Umweltforschungsplan des Bundesumweltministeriums (UFOPLAN)

Reaktorsicherheit und Strahlenschutz

Vorhaben StSch 4334:
Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie)

Zusammenfassung/Summary

Peter Kaatsch
Claudia Spix
Sven Schmiedel
Renate Schulze-Rath
Andreas Mergenthaler
Maria Blettner

Im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und des Bundesamtes für Strahlenschutz

Bundesamt für Strahlenschutz

Der Bericht gibt die Meinung der Autoren wieder. Diese muss nicht unbedingt mit der des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit oder des Bundesamts für Strahlenschutz übereinstimmen.

Zusammenfassung

Fragestellung

Am Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) wurde beginnend im Jahr 2003 eine epidemiologische Fall-Kontrollstudie durchgeführt, in der untersucht werden sollte, ob Krebs bei Kindern unter 5 Jahren in der unmittelbaren Umgebung von Kernkraftwerken häufiger ist als in größerer Entfernung. Diese Studie wurde motiviert durch eine Reihe von explorativen Auswertungen früherer Studien des DKKR, in denen mit anderen Methoden die Krebsinzidenz bei Kindern in der Nähe von deutschen Kernkraftwerken untersucht wurde. Dem folgten explorative Analysen Dritter von Daten des DKKR. Diese Daten waren vom BfS für eigene Untersuchungen, vornehmlich zur umweltbezogenen Gesundheitsberichtserstattung, genutzt und publiziert worden. Die neue Studie besteht aus zwei Teilen: Teil 1 ist eine Fall-Kontrollstudie ohne Kontaktierung von Fällen und Kontrollen, für Teil 2 wurde bei einer Untergruppe eine Befragung durchgeführt. Das Design der Studie wurde in Abstimmung mit einem durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) zusammengestellten Expertengremium festgelegt. Die Hypothese der 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."

Methodik

Es wurde eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt. In Teil 1 sind als Fälle alle zwischen 1980 und 2003 mit einer Krebserkrankung diagnostizierten Kinder einbezogen, die dem Deutschen Kinderkrebsregister gemeldet wurden, zum Zeitpunkt der Diagnose unter 5 Jahre alt waren und in vorab festgelegten Regionen um 16 deutsche Kernkraftwerke wohnten (1592 Fälle). Zu jedem Fall wurden aus der gleichen Region Kontrollen mit gleichem Geschlecht und gleichem Alter im Erkrankungsjahr zufällig ausgewählt (4735 Kontrollen). Für die Fälle wurde der individuelle Abstand der Wohnung am Tage der Diagnosestellung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk ermittelt, für die Kontrollen zu einem analogen Stichtag.

Für den Studienteil 2 wurde eine Teilmenge der Fälle und Kontrollen aus Teil 1 zu möglichen Risikofaktoren, die eventuell als Confounder wirken könnten, und zu ihrer Wohnhistorie befragt. Dazu wurden die zwischen 1993 und 2003 diagnostizierten Fälle im Alter von unter 5 Jahren ausgewählt, die an einer Leukämie, einem Lymphom oder einem ZNS-Tumor (ZNS: zentrales Nervensystem) erkrankt waren und zum Zeitpunkt der Diagnose in der Studienregion wohnten. Als Kontrollen in Teil 2 wurden die diesen Fällen in Studienteil 1 zugeordneten Kontrollen herangezogen.

Ergebnisse

Datenmaterial

Die Abläufe zur Beschaffung der Adressen von Fällen und Kontrollen und deren Geokodierung ließen sich weitestgehend wie vorgesehen durchführen. Fehlende oder ungenaue Angaben hielten sich hierbei in engen Grenzen. Die Vorgabe von einer Genauigkeit der zu ermittelnden Wohnungsabstände zum nächstgelegenen Kernkraftwerk von mindestens 100 Metern wurde mit einer geschätzten durchschnittlichen Genauigkeit von rund 25 Metern erfüllt.

Bei der Kontrollrekrutierung ergab sich, dass sich Gemeinden in der Nähe von Kernkraftwerken bei der Bereitstellung von Kontrolladressen weniger kooperativ zeigten als weiter entfernt gelegene (84% gelieferte Kontrolladressen im Vergleich zu sonst 90%).

