, 9370	
(e) Unspecified malignant bone tumours	8000-8004, 8800, 8801, 8803, 8804	C40.0-C41.9

Anhang Teil 1

Diagnostic group	ICD-O-2 codes	
	Morphology	Topography
IX SOFT-TISSUE SARCOMAS		
(a) Rhabdomyosarcoma and embryonal sarcoma	8900-8920, 8991	
(b) Fibrosarcoma, neurofibrosarcoma and other fibromatous neoplasms	8810, 8811, 8813-8833, 9540-9561	
(c) Kaposi's sarcoma	9140	
(d) Other specified soft tissue sarcomas	8840-8896, 8982, 8990, 9040-9044, 9120-9134, 9150-9170, 9251, 9581	
	8963	C00.0-C63.9, C65.9-C76.8
	9231, 9240, 9363, 9364	C00.0-C39.9, C47.0-C80.9
	9260	C00.0-C39.9, C47.0-C76.8
(e) Unspecified soft tissue sarcomas	8800-8804	C00.0-C39.9, C44.0-C80.9
X GERM-CELL, TROPHOBLASTIC AND OTHER GONADAL NEOPLASMS		
(a) Intracranial and intraspinal germ cell tumours	9060-9102	** C70.0-C72.9, C75.1-C75.3
(b) Other and unspecified non-gonadal germ cell tumours	9060-9102	C00.0-C55.9, C57.0-C61.9, C63.0-C69.9, C73.9-C75.0, C75.4-C80.9
(c) Gonadal germ cell tumours	9060-9102	C56.9, C62.0-C62.9
(d) Gonadal carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8573	C56.9, C62.0-C62.9
	8380, 8381, 8441-8473	
(e) Other and unspecified malignant tumours gonadal	8590-8670, 9000	
	8000-8004	C56.9, C62.0-C62.9

continued

*** Behaviour codes /0 and /1 are included*

Diagnostic group	ICD-O-2 codes	
	Morphology	Topography
XI CARCINOMAS AND OTHER MALIGNANT EPITHELIAL NEOPLASMS		
(a) Adrenocortical carcinoma	8370-8375	
(b) Thyroid carcinoma	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8155, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8500-8573	C73.9
	8330-8350	
(c) Nasopharyngeal carcinoma	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8155, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8504, 8510, 8550, 8560-8573	C11.0-C11.9
(d) Malignant melanoma	8720-8780	
(e) Skin carcinoma	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8090-8110, 8140, 8143, 8147, 8190, 8200, 8240, 8246, 8247, 8260, 8310, 8320, 8323, 8390-8420, 8430, 8480, 8542, 8560, 8570-8573, 8940	C44.0-C44.9
(f) Other and unspecified carcinomas	8010-8082, 8120-8155, 8190-8263, 8290, 8310, 8314-8323, 8430-8440, 8480-8580, 8940, 8941	C00.0-C10.9, C12.9-C21.8, C23.9-C39.9, C48.0-C48.8, C50.0-C55.9, C57.0-C61.9, C63.0-C63.9, C65.9-C72.9, C75.0-C80.9
XII OTHER AND UNSPECIFIED MALIGNANT NEOPLASMS		
(a) Other specified malignant tumours	8930, 8933, 8950, 8951, 8971-8981, 9020, 9050-9053, 9110, 9580	
(b) Other unspecified malignant tumours	8000-8004	C00.0-C21.8, C23.9-C39.9, C42.0-C55.9, C57.0-C61.9, C63.0-C63.9, C65.9-C69.9, C73.9-C75.0, C75.4-C80.9

C Geokodierung

C.1 Gauß-Krüger Projektion

Die winkeltreue (konforme) Gauß-Krüger Projektion unterteilt die Erde in 3° breite „Meridianstreifen“, die wiederum von einem „Mittelmeridian“ geteilt werden, der senkrecht auf dem Äquator steht. Die nicht zu vermeidende kartographische Verzerrung nimmt vom Mittelmeridian (hier gibt es keine Verzerrung) zu den Rändern eines Meridianstreifens hin zu. Dennoch beträgt sie in einer Entfernung von 100km zum Mittelmeridian auf einer Strecke von 1km lediglich 12 cm [23].

Die siebenstelligen Gauß-Krüger Koordinaten bestehen aus einem Rechtswert und einem Hochwert. Der Rechtswert ist der senkrechte Abstand zum Mittelmeridian eines Meridianstreifens in Metern. Um negative Angaben zu vermeiden, geht man von der Basiszahl 500.000 aus. Liegt ein Punkt westlich des Mittelmeridians wird der Abstand von der Basiszahl subtrahiert, befindet sich der Punkt östlich, wird die Entfernung addiert. Um die siebenstellige Darstellung zu erreichen, wird diesem Wert die Kennziffer des Meridianstreifens vorangestellt. So befindet sich der Punkt mit dem Rechtswert 3.525.789 im dritten Meridianstreifen 25.789 m östlich des Mittelmeridians. Der Hochwert gibt den senkrechten Abstand zum Äquator in Metern an [24;25].

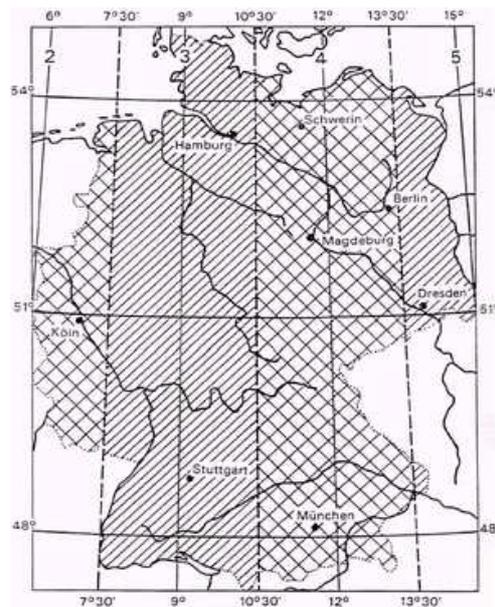
C.2 Geokodierung der Kernkraftwerke

Die Kernkraftwerke wurden auf der Kartenbasis der „Deutschen Grundkarte 1:5.000“ (DGK5) geokodiert. Hierbei entspricht 1mm auf der Karte einer Strecke von 5m in der Realität. Definiert man die Koordinaten auf der DGK5 als „genau“, stellen Ablesefehler die einzige Fehlerquelle bei der Geokodierung dar. Da die Koordinaten in der Karte mit einer Genauigkeit von 1 mm ermittelt wurden, ist davon auszugehen, dass der Fehler ebenfalls nicht mehr als 1 mm beträgt. Lag ein Koordinatenpunkt zwischen zwei Millimetereinteilungen, wurde der Wert auf den nächsten Millimeter geschätzt. Daher weisen die geokodierten Abluftkamine eine Genauigkeit von ± 10 m auf.

Durch die Verwendung metrischer Einheiten zur Koordinatenbildung, kann der Abstand zweier Punkte, die im gleichen zueinander ohne weiteren Aufwand direkt mit

Hilfe des Satzes von Pythagoras berechnet werden, sofern sie sich im gleichen Meridianstreifen befinden. Ist dies nicht der Fall, müssen die Koordinaten in den gleichen Meridianstreifen transformiert werden. Im Fall der KiKK-Studie wurde für die Transformation der dritte Meridianstreifen ausgewählt. Hierfür wurde auf die für die KiKK-Studie lizenzierte Vollversion des Programms „TRANSDAT“, entwickelt von der Firma „C. Killet Softwareentwicklung GbR“, zurückgegriffen (<http://www.killetsoft.de>). Die transformierten GKK wurden mit denen des Onlineservice des Geodatenzentrums des Bundesamtes für Kartographie und Geodäsie (BKG) (<http://www.geodatenzentrum.de>) stichprobenartig verifiziert.

Meridianstreifenübersicht Deutschland



Quelle: <http://www.xenia-rendtel.de/Studium/Examen/Bilder/brd.png> (Stand: 23.08.2005, 16 h)

D Landkarten mit Gemeinden, aus denen Fälle stammen und Kontrollen rekrutiert wurden

Abbildung D.1: Gemeinden der KKW-Regionen Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade, aus denen Fälle stammen

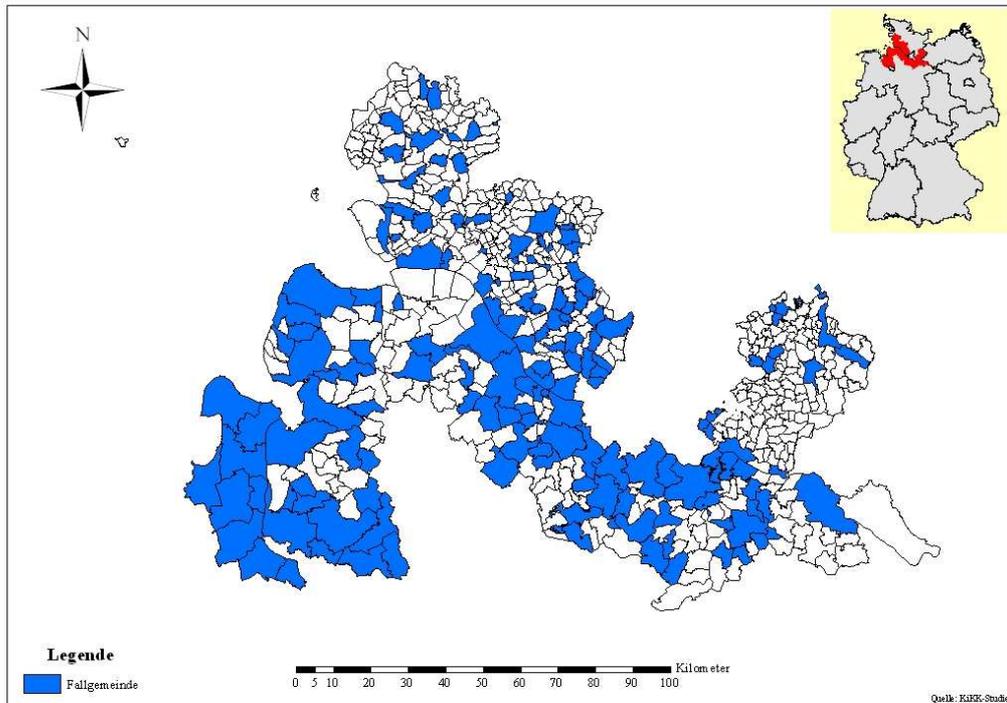


Abbildung D.2: Gemeinden der KKW-Regionen Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

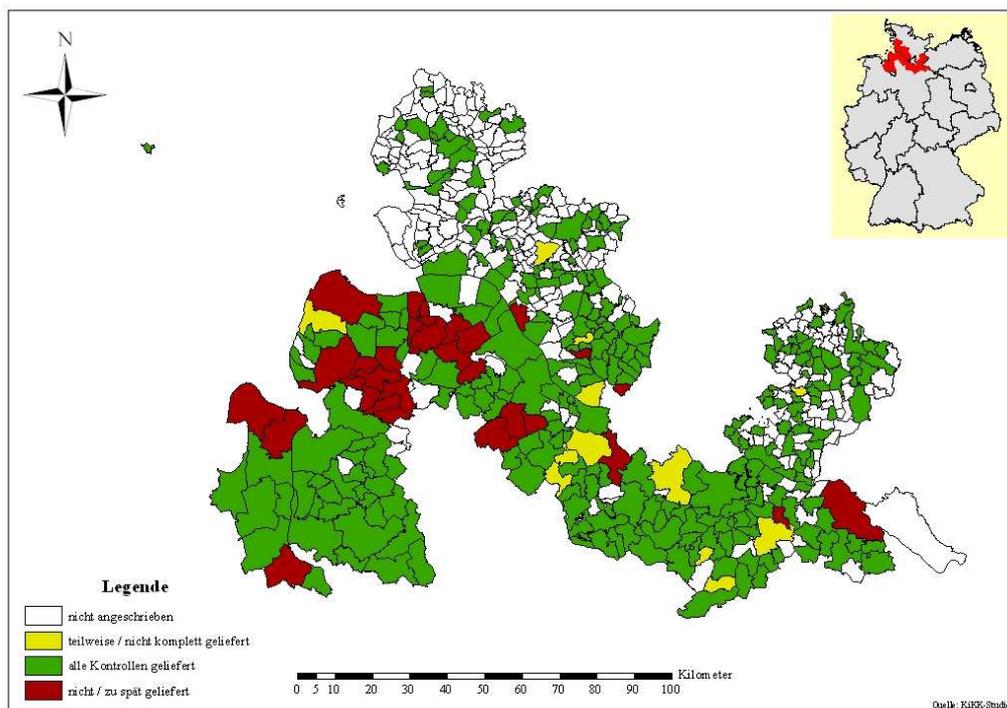


Abbildung D.3: Einwohnerzahl der KKW-Regionen Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade

