

ORIGINALARBEIT

Leukämien bei unter 5-jährigen Kindern in der Umgebung deutscher Kernkraftwerke

Peter Kaatsch, Claudia Spix, Irene Jung, Maria Blettner

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die Ursachen für Leukämien sind weitgehend unklar. Diskutiert wird, ob in der Nähe von Kernkraftwerken erhöhte Leukämieraten auftreten. Das Deutsche Kinderkrebsregister hat eine epidemiologische Fallkontrollstudie zu Kinderkrebs und Kernkraftwerken veröffentlicht.

Methode: Basierend auf dem Wohnabstand zum Kernkraftwerk wurde untersucht, ob unter 5-jährige an Krebs erkrankte Kinder durchschnittlich näher an Kernkraftwerken wohnten als zufällig ausgewählte Kontrollkinder. Odds Ratios (OR) für Abstandskategorien und Standardisierte Inzidenzverhältnisse (SIR) wurden ermittelt.

Ergebnisse: Ein Zusammenhang zwischen Wohnungsnähe zum Kernkraftwerk und dem Leukämieerkrankungs-Risiko wurde beobachtet (593 Leukämieerkrankungen, 1766 Kontrollkinder). Innerhalb der 5-km-Zone zeigt sich für Leukämien bei unter 5-Jährigen mit 2,19 ein statistisch signifikant erhöhtes OR gegenüber der Restregion. Es ergibt sich eine Übereinstimmung der gesamten Studienregion mit der bundesweiten Erkrankungsrate (SIR = 0,99; 95%-Konfidenzintervall: 0,92–1,07).

Diskussion: Aufgrund vorliegender Informationen zu Strahlenemissionen deutscher Leistungsreaktoren erscheint ein direkter Zusammenhang mit der Strahlung unplausibel. Viele eventuell miteinander kombinierte Faktoren sind als Krankheitsursache denkbar und treten möglicherweise in der Umgebung deutscher Kernkraftwerke gehäuft auf.

Dtsch Arztebl 2008; 105(42): 725–32
DOI: 10.3238/arztebl.2008.0725

Schlüsselwörter: Kindergesundheit, Leukämie, Atomkraftwerk, Epidemiologie, Krebsregister

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 1 800 Kinder unter fünfzehn Jahren an einer malignen Erkrankung, davon 600 an einer Leukämie (1). Die Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters zeigen für diese Altersgruppe, dass die akute lymphatische Leukämie (ALL) den größten Anteil (79,1 %) darstellt, gefolgt von der akuten myeloischen Leukämie (AML) (14,0 %) (1). Chronische Leukämien treten im Kindesalter deutlich seltener auf als bei Erwachsenen. Der Altersmedian liegt bei fünf Jahren. Die Inzidenz für die akute lymphatische Leukämie liegt in Deutschland bei 4,1/100 000, für die akute myeloische Leukämie bei 0,7/100 000. Europäische Daten zeigen, dass in den letzten Jahren ein statistisch signifikanter Inzidenzanstieg für Leukämien bei Kindern zu beobachten ist (1978–1997: pro Jahr durchschnittlich 0,6 %) (2). Auch die deutschen Daten bestätigen dies (3).

Die höhere Inzidenz an Kinderleukämie in den Industrieländern sowie wiederholte Beobachtungen zeitlich begrenzter, kleinräumiger regionaler Häufungen von Leukämieerkrankungen in ländlichen Gegenden haben zu der Hypothese geführt, dass infektiöse Erreger eine Rolle bei ihrer Entstehung spielen (4). Kinder mit einem im Säuglingsalter nur unzureichend modulierten Immunsystem scheinen ein höheres Leukämierisiko zu haben, wenn sie später vermehrt mit Infektionserregern in Kontakt kommen (5). Umwelteinflüsse standen lange im Verdacht, einen Großteil von Leukämien bei Kindern zu verursachen. Inzwischen hat sich aber gezeigt, dass der Anteil dadurch verursachter Fälle eher gering ist. Eine Übersicht über die möglichen Ursachen von Leukämien bei Kindern haben die Autoren im Jahr 2005 publiziert (6).

Trotz vieler und großer epidemiologischer Studien sind die Ursachen von Leukämien im Kindesalter auch heute noch weitgehend unklar. Ein allgemein akzeptierter Risikofaktor für Leukämien ist jedoch die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Weniger klar ist die Wirkung, die von einer niedrigen Strahlendosis ausgeht. Es wird daher auch häufig die Frage gestellt, ob in der Nähe von Kernkraftwerken das Leukämierisiko erhöht ist.

Allgemein stehen Leukämien, speziell bei Kindern, im Mittelpunkt der Diskussion um mögliche Folgen der Kerntechnik. Dies hängt damit zusammen, dass sich Leukämien vergleichsweise schnell nach Exposi-

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz: Dr. rer. physiol. Kaatsch, PD Dr. rer. nat. Spix, Jung, Prof. Dr. rer. nat. Blettner

KASTEN

Material und Methodik – Vertiefung

Zu jedem Fall wurden aus der gleichen Region drei Kontrollen mit gleichem Geschlecht und Alter im Erkrankungsjahr zufällig ausgewählt (insgesamt 4 735 Kontrollen, davon 1 766 für Kinder mit Leukämie). Für Fälle und Kontrollen wurden die Wohnadressen bei Diagnosestellung (beziehungsweise dem korrespondierenden Datum für Kontrollen) geocodiert und deren Abstand zum Abluftkamin des nächstgelegenen Kernkraftwerks ermittelt.