Die Teilnahmebereitschaft an der Befragung in Teil 2 lag bei den Fällen bei 78%, bei den Kontrollen bei 61%. Das für die Befragung angestrebte Verhältnis für Fälle und Kontrollen von 1:2 wurde erreicht.

Eine Validierung der Befragungsangaben durch einen Vergleich mit Kopien von medizinischen Unterlagen (Mutterpass, Kinderuntersuchungsheft, Impfausweis) wurde für eine Zufallsstichprobe von Teilnehmern an der Befragung durchgeführt. Es zeigte sich, dass die im Interview gemachten Angaben für Impfungen und geburtsrelevante Daten (Geburtsgewicht und -größe, Schwangerschaftswoche) mit den Unterlagen gut übereinstimmen.

Beim Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern an der Befragung zeigte sich, dass Familien, bei denen der Befragungsstichtag (Diagnosezeitpunkt bei Fallkindern,

entsprechender Stichtag bei Kontrollkindern) schon länger zurücklag (1993-1995, das sind rund 10 Jahre vor dem Interview), etwas seltener teilnahmen. Den deutlichsten Einfluss auf die Teilnahmebereitschaft hatte der Abstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk: In der inneren 5km-Zone war die Teilnahmebereitschaft deutlich niedriger, bei Kontrollen (46% im Vergleich zu 62% außerhalb) noch ausgeprägter als bei Fällen (63% im Vergleich zu 79% außerhalb). Wir interpretieren das dahingehend, dass den Familien, die in unmittelbarer Umgebung eines Kernkraftwerks wohnen, dieser Umstand sehr wohl bewusst ist, und sie daher bei Befragungen eher zurückhaltend sind.

Allen potenziellen Teilnehmern an der Befragung in Teil 2 wurde ein Kurzfragebogen zugeschickt. Es deutet sich an, dass Familien mit höherem Sozialstatus, speziell bei den Kontrollen, eher zur Teilnahme bereit sind. Dieses Phänomen ist aus anderen epidemiologischen und empirischen Studien (in Deutschland und international) bekannt.

Konfirmatorische Analyse

Die Haupthypothese für Teil 1, dass kein monoton fallender Zusammenhang zwischen Abstand der Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk und Krankheitsrisiko existiert, wird zum einseitigen Niveau α=5% verworfen. Als Abstandsmaß wurde vorab 1/r definiert, wobei r der Abstand zwischen der Wohnadresse und dem nächstgelegenen Kernkraftwerk ist. Die Regressionsanalyse ergab einen Schätzer für den Regressionskoeffizienten von $\hat{\beta}$=1,18 (untere einseitige 95%-Konfidenzgrenze=0,46, d.h. statistisch signifikant von Null verschieden). Die Auswertung der Nebenfragestellung, bei der der Abstand kategoriell betrachtet wird, zeigt für die 5km-Zonen um die Kernkraftwerke ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis (Odds Ratio (OR)=1,61, untere einseitige 95%-Konfidenzgrenze=1,26).

Bei den Diagnoseuntergruppen zeigen die Leukämien (593 Fälle, 1766 Kontrollen) einen statistisch signifikanten Schätzer für den Regressionskoeffizienten von $\hat{\beta}$=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 signifi-

kant. Für die akute myeloische Leukämie ist die Anzahl hierfür 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 beobachtete Effekt im Wesentlichen durch die Ergebnisse der relativ großen Untergruppe der Leukämien zustande kommt.

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).

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). Allerdings weist die Gruppe der Personen, die sich dann am Interview beteiligt hat, gegenüber der Gesamtgruppe einen großen Unterschied auf.