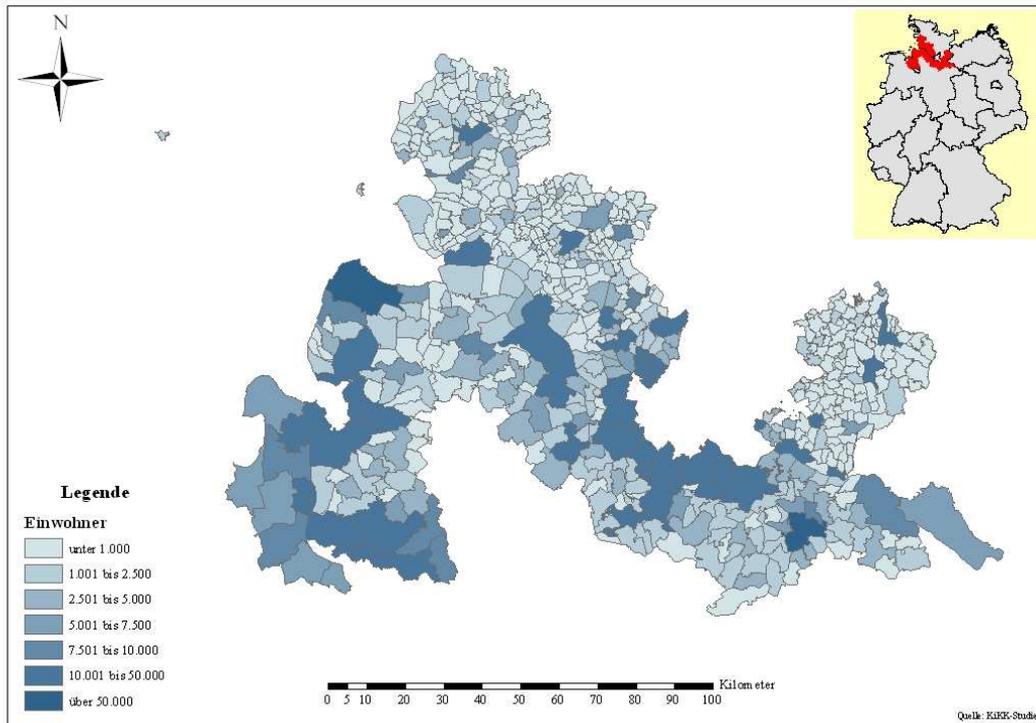


Abbildung D.4: Gemeinden der KKW-Region Lingen/ Emsland, aus denen Fälle stammen

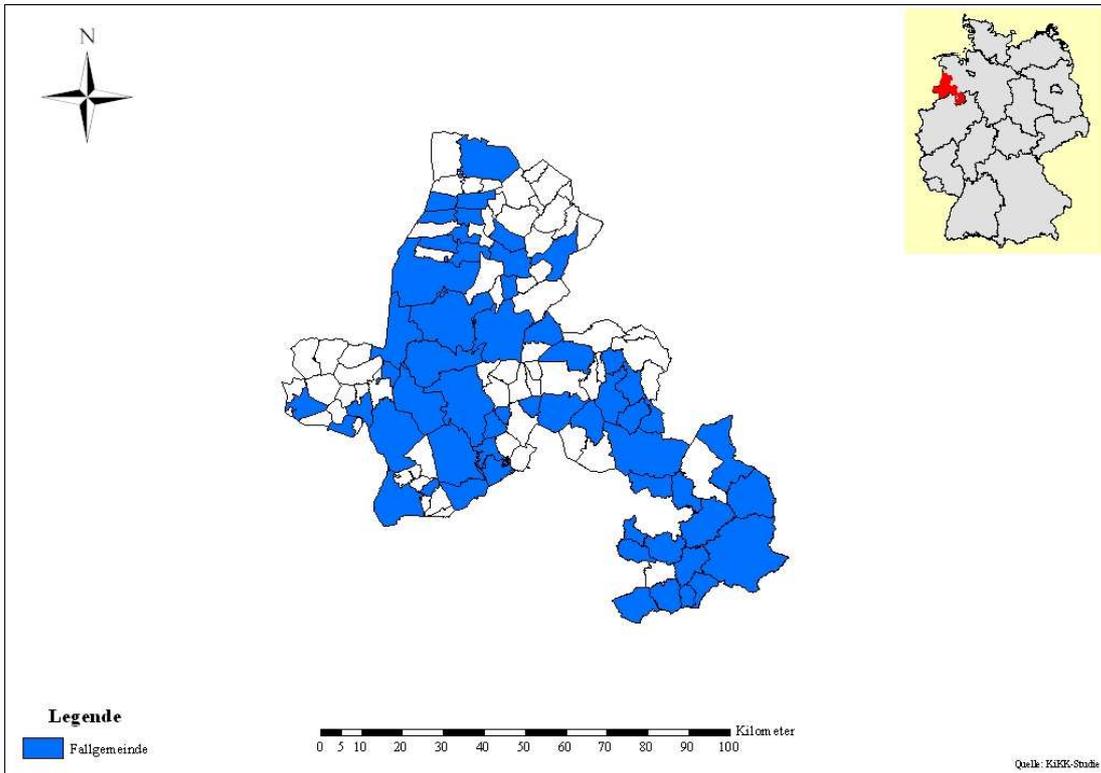


Abbildung D.5: Gemeinden der KKW-Region Lingen/Emsland, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

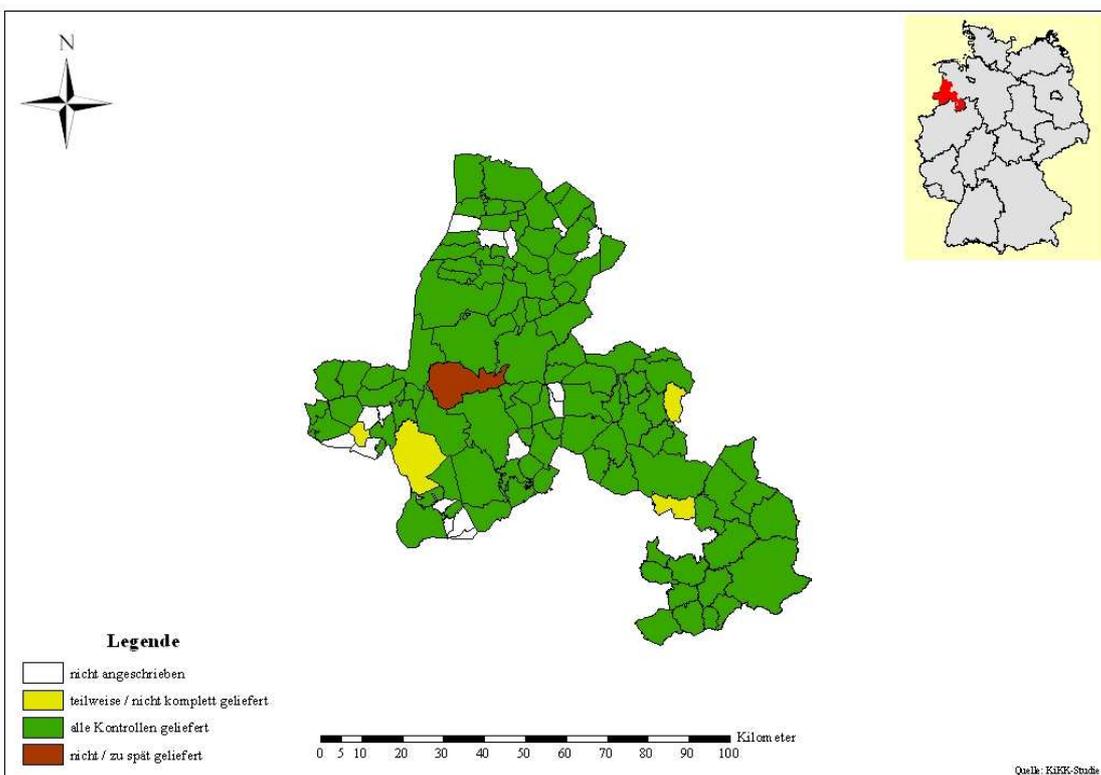


Abbildung D.6: Gemeinden der KKW-Regionen Grohnde und Würgassen, aus denen Fälle stammen

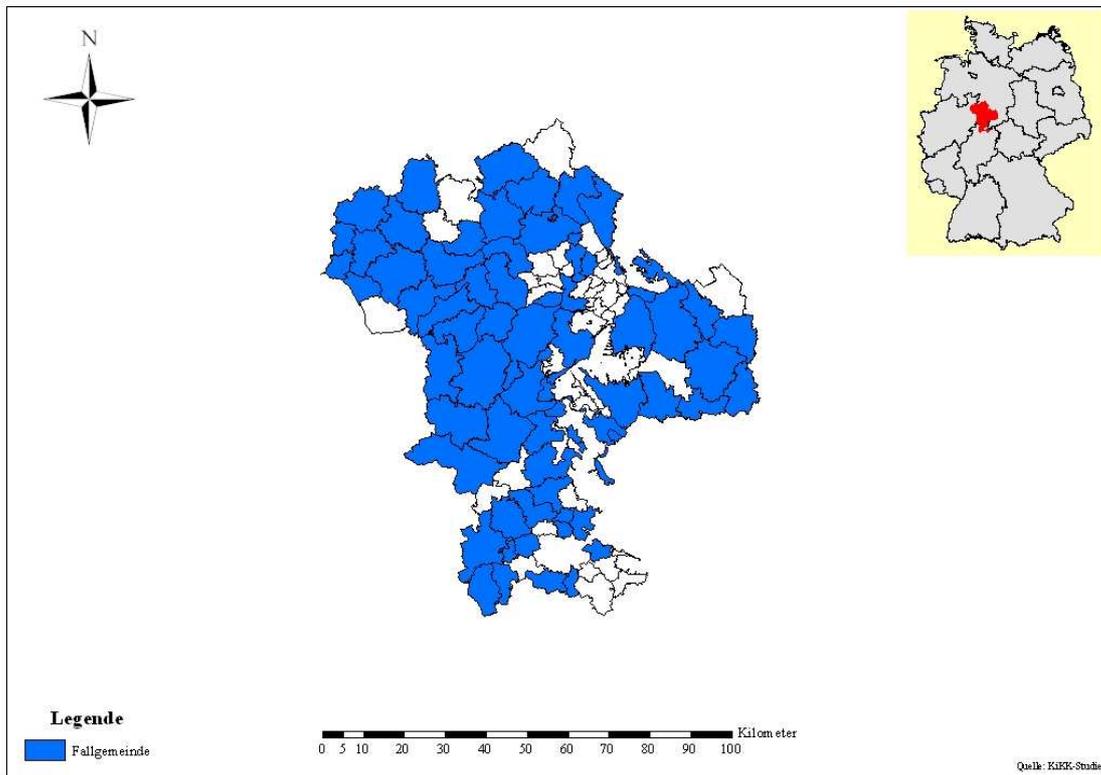


Abbildung D.7: Gemeinden der KKW-Regionen Grohnde und Würgassen, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