Betrachtet wurde der Abstand r zwischen der Wohnadresse und dem nächstgelegenen Kernkraftwerk. Nach United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) kann mit $1/r$ approximativ die Strahlenexposition als Funktion des Abstandes r von einer entsprechenden Punktquelle abgeschätzt werden (16). Deshalb ging $1/r$ als Variable in das Regressionsmodell ein, das in der Studie verwendet wurde. Odds Ratios (OR) und das 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden mittels bedingter logistischer Regressionsanalyse geschätzt. Liegt die untere Grenze des 95%-KI oberhalb des Wertes 1, wird das Ergebnis als „statistisch signifikant“ bezeichnet (Niveau 5 %).

Zusätzlich berechnet wurden standardisierte Inzidenzverhältnisse ($SIR = O/E$), also das Verhältnis der beobachteten Erkrankungsfälle (O) zu den erwarteten Erkrankungsfällen (E). In diesem einfachen, bei regionalbezogenen Auswertungen üblichen Ansatz, werden die Erkrankungsdaten auf Verwaltungsebene (zum Beispiel Gemeinde- oder Landkreisebene, das heißt nicht auf Individualebene) mit der bundesdurchschnittlichen Er-

krankungsrate verglichen. E berechnet sich aus der Zahl der Einwohner unter 5 Jahren in der untersuchten Region und der im gleichen Zeitraum in den Studienzeiträumen bundesweit beobachteten Erkrankungshäufigkeit. Das SIR wird jeweils mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. SIR werden präsentiert für die:

- gesamte KiKK-Studienregion (hierbei konnten – im Gegensatz zur KiKK-Studie – unter anderem auch einige Erkrankungsfälle mit einbezogen werden, für die Name und Adresse unbekannt sind) und
- alle 15 Landkreisgruppen, die den einzelnen Standorten zugeordnet wurden. Hierbei ist zu beachten, dass manche Studienlandkreise mehreren Kernkraftwerken (KKW) gleichzeitig zugeordnet und somit in mehrere SIR-Berechnungen eingegangen sind (zum Beispiel gehört der Landkreis Stade zu den KKW Brunsbüttel, Brokdorf und Stade).

Berücksichtigt wird jeweils der für jedes einzelne Kernkraftwerk definierte Studienzeitraum (grundsätzlich Diagnosejahr 1980 bis 2003, jedoch frühestens ein Jahr nach Inbetriebnahme und längstens fünf Jahre nach Außerbetriebnahme des jeweiligen Kernkraftwerkes).

Der siedlungsstrukturelle Gebietstyp der Gemeinden wurde vom Bundesamt für Bauwesen und Raumordnung (BBR) in 17 Kategorien zur Verfügung gestellt (Stand: 31. 12. 2001) und in drei Kategorien zusammengefasst: „urban“, „gemischt“, „ländlich“. Die Zuordnung gilt jeweils für eine Gemeinde, ein eingemeindeter Vorort einer Kleinstadt mit ländlichem Charakter wird dabei als „urban“ eingestuft.

tion gegenüber ionisierender Strahlung entwickeln und dass die Leukämie die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter ist.

Das Deutsche Kinderkrebsregister hat im Jahr 2007 Ergebnisse einer „Epidemiologischen Fallkontrollstudie zu Kinderkrebs und Kernkraftwerken (KiKK-Studie)“ veröffentlicht (7–9). Vorgängerstudien sind in den Jahren 1992 (10, 11) und 1998/1999 (12, 13) abgeschlossen und publiziert worden. Die Fragestellung war, ob Kinder mit Krebserkrankung durchschnittlich näher an den Kernkraftwerken wohnten als zufällig ausgewählte nicht erkrankte Kontrollkinder. Konkret wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Abstand der Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk und dem Auftreten einer malignen Erkrankung existiert (statistisch als einseitige Fragestellung formuliert).

In der KiKK-Studie wurde wie in den vorangegangenen Studien beobachtet, dass das Leukämierisiko bei Kindern unter 5 Jahren im Umkreis von 5 km um Kernkraftwerke erhöht ist. Aufgrund der vorliegenden Informationen zu Strahlenemissionen deutscher Leistungsreaktoren im Normalbetrieb erscheint ein direkter Zusammenhang mit der Strahlung jedoch auf Basis des bisherigen Wissens über Strahlenwirkungen unplausibel.

Die Autoren berichten in diesem Beitrag über die Ergebnisse einer Reihe von über den ursprünglichen Auswertepan und den Abschlussbericht hinausgehen-

den Auswertungen (Tabellen 1, 2, 3) sowie über zusätzliche Auswertungen mit Daten nur auf Basis des Kinderkrebsregisters (Tabellen 4, 5).

Material und Methodik

Die Methodik der KiKK-Studie wird hier nur kurz dargestellt, da sie an anderen Stellen ausführlich beschrieben ist (Kasten) (7, 9). Es handelt sich bei der KiKK-Studie um eine Fallkontrollstudie. Um 16 Kernkraftwerke in Westdeutschland wurden insgesamt 41 Landkreise als Studienregion definiert (Grafik). Als Fälle definiert sind alle Kinder, bei denen zwischen 1980 und 2003 vor dem 5. Geburtstag eine maligne Erkrankung (definiert in 14) diagnostiziert wurde, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Studienregion lebten und an das Deutsche Kinderkrebsregister (15) gemeldet wurden. Dies sind insgesamt 1592 Kinder mit maligner Erkrankung, davon 593 mit Leukämie. Da mit Lingen und Emsland zwei Kernkraftwerke mit unterschiedlichem Betriebszeitraum am gleichen Standort errichtet wurden, umfasst die Studienregion 15 Standorte mit 16 Kernkraftwerken.