Im Auswerteplan war ein statistisches Kriterium festgelegt worden, nach dem geprüft wurde, ob die Teilnehmer am telefonischen Interview (Teil 2) möglicherweise eine nicht repräsentative Selektion aus den Fällen mit entsprechender Diagnose von Teil 1 und den zugehörigen Kontrollen darstellten. In diesem Falle können die Ergebnisse von Teil 2 nicht zur Interpretation der Ergebnisse von Teil 1 herangezogen werden. Dieses Kriterium war erfüllt, d.h. die Daten der Befragung in Teil 2 der Studie können nicht herangezogen werden, um zu überprüfen, ob die Ergebnisse von Teil 1 durch potenzielle Confounder verzerrt sind. Der Grund liegt vor allem in der geringen Teilnahmebereitschaft in der inneren 5km-Zone.

Sensitivitätsanalysen und explorative Analysen

Es wurde eine Reihe von geplanten und sich aus der Datenlage ergebenden Sensitivitätsanalysen und explorativen Analysen durchgeführt. Insgesamt fand sich kein Hinweis auf eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse. Tendenziell deuten die meisten Sensitivitätsanalysen eine leichte Überschätzung des berichteten Effekts an.

Die geplante explorative Analyse der Form der Regressionskurve durch fraktionelle Polynome und ein Box-Tidwell-Modell ergab keinen Hinweis auf eine grundsätzlich andere Form der Regressionskurve als die im Auswerteplan vorgesehene.

Da aus den in der Nähe von Kernkraftwerken gelegenen Gemeinden die Bereitstellung von Kontrolladressen weniger vollständig erfolgte als bei weiter entfernt gelegenen, wurde zusätzlich zu den Vorgaben des Auswerteplans auch hierzu eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die mögliche Verzerrung durch dieses Problem bei der Kontrollrekrutierung ist gering.

Bei der Befragung in Studienteil 2 zur Wohnhistorie ergab sich, dass ein Teil der Kontroll-Familien zu keinem Zeitpunkt vor dem Stichtag unter der ursprünglich vom Einwohnermeldeamt angegebenen Adresse gewohnt hatte, sondern erst danach. Dies ist auf fehlerhaft gelieferte Kontrolladressen durch die Gemeinden zu erklären. Simulationsrechnungen sowie die erweiterte Auswertung von Unterlagen aus der Kontrollziehung und das Anschreiben einer Zufalls-Stichprobe aus den Gemeinden zeigten, dass das Ergebnis der Studie dadurch nur marginal beeinflusst wird.

Die Auslassung jeweils einer einzelnen Kernkraftwerksregion (jeweils für alle Malignome und die Leukämien) ergab keinen Hinweis darauf, dass das Ergebnis nur von einer einzelnen Region abhängig ist. 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 $\hat{\beta}=1{,}39$ (untere einseitige 95%-Konfidenzgrenze=0,14).

Confounderanalysen

Die Ergebnisse von Teil 2 können zur Interpretation der Ergebnisse von Teil 1 nicht herangezogen werden, da vor allem die Teilnahmebereitschaft in Abhängigkeit von der Wohnungsnähe zum Kernkraftwerk zu einer Selektion geführt hat. Auf Wunsch des BfS und des beratenden Expertengremiums wurde dennoch eine multivariate

Regressionsanalyse mit den erhobenen Variablen (Confounderanalyse) durchgeführt. Es wurde wie ursprünglich vorgesehen überprüft, ob die Berücksichtigung der potenziellen Confounder den Schätzer für den Regressionskoeffizienten des Abstandsmaßes verändert (Change-in-estimate Prinzip). Dies zu überprüfen war seinerzeit die Motivation für die Durchführung von Studienteil 2. Keine der Variablen führte zu einer Veränderung des Schätzers, die die vorab festgelegte Größenordnung (± 1 Standardabweichung) überschritt.

Eine explorative Auswertung der Confounder, für die diese Studie aber nicht konzipiert war, ergab Zusammenhänge, die weitgehend die aus der Literatur bekannten Ergebnisse bestätigen.