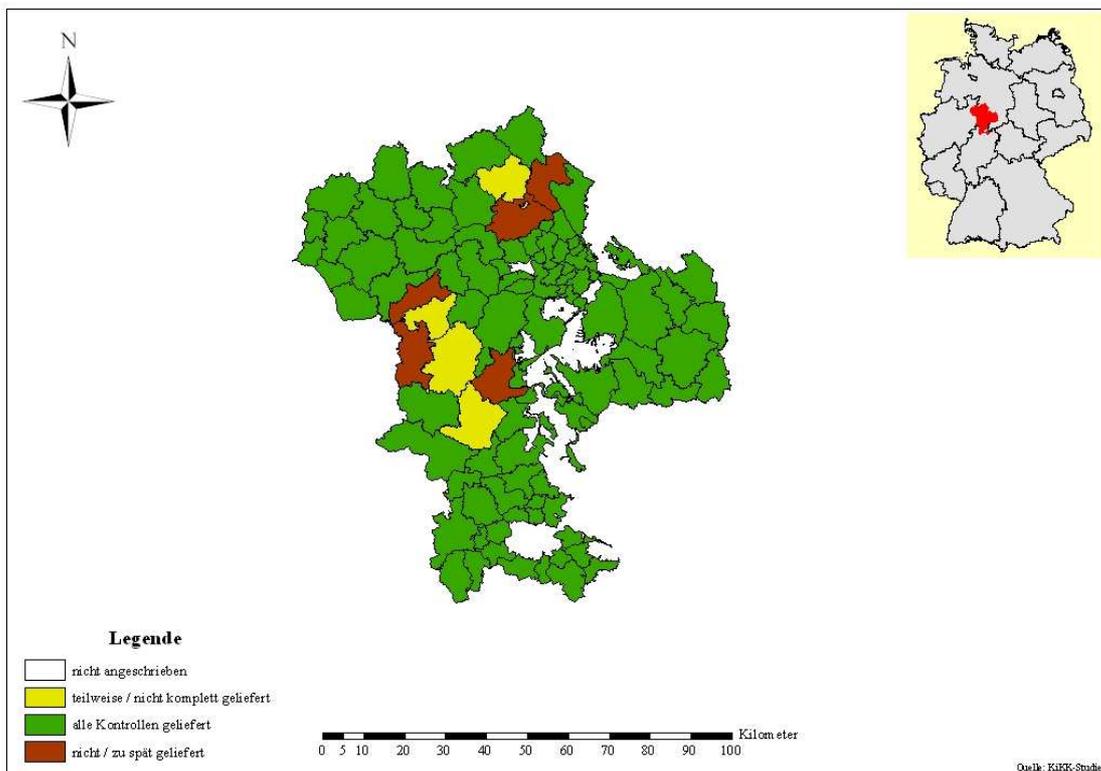


Abbildung D.8: Gemeinden der KKW-Region Grafenrheinfeld, aus denen Fälle stammen

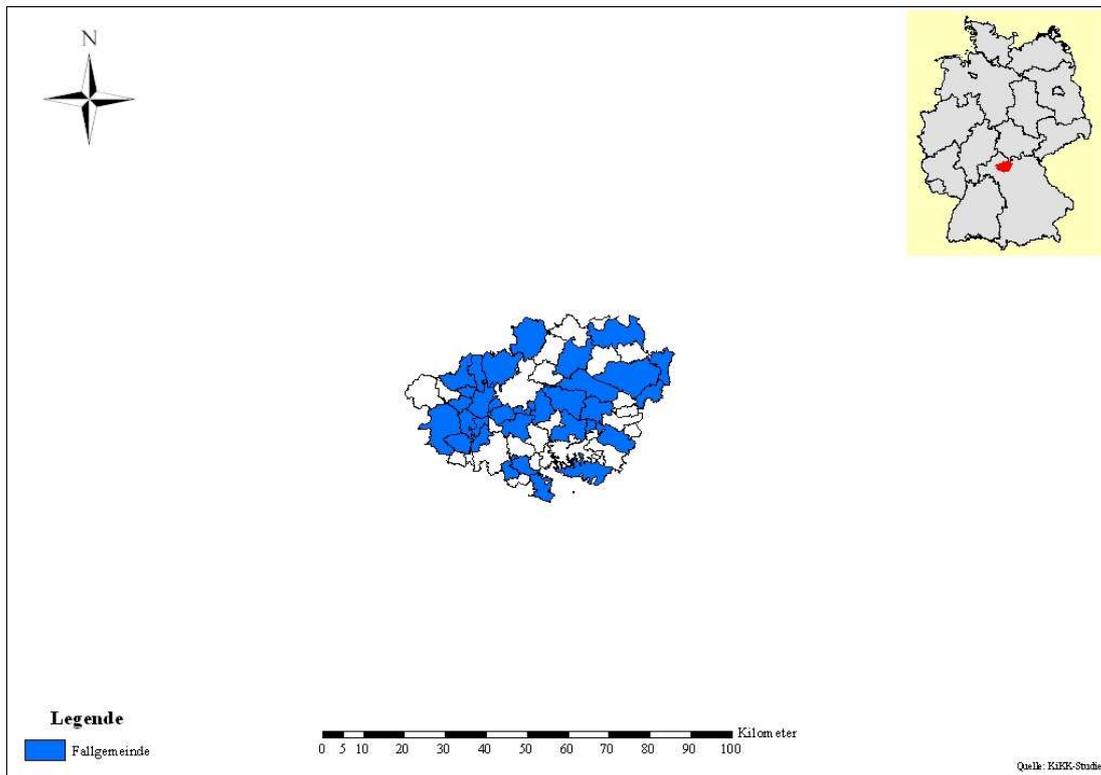


Abbildung D.9: Gemeinden der KKW-Region Grafenrheinfeld, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

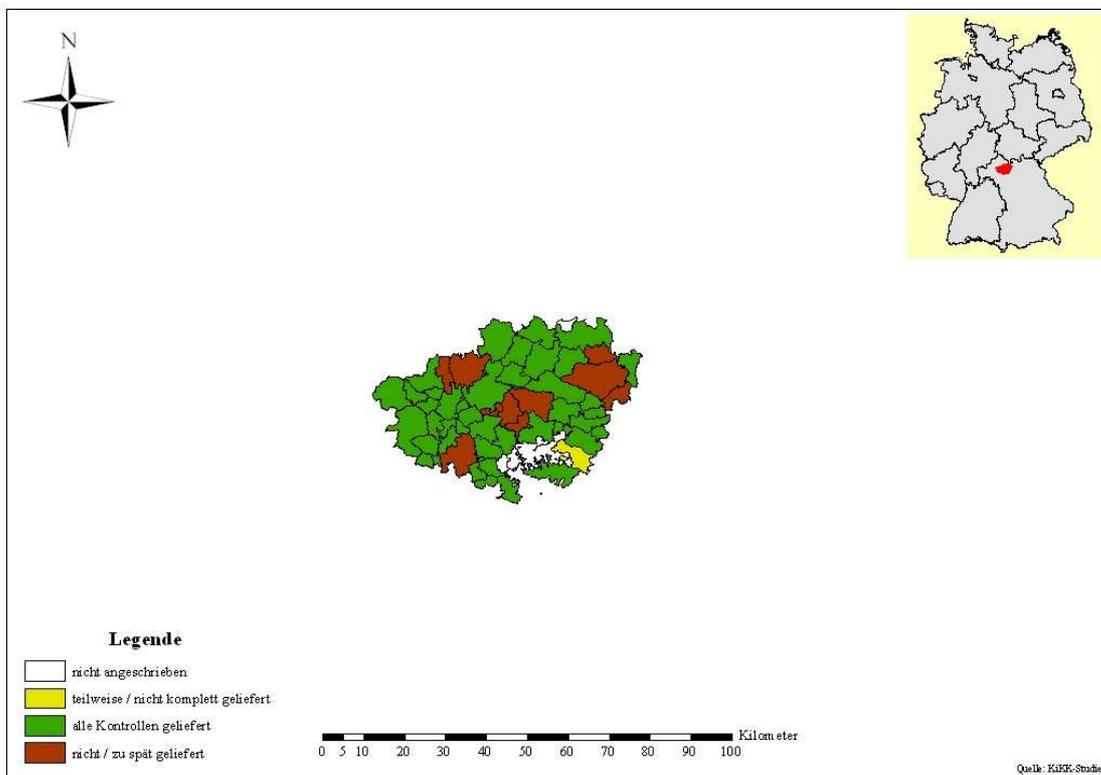


Abbildung D.10: Gemeinden der KKW-Regionen Biblis, Obrigheim, Neckarwestheim und Philippsburg, aus denen Fälle stammen

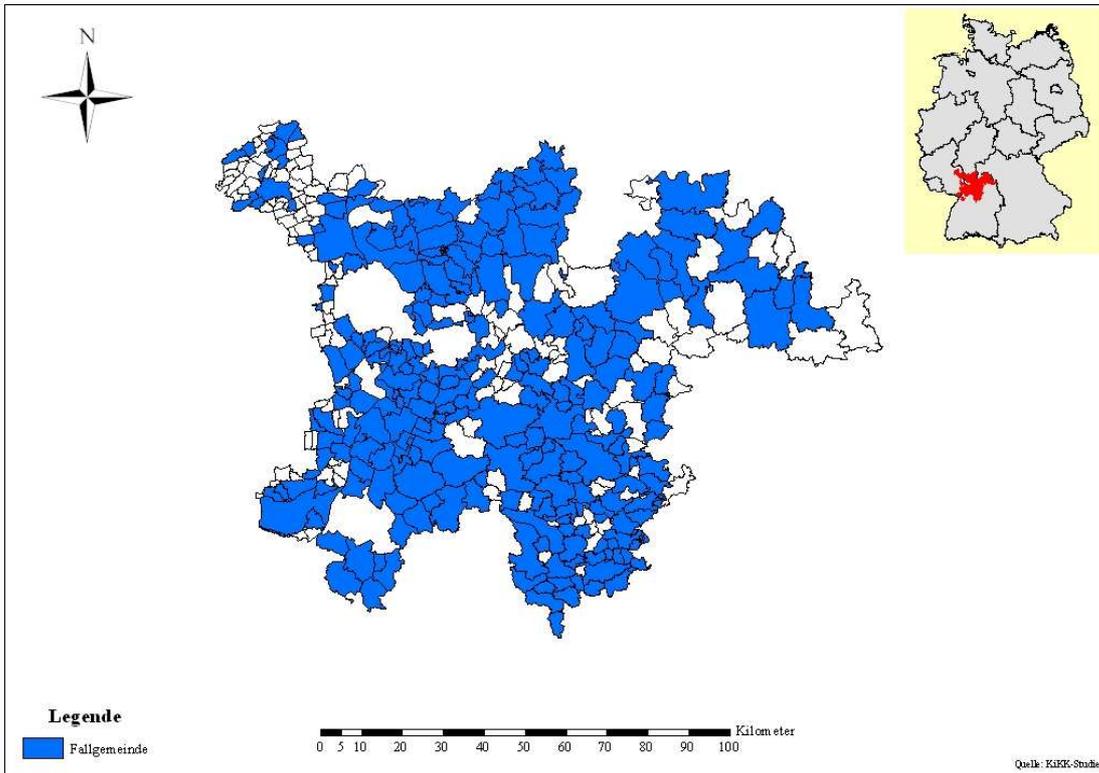


Abbildung D.11: Gemeinden der KKW-Regionen Biblis, Obrigheim, Neckarwestheim und Philippsburg, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