Ergebnisse

KiKK-Studie

Die KiKK-Studie zeigt, dass sich in Deutschland ein Zusammenhang beobachten lässt, zwischen der Nähe der Wohnung zu einem Kernkraftwerk und dem Risi-

ko eines Kindes, vor seinem fünften Geburtstag an Krebs zu erkranken. Dieser hier statistisch gesicherte Zusammenhang gilt nur für Leukämieerkrankungen, wohingegen für alle anderen vorher festgelegten Diagnosen (Hirntumoren, embryonale Tumoren) keine statistisch signifikanten Ergebnisse festgestellt wurden.

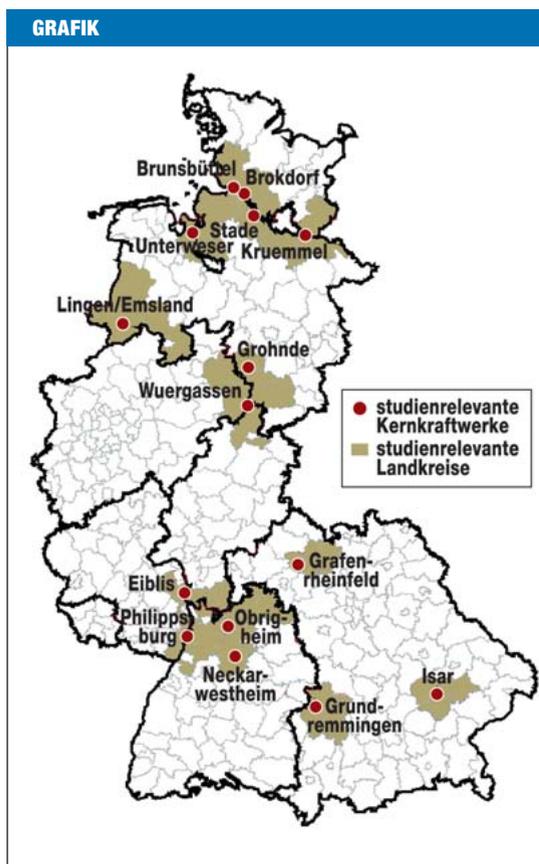
In *Tabelle 1* ist für die Leukämien und deren Subgruppen das Odds Ratio (OR) für die Kategorien bis 5 km und bis 10 km dargestellt. Es zeigt sich für die Leukämien ein zweifach erhöhtes Risiko innerhalb der 5-km-Zone im Vergleich zur restlichen Studienregion (OR = 2,19), für die 10-km-Zone ist das OR = 1,33. Für *Tabelle 2* wurde als Vergleich (Referenzkategorie) die Studienregion jenseits von 70 km Abstand vom nächstgelegenen Kernkraftwerk (KKW) gewählt. Hierbei ist für die 5-km-Zone ein erhöhtes, jedoch nicht statistisch signifikantes OR von 2,27 zu beobachten, wohingegen in allen anderen, weiter als 5 km entfernt gelegenen Regionen das OR zwischen 0,90 (50- bis 70-km-Zone) und 1,11 (30- bis 50-km-Zone) liegt, ohne dass ein Abstandstrend zu erkennen ist.

Zeitabhängige Odds Ratios und der Einfluss der „Krümmel-Region“

Die KiKK-Studie umfasst den Erkrankungszeitraum von 1980 bis 2003. Für den Zeitraum (1980–1990) wurde die erste Kernkraftwerkstudie durchgeführt, für den darauf folgenden Zeitraum (1991–1995) erfolgte die zweite Studie. In der jetzt aktuellen dritten Studie wurde lediglich der Zeitraum 1996 bis 2003 neu hinzugenommen, somit ist nur ein Teil der Daten „neu“.

Tabelle 3 zeigt die Odds Ratios für diese drei aufeinander folgenden Zeiträume für die 5-km-Zone um die Kernkraftwerke (Leukämien: OR = 3,00 für den Zeitraum 1980–1990, OR = 2,10 für 1991–1995 [jeweils statistisch signifikant] und OR = 1,78 für 1996–2003).

Um das schleswig-holsteinische Kernkraftwerk Krümmel sind seit 1990 deutlich mehr Kinder an einer Leukämie erkrankt als erwartet, ohne dass trotz intensiver Untersuchungen dafür eine Ursache gefunden werden konnte: Von 1990 bis 2006 sind 16 Erkrankungsfälle bei Kindern (unter 15 Jahren) in der Gemeinde Geesthacht und der Samtgemeinde Elbmarsch bekannt, bis 2003 (KiKK-Studienende) waren es insgesamt 14 Leukämie-Erkrankungen. 8 davon sind vor ihrem 5. Geburtstag in der 5-km-Zone erkrankt und damit in die KiKK-Studie eingegangen (*Tabelle 3*). Aus der gesamten Studienregion um das KKW Krümmel (Landkreise Herzogtum Lauenburg, Harburg und Lüneburg) sind insgesamt 30 unter 5-Jährige in die KiKK-Studie aufgenommen worden („Krümmel-Fälle“). Unter Weglassung dieser 30 Fälle ändert sich das Ergebnis für die dichotome Analyse mit der Grenze bei 5 km nur wenig (*Tabelle 3*): 1980–2003 für alle 16 Kernkraftwerke zusammen: OR = 2,19; ohne Krümmel: OR = 1,96.