Attributable Risiken

Für die Jahre 1980-2003 und die Zahl der in der betrachteten 5km-Zone beobachteten Fälle (n=77) ergibt sich für Deutschland ein attributables Risiko von 0,2% für das Wohnen innerhalb der 5km-Zone um eines der 16 Kernkraftwerke. Das heißt, 29 der 13.373 in Deutschland im Zeitraum 1980-2003 im Alter von unter 5 Jahren mit Krebs diagnostizierten Erkrankungsfälle, das sind 1,2 Fälle pro Jahr, wären unter den gemachten Modellannahmen dem Wohnen innerhalb der 5km-Zone um ein deutsches Kernkraftwerk zuzuschreiben. Auf die Leukämien bezogen, von denen 37 im Alter von unter 5 Jahren zwischen 1980 und 2003 in den inneren 5km-Zonen beobachtet wurden, errechnen wir ein Populations-attributables Risiko von 0,3%, das wären 20 der 5.893 Fälle unter 5 Jahren in Deutschland, die in den Jahren 1980-2003 diagnostiziert wurden, und damit 0,8 Fälle pro Jahr. Diese Schätzungen sind wegen der zugrunde liegenden kleinen Fallzahlen mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

Diskussion

Studiendesign

Die KiKK-Studie ist eine Fall-Kontrollstudie bei unter 5jährigen und in den Jahren 1980-2003 an Krebs erkrankten Kindern, in der untersucht wurde, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Abstand der Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk und dem Risiko gibt, an Krebs zu erkranken. 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.

Die in die Studie integrierte Befragung einer vorab festgelegten Gruppe der Eltern von Fall- und Kontrollkindern sollte dazu beitragen, mögliche Confounder zu berücksichtigen, um dies zur Bewertung des ermittelten Studienergebnisses heranziehen zu könnten. Leider war diese Auswertung wegen des Antwortverhaltens der Studienteilnehmer nicht möglich bzw. nicht bewertbar. Es sind aber auch aus der bisherigen Literatur kaum Risikofaktoren bekannt, die als entsprechend starke Confounder agieren könnten.

Strahlenepidemiologische Aspekte

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.

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 möglich.

Auf Basis eines vorher festgelegten Modells wurde ein Abstandsmaß gebildet, zu dem eine Regressions-Kurve geschätzt wurde. Das Abstandsmaß beruht auf theoretischen Ausbreitungsmodellen, das Regressionsmodell folgt dem üblichen linearen Modell für den Niedrigdosisbereich. 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 Leukämieneuerkrankungen bei Kindern im Vorschulalter übertragen lassen, ist bisher in der internationalen Literatur nicht geklärt.

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. Andere Autoren gehen davon aus, dass diese Modelle im Dosisbereich von <0,01 Sv (Sievert) die Effekte erheblich überschätzen. Spezielle Aussagen für Kinder werden in den entsprechenden Berichten nicht gemacht, bzw. die entsprechende Datenlage wird als dafür nicht ausreichend beschrieben. 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. 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 (milli Sievert) (Obrigheim) bis 0,0003200 mSv (Gundremmingen) erwartet. Die jährliche natürliche Strahlenexposition in Deutschland beträgt etwa 1,4 mSv, die jährliche durchschnittliche Exposition durch medizinische Untersuchungen etwa 1,8 mSv. Demgegenüber ist die Exposition mit ionisierender Strahlung in der Nähe deutscher Kernkraftwerke um den Faktor 1.000 bis 100.000 niedriger. Vor diesem Hintergrund ist nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand das Ergebnis unserer Studie nicht strahlenbiologisch erklärbar.

Vergleich mit früheren deutschen Kernkraftwerksstudien

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 deutsche Kernkraftwerke im Vergleich zu demographisch ähnli-

chen Vergleichsregionen betrachtet. Die Studie war durch auffällige Ergebnisse im 10Meilen-Umkreis um britische Kernkraftwerke (Sellafield, Windscale) motiviert worden 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.
Die zusätzlich explorativ gewonnenen Ergebnisse 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 unauffällig (RR 1,05; 95%-KI [0,92;1,20]). Die explorativ signifikanten Ergebnisse aus der ersten Studie, insbesondere auch die Frage nach Leukämien unter 5 Jahren in der 5km-Zone, zeigten jetzt etwas kleinere Relative Risiken und waren nicht statistisch signifikant. Entsprechend wurde dies als Nicht-Bestätigung der explorativen Ergebnisse gewertet.

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 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.

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.