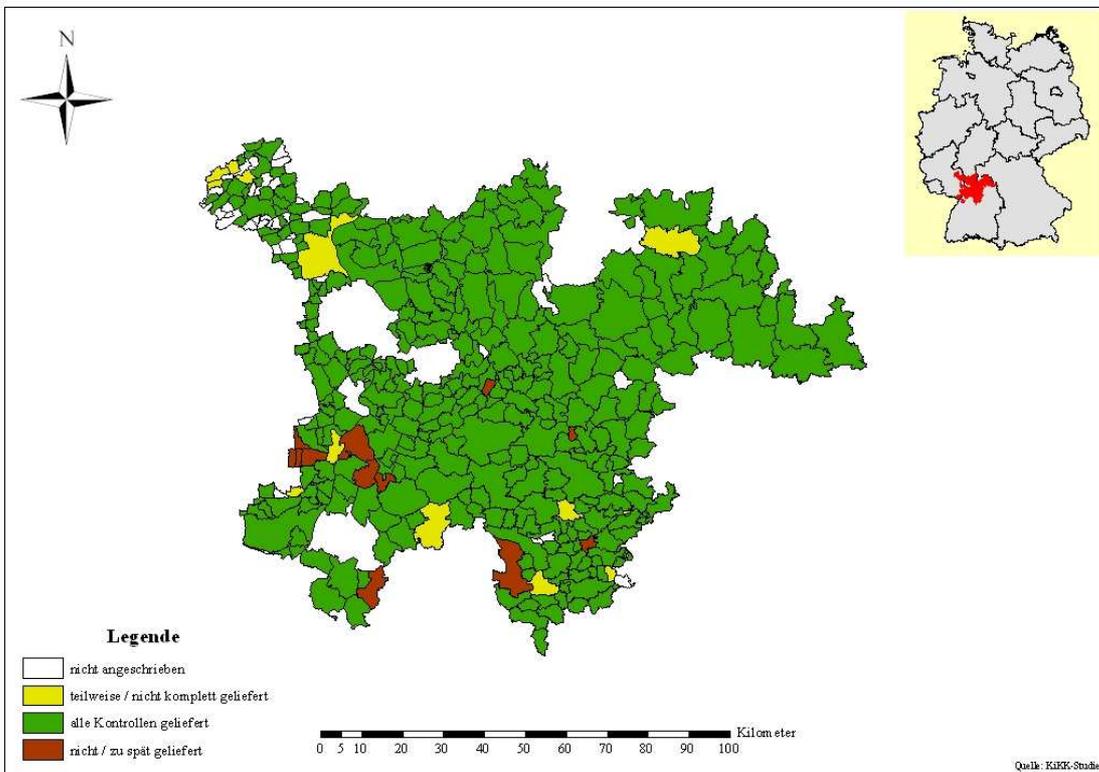


Abbildung D.12: Gemeinden der KKW-Region Isar, aus denen Fälle stammen

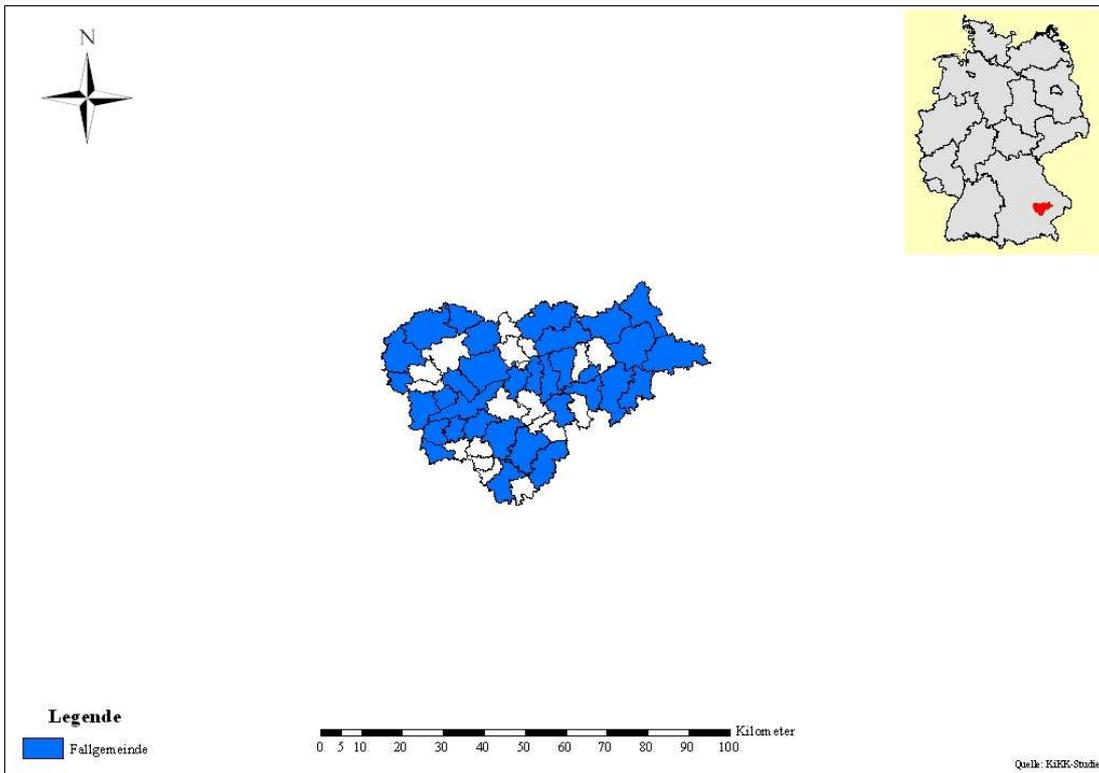


Abbildung D.13: Gemeinden der KKW-Region Isar, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