Studienregion der KiKK-Studie (markierte Landkreise) mit Kennzeichnung der einbezogenen Kernkraftwerke

Standardisierte Inzidenzverhältnisse für die gesamte Studienregion und einzelne KKW-Regionen

Tabelle 4 zeigt die SIR für die gesamte Studienregion sowie für die den 15 KKW-Standorten zugeordneten Teile. Weder für die gesamte Studienregion noch für die einzelnen KKW-Regionen wird eine statistisch signifikante Abweichung vom Bundesdurchschnitt beobachtet. Für alle 41 Landkreise gemeinsam (Gesamt-Studienregion) ergibt sich ein SIR von 0,99 (KI: 0,92–1,07). Für die 15, den einzelnen Standorten zugeordneten Gruppen von Landkreisen variieren die SIR zwischen 0,85 und 1,21.

In *Tabelle 5* sind SIR in Abhängigkeit vom Abstand des jeweiligen Ortsmittelpunktes jeder einzelnen Gemeinde zum nächstgelegenen KKW dargestellt. Für die 5-km-Zone ergibt sich ein SIR von 1,41. Das 95%-KI umfasst den Wert 1, sodass dieses SIR nicht statistisch signifikant erhöht ist. Die SIR für Gemeinden, deren Ortsmittelpunkte weiter als 5 km vom nächstgelegenen KKW entfernt sind (5–10, 10–30, 30–50, 50–70, über 70 km), sind statistisch unauffällig; sie liegen zwischen 0,85 und 1,00.

Betrachtet man die Gemeinden mit Ortsmittelpunkt innerhalb der 5-km-Zone nach Gebietstyp getrennt, so betragen die SIR für den ländlichen Gebietstyp 1,81 (KI: 0,73–3,72, basierend auf 7 Erkrankungsfällen), für den gemischten Gebietstyp 1,18 (KI: 0,69–1,90, 17 Fälle) und für den urbanen Gebietstyp 1,71 (KI: 0,82–3,14, 10 Fälle). Keiner dieser SIR ist statistisch

TABELLE 1

Geschätzte Odds Ratios mit unterer Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) nach jeweils zwei Abstandskategorien für alle Leukämien und diagnostischen Subgruppen*¹

	Odds Ratio	95%-KI: untere Grenze	Fälle in der 5-km-Zone (n)
Alle Leukämien			
≤ 5 km zu > 5-km-Zone	2,19* ²	1,51	37
≤ 10 km zu > 10-km-Zone	1,33* ²	1,06	95
Akute lymphatische Leukämien			
≤ 5 km zu > 5-km-Zone	1,98* ²	1,33	30
≤ 10 km zu > 10-km-Zone	1,34* ²	1,05	84
Akute myeloische Leukämien			
≤ 5 km zu > 5-km-Zone	3,88* ²	1,47	7
≤ 10 km zu > 10-km-Zone	1,30	0,66	10

*¹Alter unter 5 Jahre; nach (8)
²signifikant zum Niveau einseitig 5 %

TABELLE 2

Geschätzte Odds Ratios (OR) mit unterer Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) und Zahl der Fälle und Kontrollen nach Abstandszonen zum nächstgelegenen Kernkraftwerk*¹

Zone	OR kategorisiert	95%-KI: untere Grenze	Fälle n	Kontrollen n
unter 5 km	2,27	0,80	37	54
5 bis unter 10 km	1,09	0,40	58	173
10 bis unter 30 km	1,01	0,38	332	1 048
30 bis unter 50 km	1,11	0,41	135	387
50 bis unter 70 km	0,90	0,32	27	92
ab 70 km* ²	1,00	–	4	12

*¹Leukämien im Alter der Kinder unter 5 Jahren, nach (8); *²Referenzkategorie

signifikant erhöht, ein Trend ist nicht vorhanden (Daten nicht gezeigt).

Die Auswertung der Fallkontrollstudie zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko für Fälle aus dem ländlichen Raum. Jedoch ändert sich der Schätzer für das OR der 5-km-Zone nach Adjustierung für diese Variablen fast nicht (2,21 gegenüber 2,19). Somit kann der beobachtete Effekt nicht dadurch erklärt werden, dass KKW-Standorte bevorzugt in ländlichen Regionen angesiedelt sind.

Diskussion

Die Stärke der KiKK-Studie liegt darin, alle Kernkraftwerksregionen in Deutschland gemeinsam zu betrachten und damit Aussagen zu ermöglichen, die auf der maximal verfügbaren Zahl relevanter Erkrankungsfälle beruhen. Es ist zu bemerken, dass trotz des Poolens aller Daten nur 37 Leukämierkrankungen bei unter 5-jährigen Kindern innerhalb der 24 Studienjah-

re in den 5-km-Zonen um die 16 deutschen Kernkraftwerke in die Auswertung eingehen (von insgesamt 5 893 Leukämieerkrankungen). Eine getrennte Auswertung für jedes einzelne Kernkraftwerk ist daher mit der gewählten Studienmethodik nicht mehr aussagefähig.

Die KiKK-Studie wurde mehrfach als „derzeit weltweit die methodisch aufwändigste und umfassendste Untersuchung“ bezeichnet (zum Beispiel Presseerklärung des Bundesamtes für Strahlenschutz vom 10. Dezember 2007). Diese Aussage sollte nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch die vorliegende Studie, wie fast alle empirischen, nicht experimentellen Studien potenzielle Verzerrungen und Limitationen aufweist, die klar zu benennen sind und bei der Bewertung berücksichtigt werden müssen. Einige sind bereits in der Arbeit von Schulze-Rath et al. dargestellt (17). Mit der neuen Fallkontrollstudie wurde im Vergleich zu den früheren Inzidenzstudien eine andere Methode gewählt, die andere Nachteile hat. Einige wichtige Limitationen der KiKK-Studie werden im Folgenden genannt.