Schlussfolgerung

Unsere Studie hat bestätigt, dass in Deutschland ein Zusammenhang zwischen der Nähe der Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk zum Zeitpunkt der Diagnose und dem Risiko, vor dem 5. Geburtstag an Krebs (bzw. Leukämie) zu erkranken, beobachtet wird. Diese Studie kann keine Aussage darüber machen, durch welche biologischen Risikofaktoren diese Beziehung zu erklären ist. Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wurde weder gemessen noch modelliert. Obwohl frühere Ergebnisse mit der aktuellen Studie reproduziert werden konnten, kann aufgrund des aktuellen strahlenbiologischen und -epidemiologischen Wissens die von deutschen Kernkraftwerken im Normalbetrieb emittierte ionisierende Strahlung grundsätzlich nicht als Ursache interpretiert werden. Ob Confounder, Selektion oder Zufall bei dem beobachteten Abstandstrend eine Rolle spielen, kann mit dieser Studie nicht abschließend geklärt werden.

Epidemiological Study on Childhood Cancer in the Vicinity of Nuclear Power Plants (KiKK-Study)

Summary*

Background

The German Childhood Cancer Register (Deutsches Kinderkrebsregister, DKKR) carried out an epidemiological case-control study which started in 2003 and was intended to find out whether cancer in children under 5 years of age is more frequent in the immediate vicinity of nuclear power plants (NPP) than further away. This study was motivated by a series of explorative evaluations of former studies conducted by the DKKR using different methods to estimate the cancer incidence in children near German NPPs. This was followed by explorative analyses of data from the DKKR carried out by third parties. These data had been used and published by the Federal Office for Radiation Protection (BfS) for their studies, mainly for the purpose of environmental health reports. The present study is composed of two parts: Part 1 is a case-control study without case or control contact, whereas for Part 2 interviews were carried out in a subgroup of cases and controls from Part 1. The study design was defined in consultation with an Experts Group assembled by the BfS. The hypothesis of the study (in terms of the statistical null hypothesis) is: "There is no relation between the vicinity of a residence to a NPP and the risk of cancer up to the 5th year of life. There is no negative trend of the disease risk with distance".

Material and Methods

A case-control study was carried out. Part 1 includes all the cases of children reported to the German Childhood Cancer Register, diagnosed with cancer between 1980 and 2003, who were under 5 years of age at the time and living in preassigned regions near 16 German nuclear power plants (1,592 cases). Controls of equal sex and age in the year of the onset of the disease were chosen randomly for each case (4,735 controls). The individual distance of the residence was measured on the day of diagnosis for the cases, and on a corresponding reference date for the controls.

For Part 2 of the study, a subgroup of cases and controls from Part 1 was questioned about potential risk factors which might act as confounders and about their residence history. For this purpose, the cases diagnosed between 1993 and 2003 who were less than 5 years of age, affected by leukaemia, lymphoma or CNS tumour, and living in the study region at the time of the diagnosis were selected. The controls assigned to theses cases in Study Part 1 were also referred to as controls in Part 2.

* This Summary is a translation from the original "Zusammenfassung" of the study report. The translation was done by BfS and not by the report's authors.

Results

Data

Procurement of the addresses of cases and controls and their geological coding were largely able to be carried out as scheduled. There was only very little missing or inaccurate information. The predefined accuracy of at least 100 m for the distance to be determined between dwellings and the nearest NPP was fulfilled to an estimated average accuracy of approximately 25 m.

Control recruitment showed that communities in the vicinity of NPPs proved to be less cooperative in providing control addresses (84% control addresses provided, compared to 90% elsewhere) than those further away.

78% of the cases and 61% of the controls were willing to participate in the survey in Part 2. The case-control relationship of 1.2 which had been targeted was achieved.

For a random sample of interview participants, information from the interview was validated by comparing it with copies of medical records (maternity card, check-up pass, vaccination pass). The statements concerning vaccinations and data relevant to birth (body weight and length at birth, week of pregnancy at birth) proved to be consistent with the records.