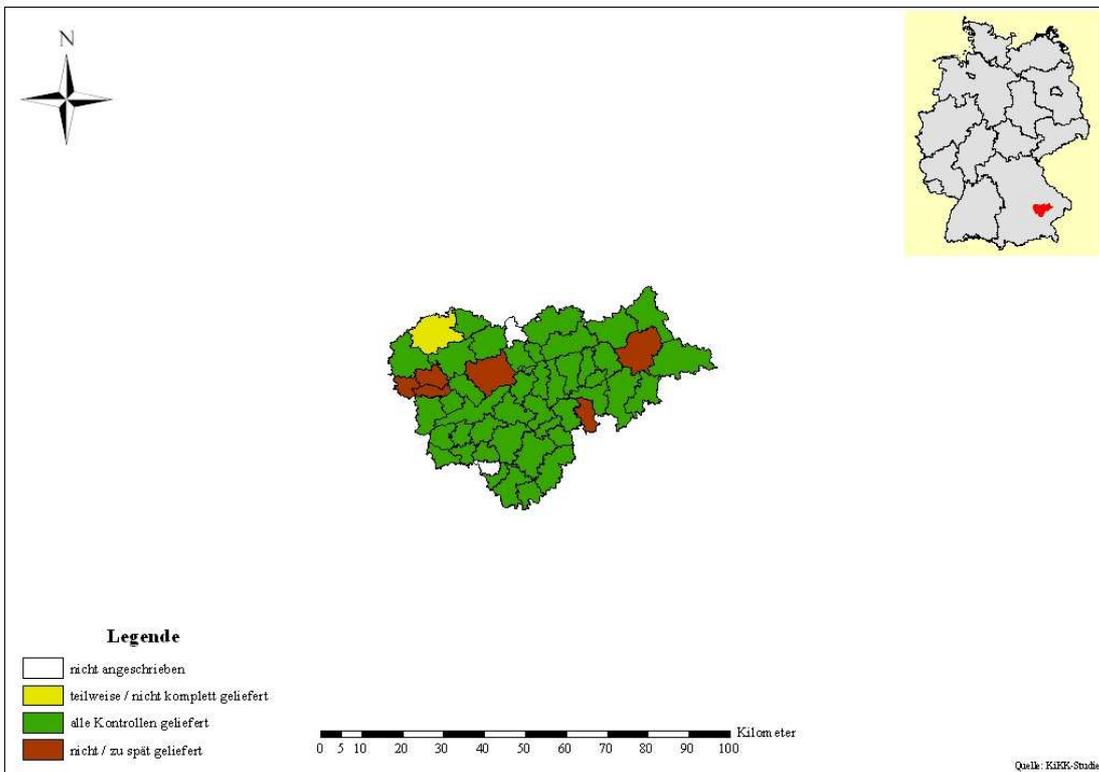


Abbildung D.14: Gemeinden der KKW-Region Gundremmingen, aus denen Fälle stammen

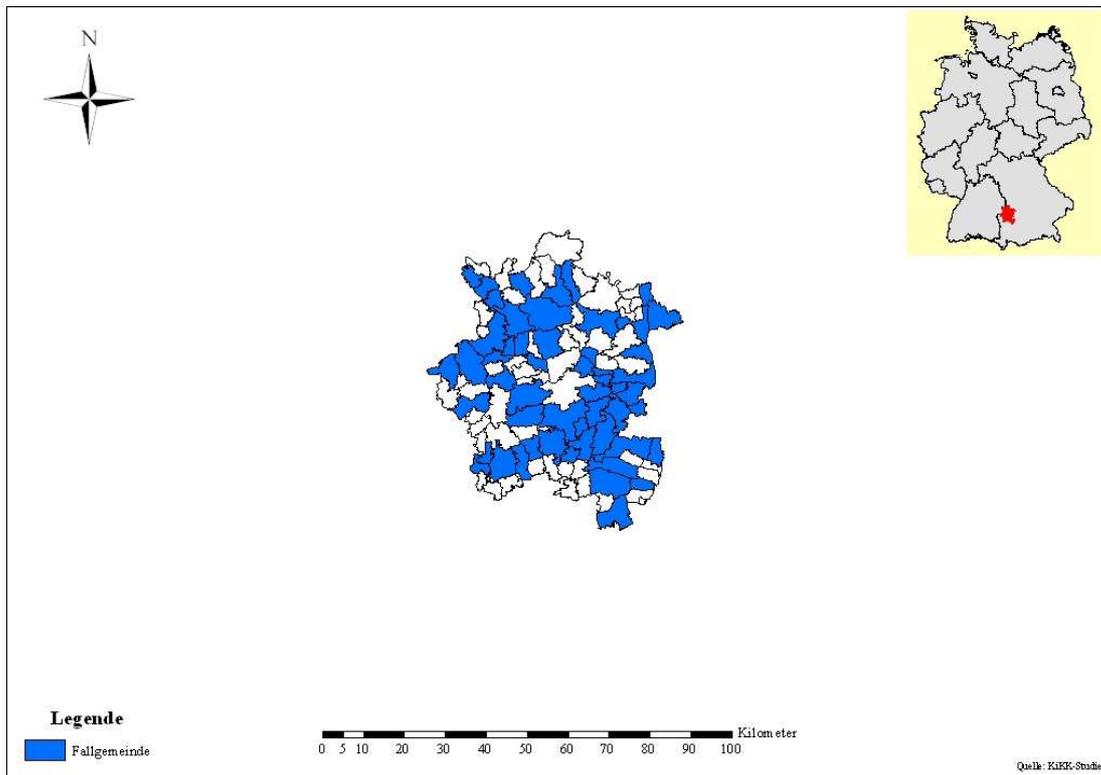
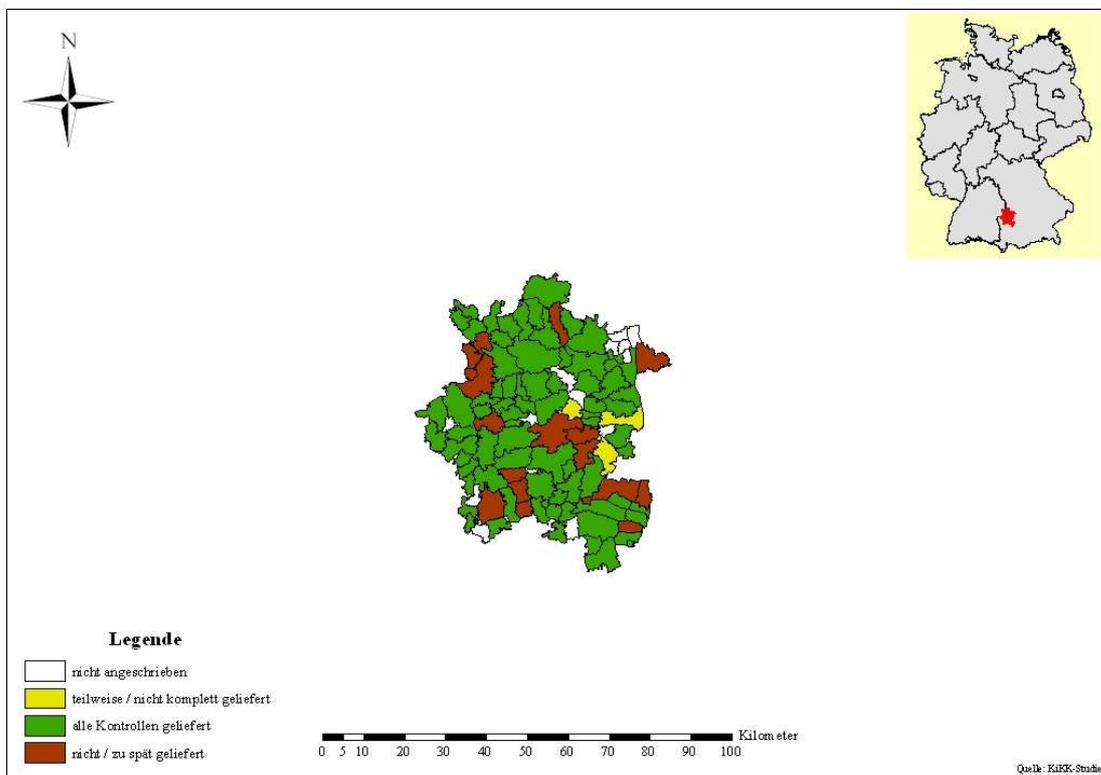
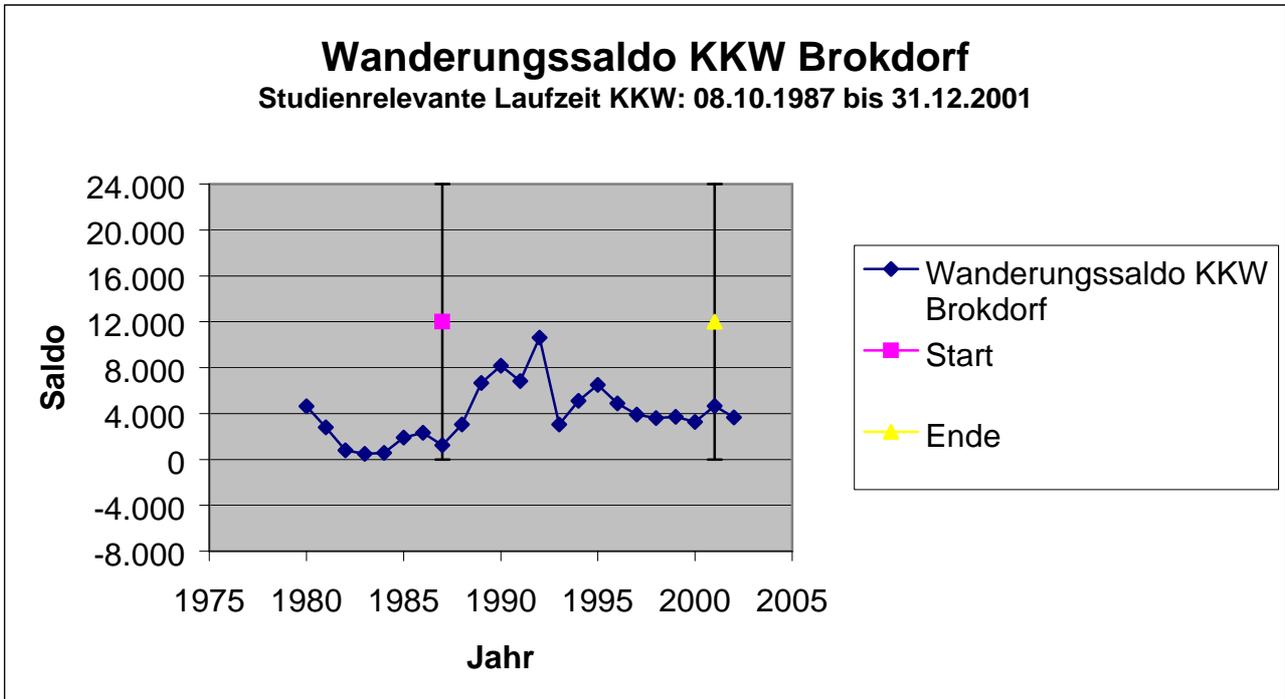


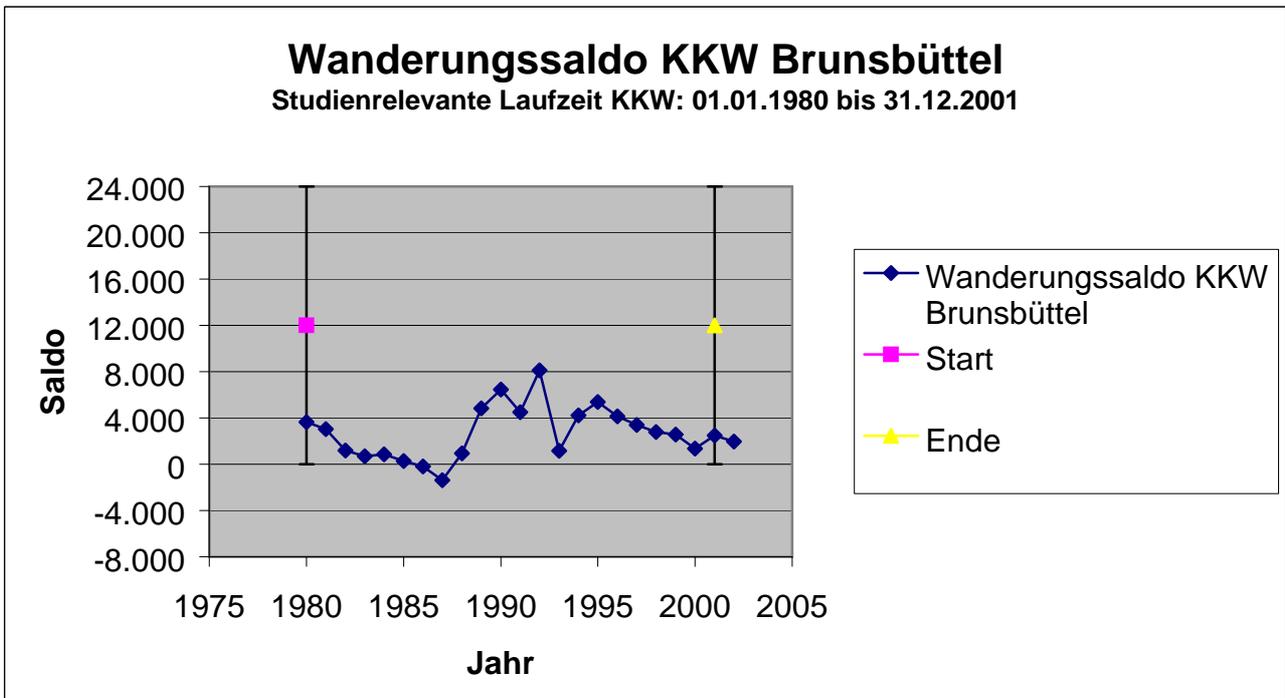
Abbildung D.15: Gemeinden der KKW-Region Gundremmingen, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden



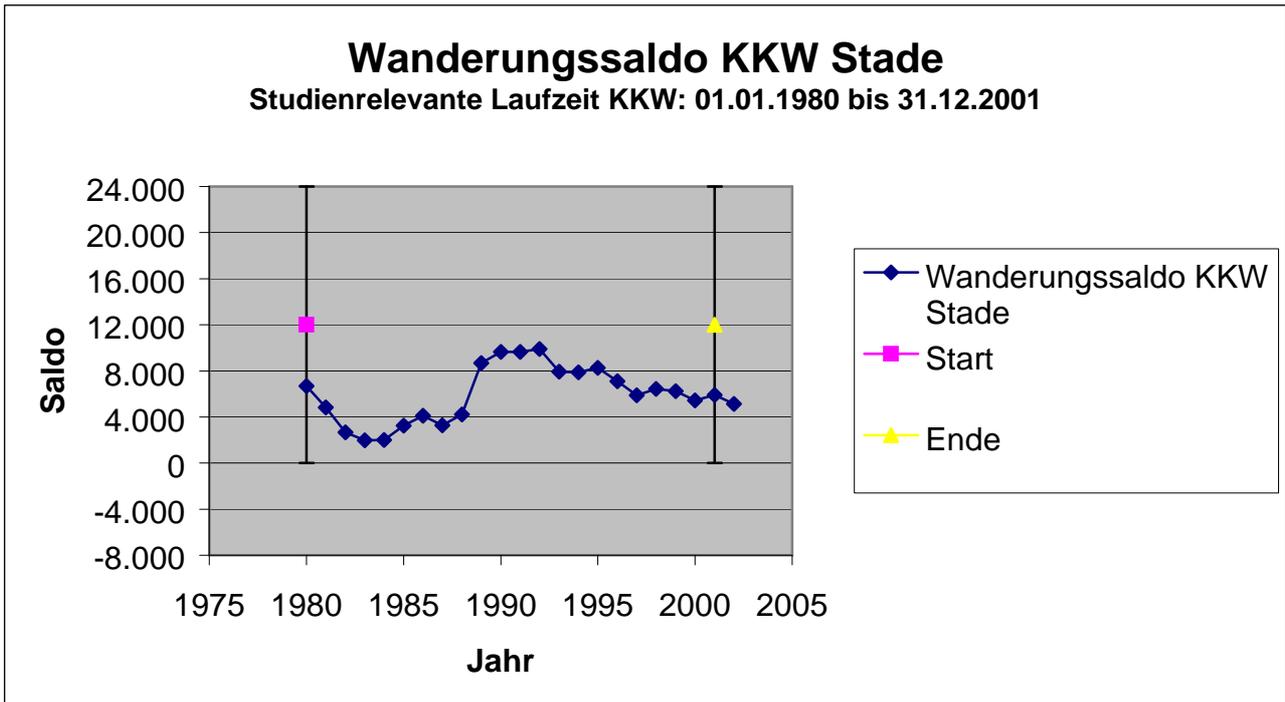
E Wanderungsbewegungen in den KKW-Regionen