Es muss berücksichtigt werden, dass die Daten der aktuellen Studie nicht unabhängig von den Daten der beiden vorangegangenen Studien des DKKR sind und keine unabhängige Bestätigung von früheren Ergebnissen der Studien in Deutschland darstellt. Eine erhöhte Inzidenz in der Nahumgebung von Leistungsreaktoren führt sowohl zu einem erhöhten SIR für Gemeinden im Nahbereich (Ansatz der ersten beiden Inzidenzstudien und der Neuauswertung in *Tabelle 5*) als auch zu einem erhöhten OR im Fall-Kontroll-Design. So entspricht das in *Tabelle 3* für 1980 bis 1990 angegebene OR von 3,00 dem nahezu identischen relativen Risiko aus der ersten KKW-Studie (RR = 3,01) (8). Die Einschränkung der Studie auf die unter 5-Jährigen und die Festlegung der vorab definierten Nebenfragestellungen bezüglich der 5-km-Zone und der Untergruppe der Leukämien basierten auf den entsprechenden Ergebnissen der ersten KKW-Studie (10, 11). Die in *Tabelle 3* dargestellten OR zeigen für den Zeitraum nach 1980 bis 1990 eine schwach abnehmende Tendenz für die beiden Folgeperioden, zu denen die Region um das KKW Krümmel einen wesentlichen Beitrag liefert.

Bei Fallkontrollstudien kann das Non-response-Problem zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. So waren die Autoren für die Kontrollrekrutierung in der aktuellen Studie auf die Mitarbeit der Gemeinden angewiesen. Nicht alle Gemeinden haben kooperiert, die Kooperationsbereitschaft variierte in Abhängigkeit von der Entfernung zum Kernkraftwerk. Die Folgen dieser unvollständigen und teilweise fehlerbehafteten Kontrollrekrutierung wurden, soweit mit den vorliegenden Daten möglich, in Sensitivitätsanalysen im Abschlussbericht ausführlich beschrieben (9). Diese Probleme bei der Kontrollrekrutierung könnten eine leichte Überschätzung des Effektes bewirkt haben.

Die Auswahl der Studiengebiete auf Basis relativ grober administrativer Grenzen (Landkreise) ergibt

TABELLE 3

OR mit unterer Grenze des einseitigen 95%-KI für Leukämien und Zuordnung zu „Krümmel-Erkrankungsfällen“ nach Zeiträumen*1

Zeitraum*1	< 5 Jahre				< 15 Jahre
	OR ³	OR ³ unter Weglassung der 30 der Krümmel-Region zugeordneten Fälle	KiKK-Studienpatienten aus der gesamten Krümmel-Region*4	KiKK-Studienpatienten aus der 5-km-Zone um Krümmel*5	Erkrankungsfälle, die das bekannte „Krümmel-Cluster“ bilden*5
1980–1990	3,00*2 (1,54)	2,78*2 (1,42)	9	1	4
1991–1995	2,10*2 (1,04)	1,79 (0,76)	9	4	5
1996–2003	1,78 (0,99)	1,52 (0,81)	12	3	5
1980–2003	2,19*2 (1,51)	1,96*2 (1,31)	30	8	14

*1analog zu den Studienzeiträumen der drei bisher am Deutschen Kinderkrebsregister durchgeführten Kernkraftwerksstudien

*2signifikant zum Niveau einseitig 5 %

*3 Wohnadresse innerhalb von 5 km gegenüber außerhalb von 5 km (in Klammern jeweils die untere Grenze des KI)

*4 „Krümmel-Fälle“ aus den „KiKK-Landkreisen“ Herzogtum Lauenburg, Harburg und Lüneburg

*5 aus der Gemeinde Geesthacht und der Samtgemeinde Elbmarsch KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio

keine optimale regionale Form der ein- und ausgeschlossenen Regionen. Zum Beispiel wurden kreisfreie Städte in mittlerer Entfernung aufgrund der Auswahlkriterien ausgespart. Landkreise mit unregelmäßiger Grenzziehung führten zum Einschluss sehr weit entfernt lebender und Ausschluss näher an einem Kernkraftwerk lebender Personen.

In keiner der drei KKW-Studien konnten Confounder berücksichtigt werden. In den Inzidenzstudien wurde lediglich der Gemeindetyp als potenzieller Einflussfaktor berücksichtigt. In der aktuellen Studie wurde nach Alter, Geschlecht, Jahr und KKW-Region individuell stratifiziert. In einer Zusatzauswertung wurde ebenfalls der Einfluss des Gemeindetyps überprüft. Andere potenzielle Confounder (zum Beispiel Sozialstatus) konnten in den früheren Studien grundsätzlich nicht und in der KiKK-Studie aus dem im Abschlussbericht (9) ausführlich beschriebenen Gründen ebenfalls nicht untersucht werden.