A comparison of survey participants and non-participants revealed that participation of families was less frequent when the specific day in question (time of diagnosis for case children, corresponding reference day for control children) was more in the past (1993-1995, i.e. about 10 years before the interview). The most obvious influence on the willingness to participate proved to be the distance from the nearest NPP: within the inner 5-km area the willingness to participate was considerably lower, and this was even more pronounced in controls (46% within the area compared to 62% outside of it) than in cases (63% compared to 79% outside). We conclude that families living in the immediate vicinity of a NPP are very well aware of this fact and, therefore, tend to be more reticent when questioned.

A short questionnaire was sent to all potential participants in the survey of Part 2. Families of higher social standing appeared to be more willing to participate, especially in controls. This phenomenon is known from other epidemiological and empirical studies (in Germany and internationally).

Confirmatory analysis

The core null hypothesis for Part 1, i.e. that no monotonic decreasing correlation exists between the distance of the dwelling from the next NPP and the risk of disease, was rejected on the one-sided level α = 5%. 1/r was predefined as a distance measure, whereby r is the distance between the home address and the nearest NPP. Regression analysis resulted in an estimate for the regression coefficient of β = 1.18 (lower one-sided 95% confidence limit = 0.46, i.e. statistically significant different from zero). Evaluation of the minor issue, for which the distance is considered as a categorical variable, also shows a statistically significant result (Odds Ratio (OR) = 1.61, lower one-sided 95% limit =1.26) for the 5-km area around the NPPs.

In the diagnostic subgroups, leukaemia (593 cases, 1,766 controls) showed a statistically significant estimate of the regression coefficient of β =1.75 (lower one-sided 95% confidence limit=0.65). The effect observed in the subgroup of all leukaemias is stronger than that of all malignancies. The leukaemia subgroups in the study each exhibited similar values. However, this is only statistically significant in the case of acute lymphatic leukaemia. Acute myeloid leukaemia does not occur often enough (75 cases, 225 controls). In the other predefined diagnostic subgroups (CNS-tumours, embryonic tumours) there was no evidence of distance dependency. It may be concluded that the effect observed in all malignancies is mainly due to the results of the relatively large subgroup of leukaemias.

There are not any statistically significant differences between the regression coefficients in predefined partial periods (first half of the prevailing reactor life span compared to the second half) (p=0.1265).

The members of the subgroup of cases and controls written to for Part 2 of the study (471 cases, 1,402 controls) show no relevant differences with respect to the regression parameter determined for the whole group in Part 1 (estimated coefficient 11% less than overall model). However, the group of people participating in the interview differs considerably from the complete group.

A statistical criterion was defined in the analysis plan to determine whether the participants in the telephone interview (Part 2) were possibly a non-representative selection of the cases with corresponding diagnoses from Part 1 and the controls related to them. In which case results of Part 2 could not be used to interpret the results of Part 1. This criterion was fulfilled, i.e. the data from the interviews in Part 2 of the study cannot be used to check whether the results of Part 1 have been biased by potential confounders. The reason is mainly based on reluctance to participate within the inner 5-km-area.

Sensitivity analyses and explorative analyses

A series of sensitivity analyses and explorative analyses was carried out some of which were planned whereas others resulted from data status. On the whole there was no evidence of any relevant influence on the results. Most of the sensitivity analyses tend to show a slight overestimation of the effect reported.

The planned explorative analysis of the shape of the regression curve using fractional polynomes and a Box-Tidwell-Model showed no evidence of a basic difference of the shape of the regression curve to that intended in the analysis plan.

Since the provision of control addresses by the communities in the vicinity of NPPs was less exhaustive than by the more remote communities, a sensitivity analysis was carried out in addition to the specifications of the analysis plan. The potential bias due to this problem of control recruitment is minimal.

Interviews on residence history (Part 2) revealed that some of the control families had only lived at the originally registered addresses since the day of reference and at no time before it. This is because incorrect control addresses had been provided by the registration offices. Simulations, an extended evaluation of control

recruitment data, and letters written to a random sample of inhabitants showed that this was of only marginal influence on the result of the study

Omitting one NPP region at a time (in all malignancies and leukaemias, respectively) showed no indication that the result depends solely on one individual region. It should be noted, with regard to the heated discussion in Germany on the increased incidence of leukaemia in children living near the NPP Krümmel (as a result of 17 cases of leukaemia between 1990 and 2006 in two neighbouring communities), that 8 of these cases are within the inner 5-km study area. As regards leukaemia, the NPP Krümmel has the biggest influence on the result of the study. If these cases and the corresponding controls are omitted, the estimate for the regression coefficient in the subgroup of leukaemias is β =1.39 (lower one-sided 95 per-cent confidence limit=0.14).