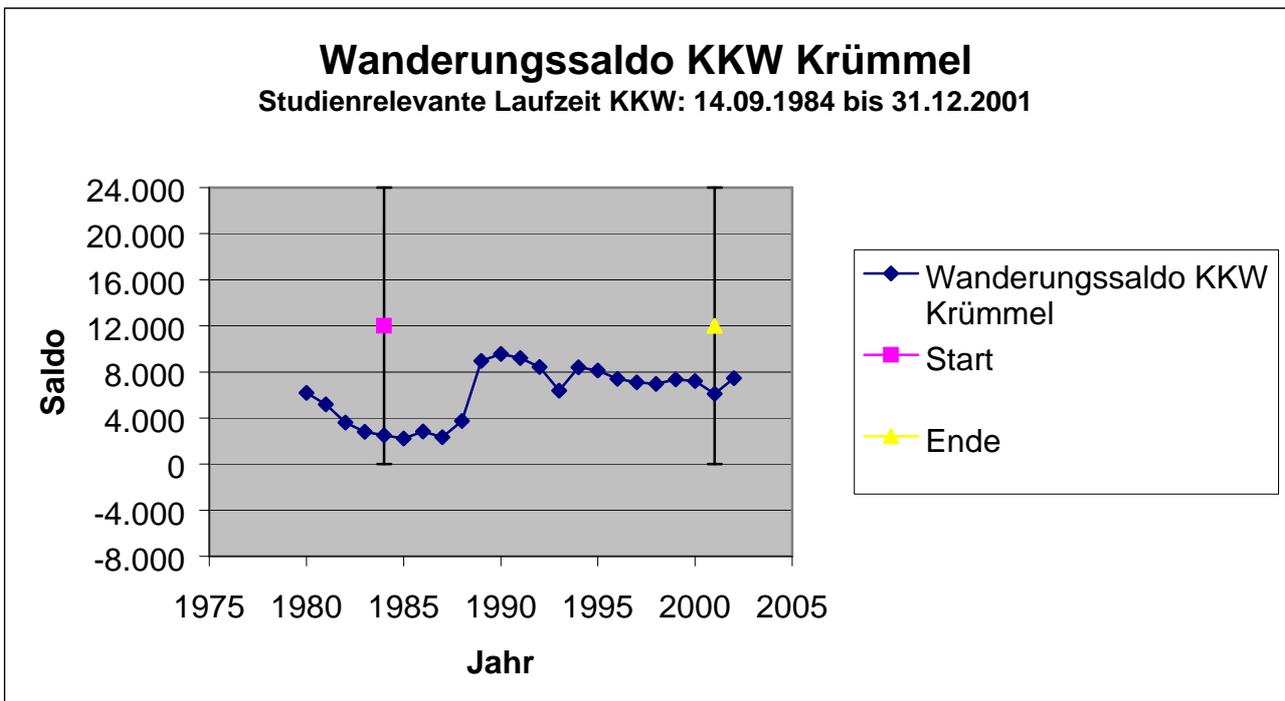
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Steinburg, Stade, Pinneberg)



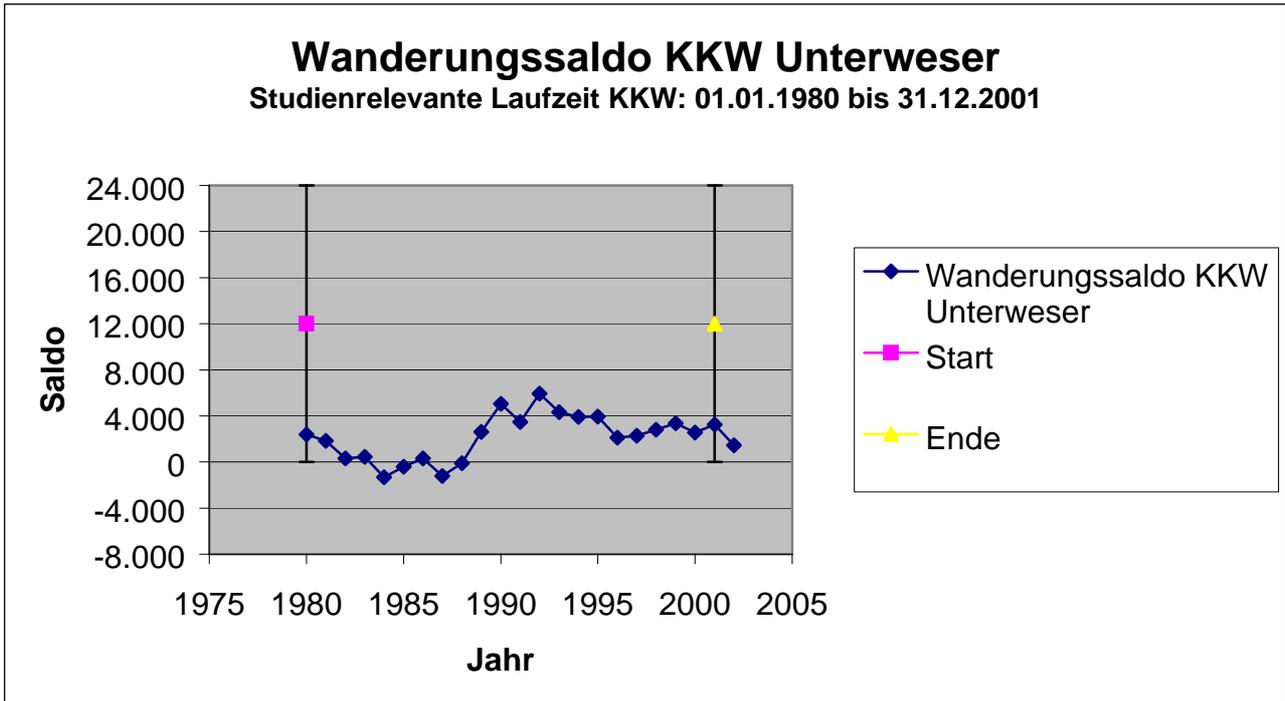
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Dithmarschen, Stade, Steinburg)



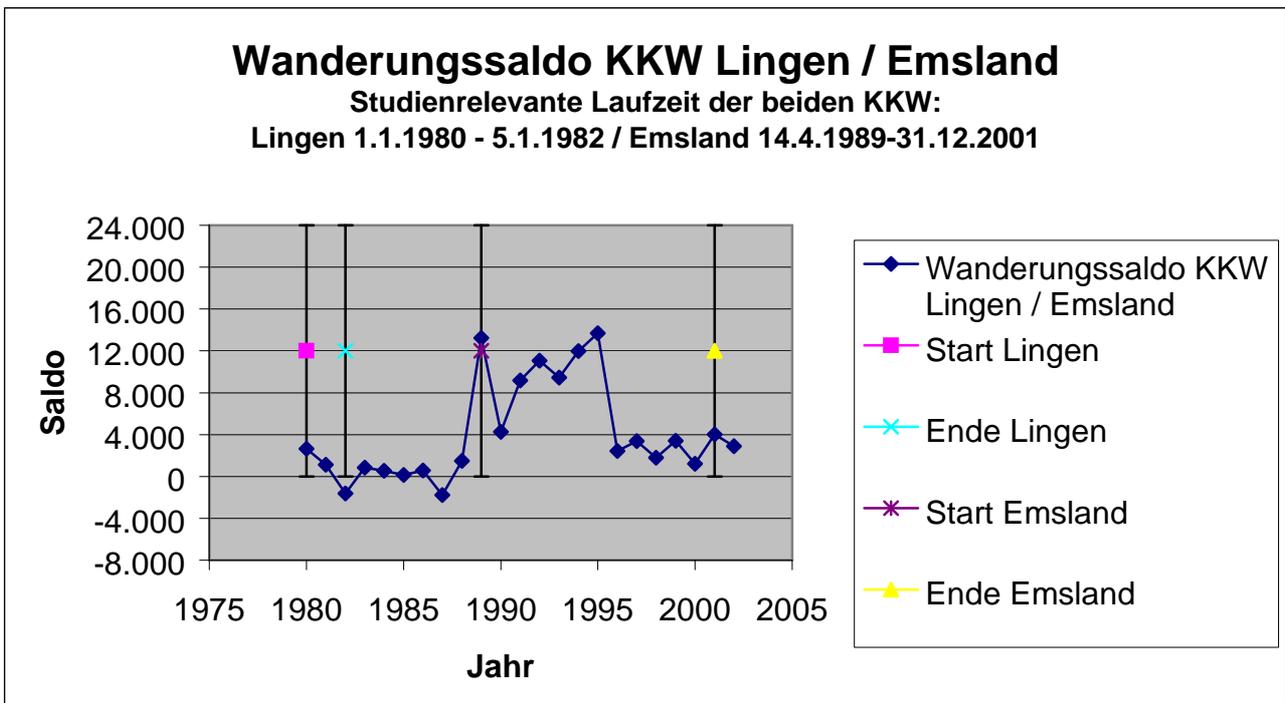
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Stade, Pinneberg, Harburg)



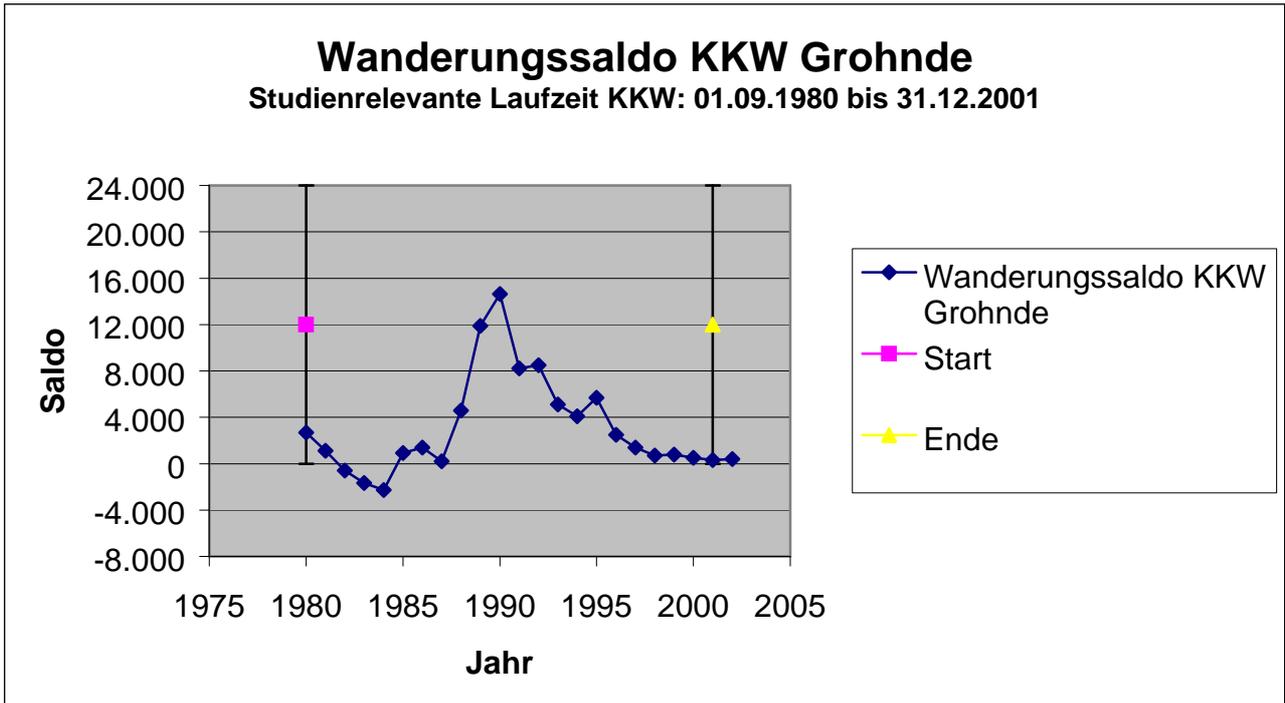
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Herzogtum Lauenburg, Harburg, Lüneburg)