Zur Abstandsbestimmung wurden in beiden Studientypen (Inzidenzstudien, Fallkontrollstudie) nur die Wohnadresse zum Zeitpunkt der Diagnose genutzt, jedoch keine Informationen über die individuelle Wohnhistorie. Außerdem liegen keine Daten darüber vor, ob und wie lange sich die Kinder tatsächlich dort vor Erkrankungsbeginn aufgehalten haben (Wohnen bei Großeltern, Aufenthalt in Krippen, bei Tagesmüttern, im Kindergarten, im Urlaub etc.). Die erzielte Genauigkeit bei der individuellen Abstandsermittlung spiegelt somit möglicherweise im Hinblick auf eine „Exposition“ durch die KKW nur eine Pseudo-Genauigkeit wider.

Das Problem der Interpretation des Abstands als Maß für die Strahlenexposition haben die Studientypen aller drei Kernkraftwerksstudien gemeinsam. Es standen keine Daten zur Strahlenexposition zur Verfügung, insbesondere wurde keine natürliche Hintergrundexposition berücksichtigt. Die Variation der natürlichen Strahlenexposition in Deutschland ist um

ein Vielfaches höher als die Strahlenexposition um ein Kernkraftwerk bei Normalbetrieb.

Die Modellierung einer stetigen Abstandskurve hat statistische Vorteile gegenüber kategoriellen Modellen (18, 19). Andererseits birgt sie die Gefahr, dass eine Funktion angepasst wird, die den Verlauf der Daten nur in Teilen korrekt wiedergibt. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn die Verteilung der Probanden auf die Exposition eher ungleichmäßig ist. Weiterhin dürfen bestimmte Grundannahmen bei der Modellierung nicht außer Acht gelassen werden. Hier ist es besonders wichtig, dass die beobachteten Daten per Definition keinen „nicht-exponierten“ Probanden enthalten. Das heißt, die Kurve weist von vornherein jeder Person, gleichgültig wie weit entfernt, ein „expositionsabhängiges Risiko“ zu. Daher ist es sinnvoll, zum Beispiel attributable Fälle nur für den Abstandsreich mit einem wirklich deutlichen Effekt zu berechnen. Attributable Fälle sind Fälle, die – bei angenommener Kausalität – dem Wohnen in der Nähe eines Kernkraftwerkes zuschreibbar wären. Eine Ableitung aus der gesamten angepassten Kurve ist zwar rein rechnerisch durchführbar, beinhaltet jedoch die Annahme, dass eine quantitativ relevante „Wirkung“ noch bis zum äußeren Rand des Studiengebietes anhält. Dies kann durch die kategoriellen Auswertungen nicht belegt werden. Diese Aspekte wurden bei der kritischen Diskussion der Bewertung der Studie durch die Autoren, die auch im Deutschen Ärzteblatt aufgegriffen wurde (20), nicht berücksichtigt.

Die öffentliche Diskussion war – bei dieser Thematik nicht unerwartet – kontrovers und emotional (21). So besteht unterschiedliche Auffassung darüber, ob die Ergebnisse auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung durch Kernkraftwerke hinweisen. Nach bisherigen Erkenntnissen der Strahlenforschung erscheint dies unplausibel, da die Strahlenexposition eines Kernkraftwerkes im Normalbetrieb mindestens um den Faktor

TABELLE 4

Zahl beobachteter und erwarteter Leukämie-Erkrankungsfälle sowie standardisierte Inzidenzverhältnisse (SIR) mit 95%-Konfidenzintervallen – gesamte Studienregion*1

Region KKW-Bezeichnung	Beobachtet*2	Erwartet*2,3	SIR	95%-KI: untere Grenze	95%-KI: obere Grenze
Gesamte Studienregion	619	623,67	0,99	0,92	1,07
Landkreisgruppen (auf 15 Standorte bezogen)					
Brunsbüttel	33	38,16	0,86	0,60	1,21
Brokdorf	58	49,72	1,17	0,89	1,51
Krümmel	40	40,56	0,99	0,70	1,34
Stade	67	57,10	1,17	0,91	1,49
Unteres Weser	34	34,51	0,99	0,68	1,38
Lingen/Emsland	55	56,11	0,97	0,73	1,26
Grohnde	49	42,14	1,16	0,86	1,54
Würgassen	40	42,16	0,95	0,68	1,29
Grafenrheinfeld	24	21,26	1,13	0,72	1,68
Biblis	51	60,20	0,85	0,63	1,11
Obrigheim	31	33,96	0,91	0,62	1,30
Neckarwestheim	121	120,96	1,00	0,83	1,20
Philippshausen	111	104,95	1,06	0,87	1,27
Isar	31	25,54	1,21	0,82	1,70
Gundremmingen	38	42,00	0,90	0,64	1,24

*1für die gesamte Studienregion und für alle 15, den einzelnen Standorten jeweils zugeordneten Landkreisgruppen (95%-KI; entspricht einem zweiseitigen Test zum Niveau 5 %)

*2Leukämien bei Kindern unter 5 Jahren; *3erwartete Inzidenz basierend auf der für ganz Deutschland ermittelten Inzidenz

1 000 niedriger ist als die „Hintergrundstrahlung“, also die Exposition von 1,4 Millisievert, der ein Deutscher im Jahresdurchschnitt durch die natürliche Strahlenbelastung ausgesetzt ist (22). So wird in einem Bericht für die Europäische Union (23) für eine in einem Fünfkilometerradius lebende 50 Jahre alte Person eine kumulative Lebenszeitexposition von 0,0003200 bis 0,0000019 Millisievert für die deutschen Kernkraftwerke angegeben, woraus sich der genannte Faktor im Vergleich zur durchschnittlichen Strahlenbelastung in Deutschland ergibt. Die Autoren gehen bei der Interpretation ihrer Daten vom Normalbetrieb der Kernkraftwerke aus. Inwieweit möglicherweise Störfälle aufgetreten sind, wissen die Autoren nicht. Ein größerer Störfall ist in Deutschland nicht bekannt.