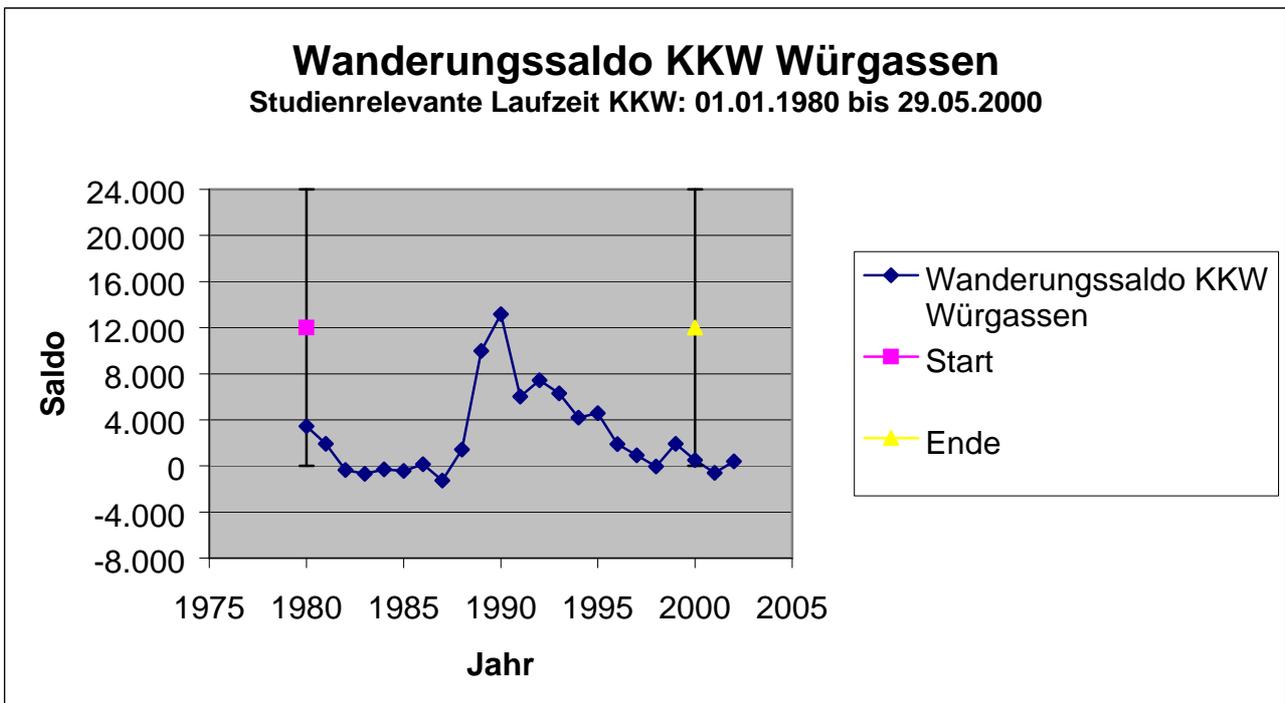
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Wesermarsch, Cuxhaven, Osterholz)



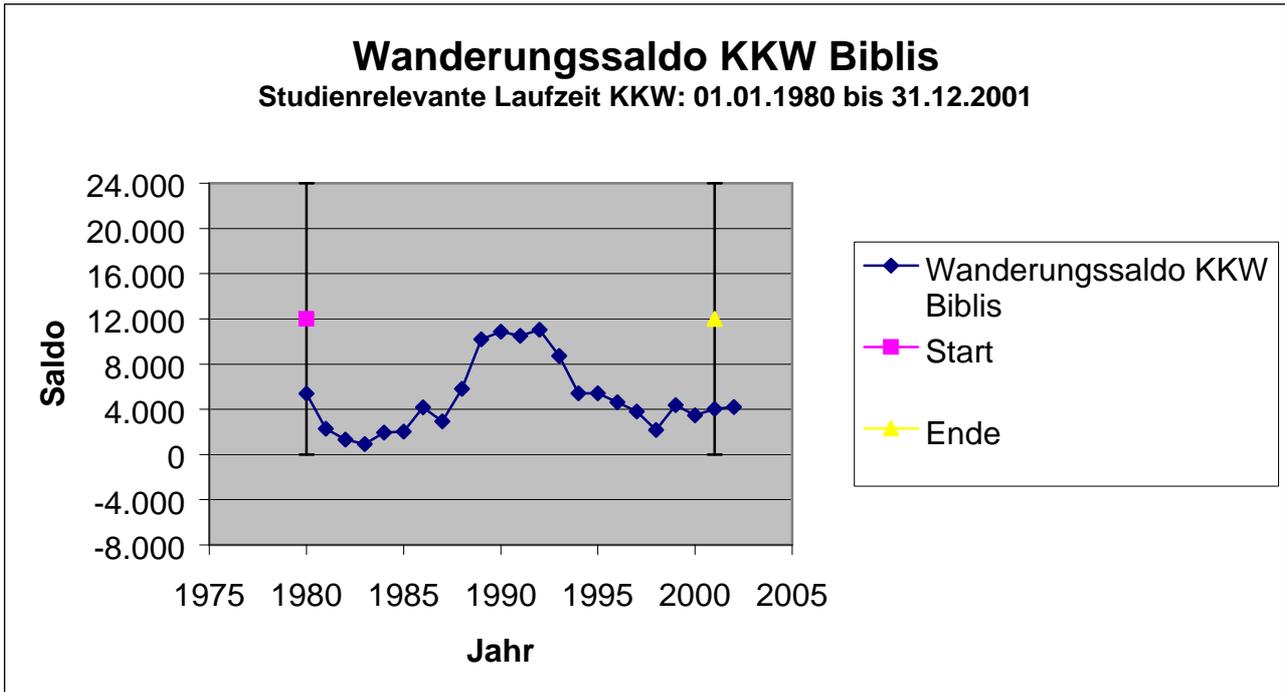
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Emsland, Grafschaft Bentheim, Osnabrück)



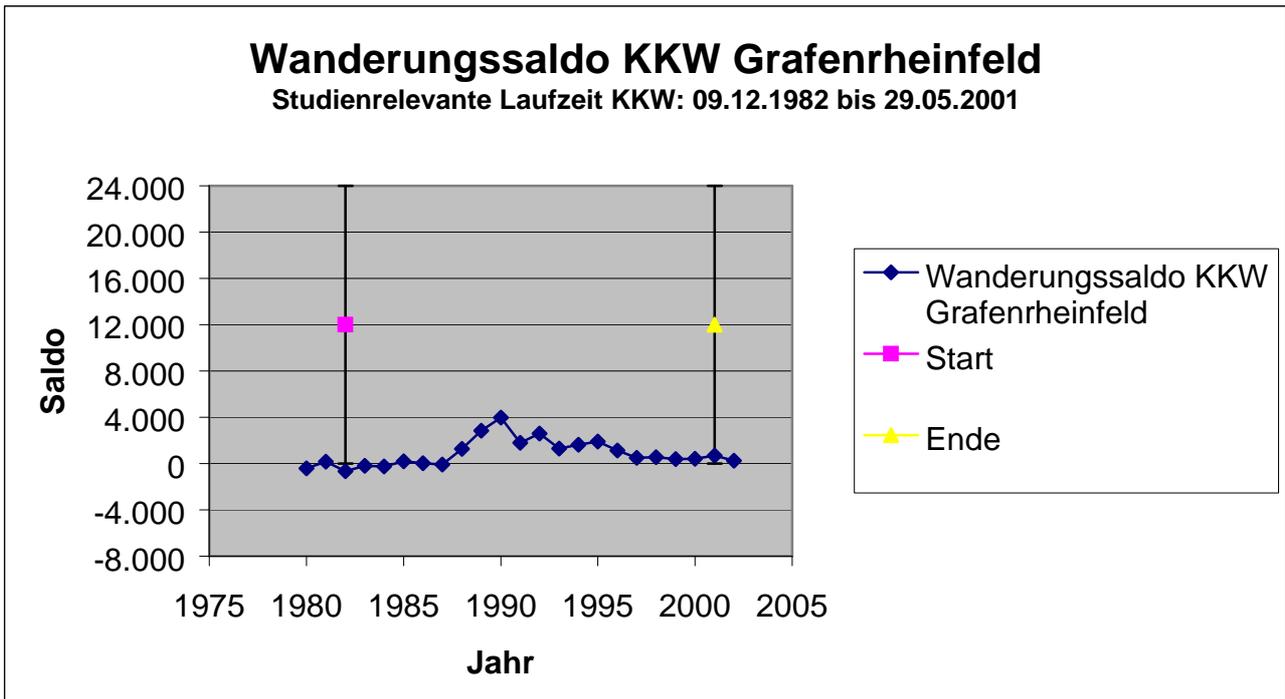
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Hameln-Pyrmont, Lippe, Holzminden)



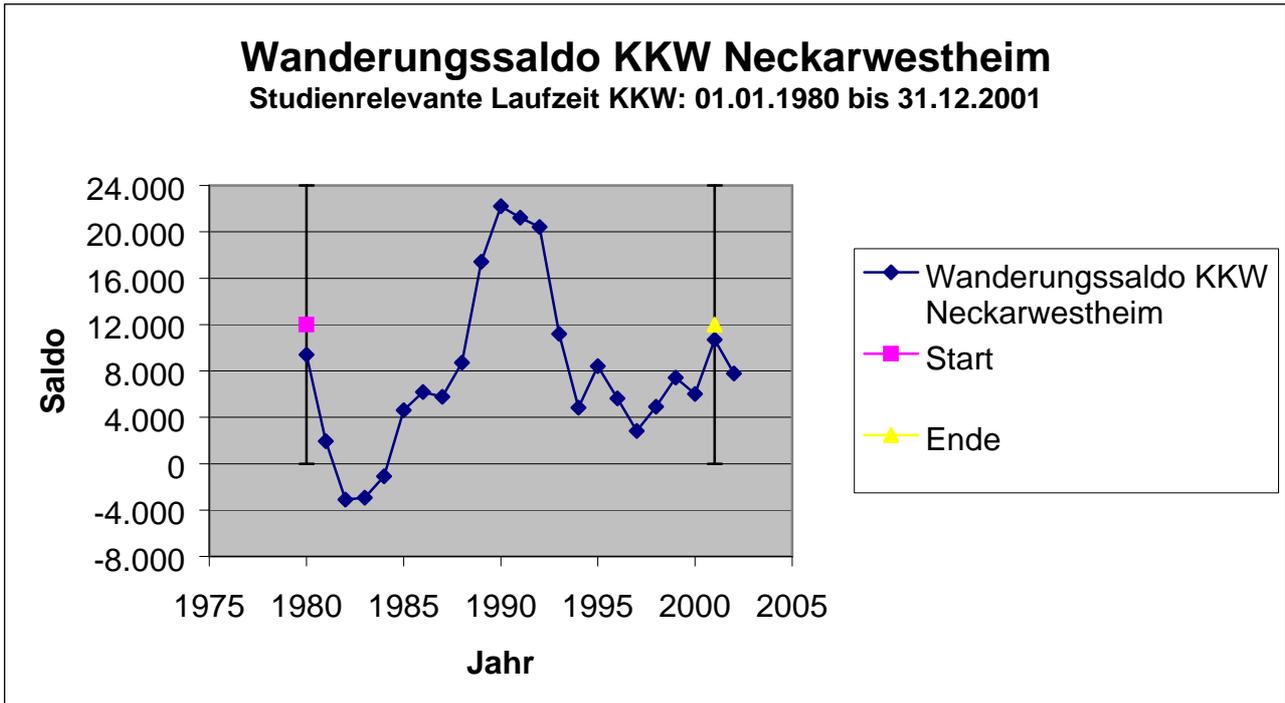
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Höxter, Holzminden, Northheim, Kassel)



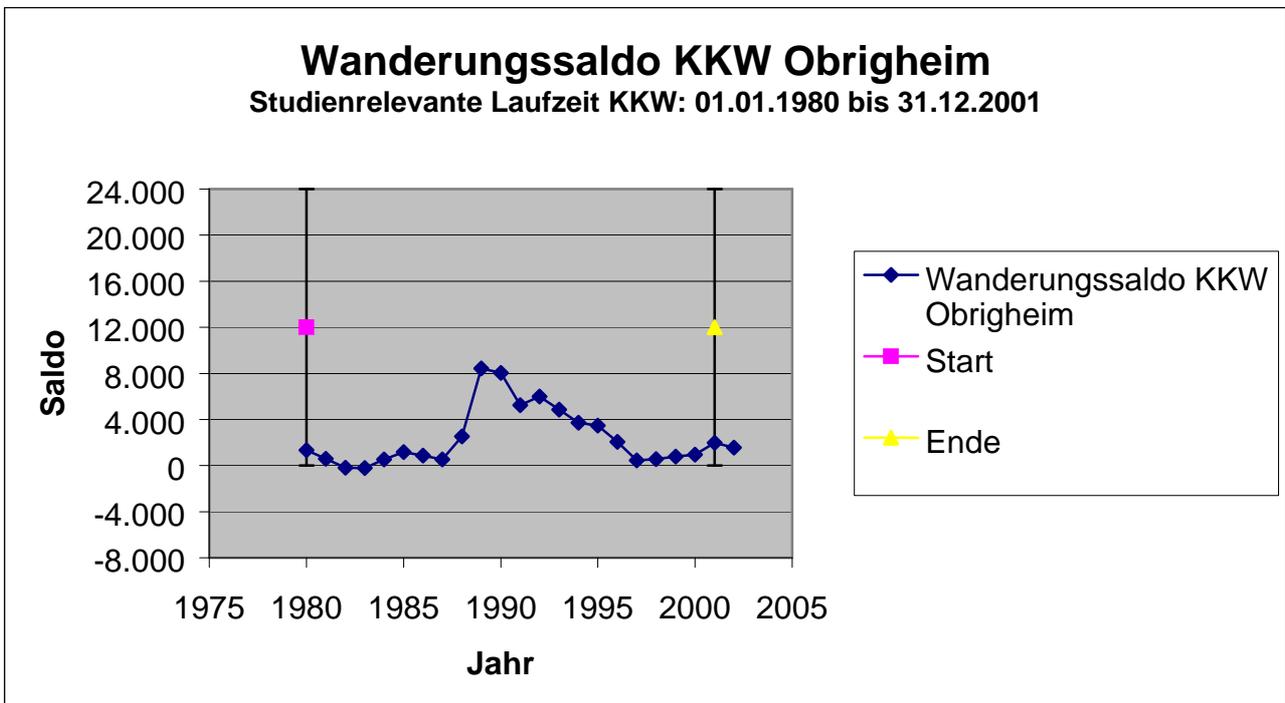
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Bergstraße, Stadt Worms, Odenwaldkreis, Alzey-Worms, Ludwigshafen)



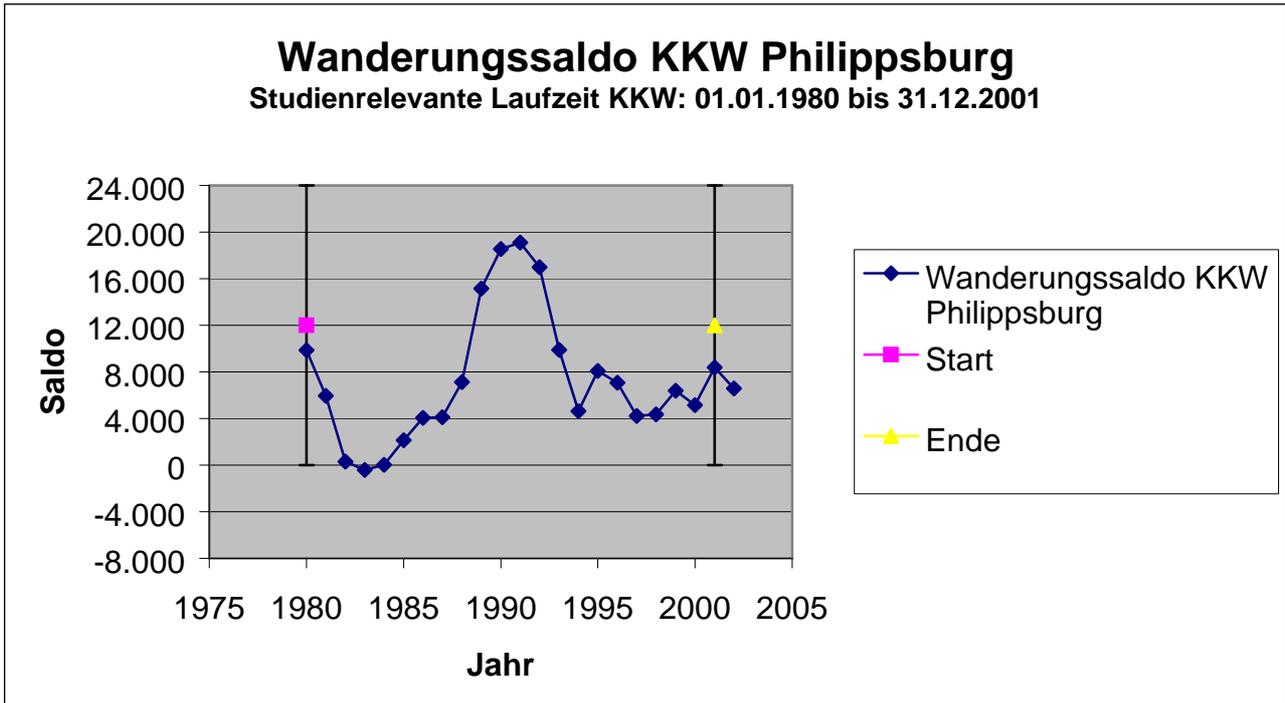
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Schweinfurt, Stadt Schweinfurt, Hassberge)



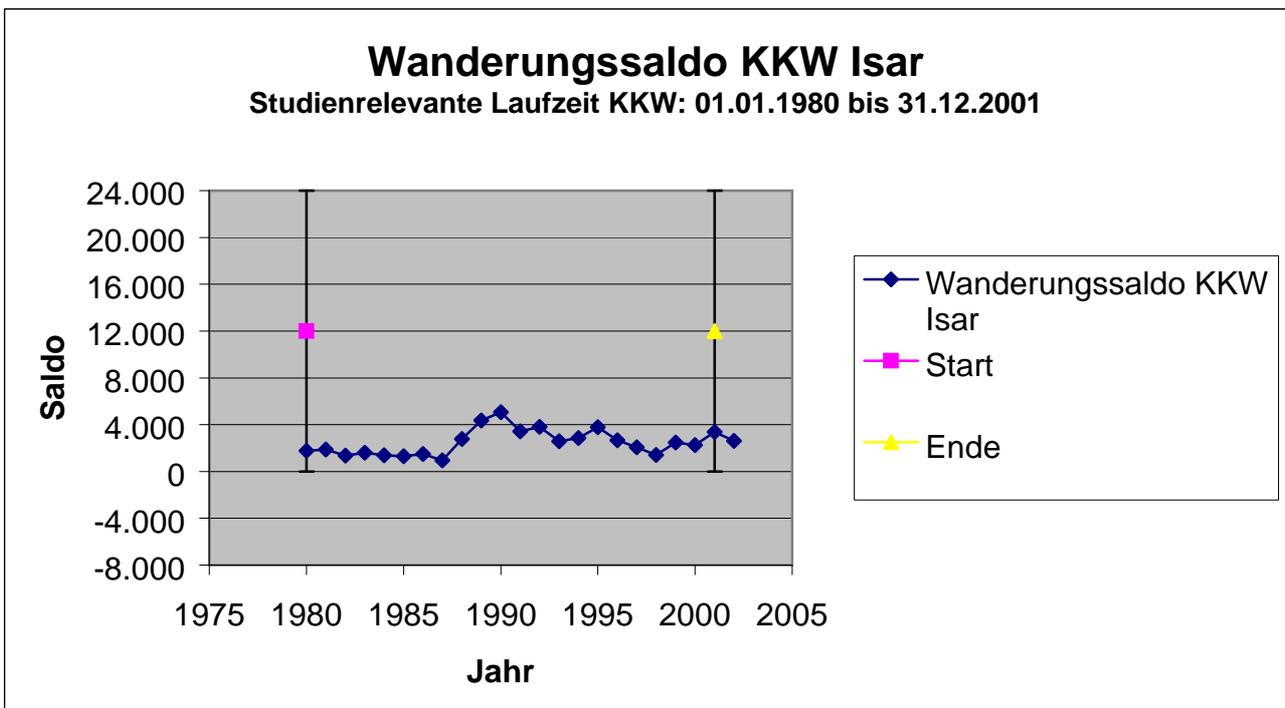
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Heilbronn, Karlsruhe, Stadt Heilbronn, Ludwigsburg)



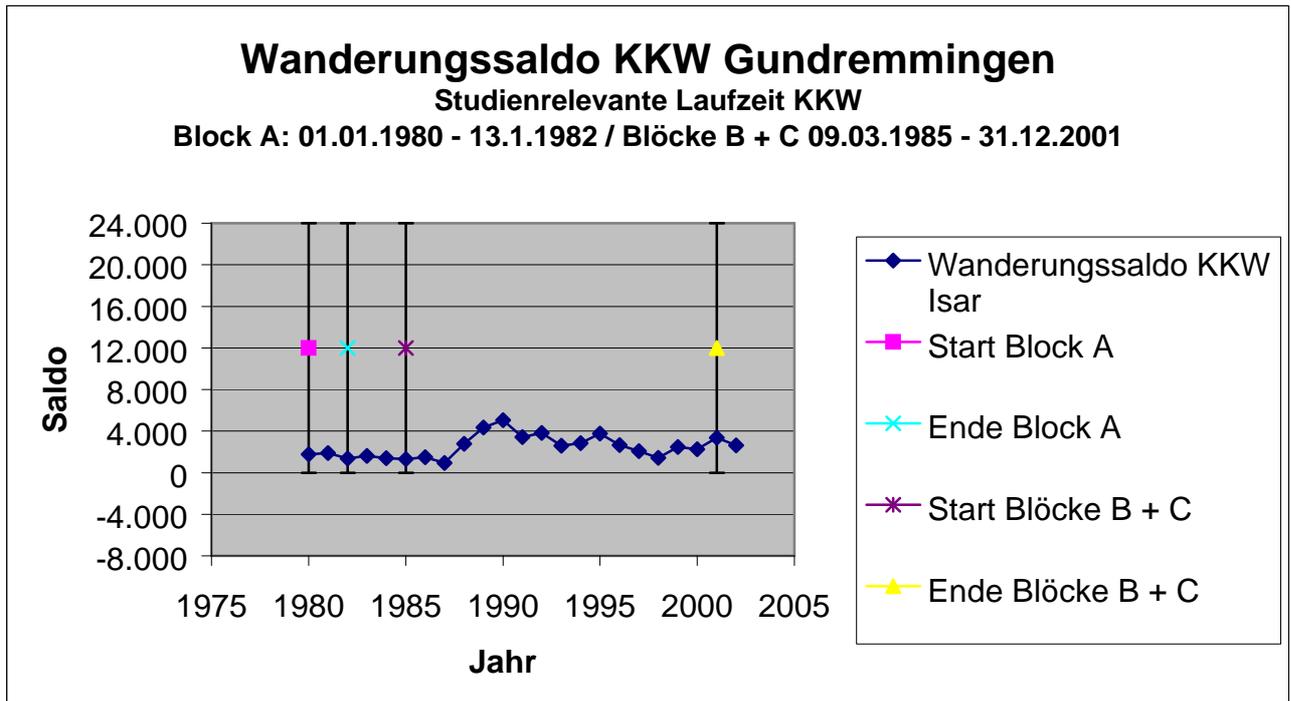
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Neckar-Odenwald-Kreis, Odenwaldkreis, Main-Tauber-Kreis)



Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Karlsruhe, Germersheim, Rhein-Neckar-Kreis, Ludwigshafen)



Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Landshut, Stadt Landshut, Dingolfing-Landau)



Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Dillingen, Günzburg, Augsburg)