Im Mai 2008 wurde, mitorganisiert durch das Bundesamt für Strahlenschutz, ein internationaler Workshop zu Ursachen von Kinderleukämie in Berlin durchgeführt, bei dem betont wurde, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren an der Ätiologie beteiligt und eine einfache monokausale Interpretation der vorliegenden Studie nicht zulässig ist (6, 24). Ob solche Faktoren möglicherweise in der Umgebung deutscher Kernkraftwerke gehäuft auftreten und damit die Studienergebnisse bestimmt haben, lässt sich

derzeit leider nicht abschließend bewerten. Die Analysen der Autoren zeigen, dass das Wohnen in ländlichen Regionen zwar mit gehäuftem Auftreten von Leukämien assoziiert ist, dies aber die Kernaussage der Studie nicht wesentlich beeinflusst.

Da nach dem Erscheinen der Publikationen der Autoren, diese immer wieder von besorgten Bürgern gefragt wurden, ob es gefährlich sei, in den KKW-Regionen zu leben und ob gegebenenfalls ein Umzug erwogen werden sollte, sind die hier erstmals für die KiKK-Studie vorgestellten SIR-Berechnungen von besonderem Interesse: Sie ergeben für die gesamte Studienregion praktisch eine exakte Übereinstimmung mit der bundesweiten Inzidenzrate. Bei Betrachtung der einzelnen KKW-Regionen schwanken die Erkrankungsraten zufällig um den Bundesdurchschnitt, die beobachteten SIR liegen aber alle im statistischen Schwankungsbereich. Während die eine Sichtweise für die 5-km-Region ein auffälliges Ergebnis erbringt (OR = 2,19 [Tabelle 1]), ergibt sich aus dem anderen Ansatz ein zwar auch erhöhtes, statistisch aber nicht signifikantes Ergebnis (SIR = 1,41 [Tabelle 5]). Da die Abstandsbestimmung über Ortsmittelpunkte sehr viel gröber ist als über individuelle Wohnadressen, wie sie für die Fallkontrollstudie zur Verfügung standen, war mit einem entsprechend we-

TABELLE 5

Zahl beobachteter und erwarteter Leukämie-Erkrankungsfälle sowie standardisierte Inzidenzverhältnisse (SIR) mit 95%-Konfidenzintervallen – abhängig vom Abstand zum Kernkraftwerk*1

Zone	Beobachtet*2	Erwartet*2,3	SIR	95%-KI: untere Grenze	95%-KI: obere Grenze
unter 5 km	34	24,09	1,41	0,98	1,97
5 bis unter 10 km	61	62,89	0,97	0,74	1,25
10 bis unter 30 km	356	364,20	0,98	0,88	1,08
30 bis unter 50 km	140	140,39	1,00	0,84	1,18
50 bis unter 70 km	23	27,08	0,85	0,54	1,27
ab 70 km	5	5,02	1,00	0,32	2,32

*1in Abhängigkeit vom Abstand der jeweiligen Ortsmittelpunkte aller in die Studienregion einbezogenen Gemeinden zum nächstgelegenen Kernkraftwerk (95%-KI; entspricht einem zweiseitigen Test zum Niveau 5 %)

*2Leukämien bei Kindern unter 5 Jahren;

*3erwartete Inzidenz basierend auf der für ganz Deutschland ermittelten Inzidenz

niger deutlichen Effektmaß zu rechnen. Insofern stellen die beiden Sichtweisen keinen Widerspruch dar. Für die den einzelnen Standorten in der KiKK-Studie insgesamt zugeordneten Landkreisgruppen sowie für die gesamte alle 16 Kernkraftwerke umfassende Studienregion ergeben sich jedoch unauffällige Erkrankungsraten (Tabelle 4). Die inneren 5-km-Zonen stellen nur einen sehr kleinen Bruchteil (< 5 %) der gesamten Studienregion dar.

Danksagung

Der Dank gilt allen, die sich konstruktiv und kritisch mit der Studie und deren Durchführung befasst und die Autoren unterstützt haben. Er gilt allen Mitarbeitern, den in den Befragungsteil der Studie einbezogenen Eltern, den Einwohnermeldeämtern und Rechenzentren für die Bereitstellung von Adressen sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) mit ihren klinischen Studien, ohne die die hohe Datenqualität am Deutschen Kinderkrebsregister nicht gewährleistet wäre. Die Autoren möchten ausdrücklich dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) für die Finanzierung der KiKK-Studie (Vorhaben StSch 4334) und dem vom BfS eingesetzten Expertengremium danken. Die Autoren danken dem Robert-Koch-Institut für die Durchführung des vom BfS-Expertengremiums vorgeschlagenen Studien-Audits und dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) des Fachbereiches Medizin der Universität Mainz für das Nachrechnen ihrer Berechnungen. Die Autoren danken namentlich: J. Michaelis und J. Schüz für wissenschaftliche Beratung; A. Mergenthaler, E. Münster, S. Schmiedel, R. Schulze-Rath als wissenschaftliche Mitarbeiter; M. Kaiser, S. Kleinfeld, C. Trübenbach als weitere Projektmitarbeiterinnen; den studentischen Hilfskräften J. Albrecht, C. Hornbach, S. Weinand; den Interviewern A. Becht, B. Grossmann, B. Haupt, B. Krey, L. Krille, F. Müller, P. Quetsch, R. Schmunk, R. Tekie, C. Varlik. Für die Durchsicht des Manuskriptes und die konstruktiven Anregungen danken sie M. Ressing.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 23. 7. 2008, revidierte Fassung angenommen: 18. 9. 2008

LITERATUR

1. Kaatsch P, Spix J: Jahresbericht 2006/07 (1980–2006) des Deutschen Kinderkrebsregisters. www.kinderkrebsregister.de. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz 2008.

2. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P: Time trends of cancer incidence in European children (1978–1997): report from the ACCIS project. Eur J Cancer 2006; 42: 1961–71.

3. Spix C, Eletr D, Blettner M, Kaatsch P: Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987–2004. Int J Cancer 2008; 122: 1859–67.

4. Alexander FE, Boyle P, Carli PM, Coebergh JW, Draper GJ, Ekomb A et al.: Spatial temporal patterns in childhood leukaemia: further evidence for an infectious origin: EUROCLUS project. Br J Cancer 1998; 77: 812–7.

5. Greaves MF, Alexander FE: An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? Leukemia 1993; 7: 349–60.

6. Schüz J, Blettner M, Michaelis J, Kaatsch P: Ursachen von Leukämien im Kindesalter: Resümee einer Fallkontrollstudie des Deutschen Kinderkrebsregisters. Dtsch Arztebl 2005; 102(38): A 2557–64.

7. Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M: Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980–2003. Eur J Cancer 2007; 44: 275–84.

8. Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M: Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. Int J Cancer 2008; 122: 721–6.

9. Kaatsch P, Spix C, Schmiedel S, Schulze-Rath R, Mergenthaler A, Blettner M: Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie) – Abschlussbericht. Umweltforschungsplan des Bundesumweltministeriums (UFOPLAN) – Reaktorsicherheit und Strahlenschutz. Bundesamt für Strahlenschutz. Salzgitter 2007.

10. 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: 255–63.

11. Michaelis J, Haaf G, Kaatsch P, Keller B: Krebserkrankungen im Kindesalter in der Umgebung westdeutscher kerntechnischer Anlagen. Dtsch Arztebl 1992; 89(30): A 2538–44 .

12. Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J: An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. Cancer Causes Control 1998; 9: 529–33.

13. Michaelis J, Kaatsch P, Kaletsch U: Leukämien im Kindesalter – Epidemiologische Untersuchungen des Deutschen Kinderkrebsregisters. Dtsch Arztebl 1999; 96(14): A 918–24.

14. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P: International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. Cancer 2005; 103: 457–67.

15. Kaatsch P: Deutsches Kinderkrebsregister – Eine international angesehene Datenquelle. Dtsch Arztebl 2005; 102(20): A 1421–2.

16. United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation; Report 2000; Vol. I Sources, Annex A: Dose assessment methodologies, Chapter III „Atmospheric dispersion from a near-surface release“. New York, United Nations 2000.
17. 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* 2006; 11: 20–6.
18. Lagakos SW: Effects of mismodelling and mismeasuring explanatory variables on tests of their association with a response variable. *Stat Med* 1988; 7: 257–74.
19. Greenland S: Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology* 1995; 6: 356–65.
20. Richter-Kuhlmann E: Streit um Kausalzusammenhang. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(20): A 1052–3.
21. Kaatsch P: Empfehlungen für eine gute Risikokommunikation – Erfahrungen anhand deutscher Studien zu Krebs bei Kindern und Wohnortnähe zu Kernkraftwerken. *Umweltmed Forsch Prax* 2006; 11: 27–31.
22. Bundesamt für Strahlenschutz, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung: Jahresbericht 2005. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit 2006.
23. 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.
24. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Risk factors to childhood leukemia. Proceedings of the International ICNIRP/WHO/BfS Workshop. Berlin, 5–7 May 2008. *Radiat Prot Dosimetry*, Special Issue, in press.

Anschrift für die Verfasser

Dr. rer. physiol. Peter Kaatsch
 Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
 Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 Obere Zahlbacher Straße 69, 55131 Mainz
 E-Mail: kaatsch@imbei.uni-mainz.de

SUMMARY
Childhood Leukemia in the Vicinity of Nuclear Power Plants in Germany

Introduction: The causes of leukemia are largely unclear. The question whether leukemia rates are increased near nuclear power plants is controversial. The German Childhood Cancer Registry has published an epidemiological case-control study on childhood cancer and nuclear power plants.

Method: The study was based on the distance of children's residences from nuclear power plants and addressed the question whether children under age 5 with cancer live closer, on average, to nuclear power plants than randomly selected controls. Odds Ratios (OR) for distance categories and standardized incidence ratios (SIR) were calculated.

Results: An association was found between the nearness of residence to nuclear power plants and the risk of leukemia (593 cases, 1766 controls). Within the 5-km zone, the OR for the development of leukemia in children under 5 years of age was 2.19 compared to the rest of the region, and this elevation of the OR was statistically significant. The incidence of leukemia in the overall study region was the same as that in Germany as a whole (SIR=0.99; 95% confidence interval 0.92–1.07).

Discussion: Based on the available information about radiation emissions from German nuclear power plants, a direct relation to radiation seems implausible. Many factors may conceivably cause leukemia, possibly operating in combination, and these factors may be present to a greater extent in the vicinity of German nuclear power plants.

Dtsch Arztebl 2008; 105(42): 725–32

DOI: 10.3238/arztebl.2008.0725

Key words: child health, leukemia, nuclear power plants, epidemiology, cancer registry



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt.de/english