Confounder Analyses

The results of Part 2 cannot be used to interpret the results of Part 1, because the selection made was mainly based on the fact that the willingness to participate depended on the distance between the home and the NPP. Nevertheless, a multivariate regression analysis was carried out on the request of the BfS and the Experts Group using the data collected (confounder analysis). The question of whether allowance for potential confounders would change the estimated regression coefficient of the distance measure was looked into (change-in-estimate principle), as originally intended. This, at the time, was the motivation for conducting Part 2 of the study. None of the variables led to changes in the estimate which exceeded the preset range (±1 standard deviation).

An explorative evaluation of the confounders which this study, however, was not designed for, revealed correlations which largely confirmed the results known from literature.

Attributable Risks

The risk attributable to living within a 5-km area of one of the 16 nuclear power plants in Germany between 1980-2003, and for the number of cases observed in the 5-km area under study (n=77) is 0.2%. This means that under the model presuppositions, 29 of 13,373 cases diagnosed with cancer at less than 5 years of age from 1980 to 2003 in Germany, i.e. 1.2 cases per year, could be attributed to living within the 5-km area of a German NPP. In relation to the cases of leukaemia, of which 37 were observed at up to 5 years of age between 1980 and 2003 within the inner 5-km area, a 0.3 per-cent risk attributable to the population was calculated, i.e. 20 of 5,893 cases under 5 years of age in Germany which were diagnosed between 1980 and 2003, making 0.8 cases per year. These estimates are very inconclusive because they are based on a very small number of cases .

Discussion

Study design

The Childhood Cancer Study is a case-control study among children of less than 5 years of age who were diagnosed with cancer between 1980 and 2003. The study investigated the question of whether there is a relationship between the distance from the residence to the nearest NPP and the risk of developing cancer. The strength of this study is its application of an individual distance measure, based on the distance between homes and the nearest NPP. It thus complements NPP studies which have been conducted in Germany up to now and based on aggregated incidence rates in vicinity regions.

The interviews of a preset subgroup of parents of case and control children integrated into the study were intended to take potential confounders into consideration in order to use this information for the evaluation of the study result. This analysis was unfortunately not possible, or could not be evaluated because of the participants' response behaviour. There are, however, hardly any risk factors known in present literature which could act as strong confounders.

Radiation epidemiological aspects

The present study considers the distance from the nearest NPP. Data on radiation exposures due to environmental conditions was not used because it is not available, nor can it be collected retrospectively. Neither was it taken into consideration that individuals do not stay in the same place constantly and that beyond the natural radiation background they are also exposed to other sources of radiation (e.g. terrestrial radiation, medical diagnostics, air travel). Varying topographic or meteorological conditions (e.g. precipitation, wind direction) could not be allowed for either.

The distance applied was that of each individual's home from the nearest NPP at the time of diagnosis (control: date of diagnosis of related case). Taking into account home moves during the time from conception to diagnosis would have necessitated the interviewing of the families under study and was, therefore, not possible for most of the families involved.

A distance measure based on a predefined model was decided on and a regression curve was estimated for it. The distance measure was based on theoretical dispersion models, and the regression model corresponds with the standard linear model for the low-dose range. This model however is based on studies evaluating the cancer risk in adults in relation to ionising radiation. Adults predominantly develop solid tumours, whereas systemic diseases are relatively more frequent in children. It has not so far been clarified in international literature as to what extent models describing low-dose radiation effects can be transferred to leukaemia incidence in children of pre-school age.

The estimates of low-dose radiation effects presently used on the international level are based on the assumption of a linear retrograde non-threshold extrapolation, and one option for leukaemia is a square model. Other authors suppose that these models considerably overestimate the effects in the dose range < 0.01 Sv (Sievert). Special statements about children are not made in the relevant reports, or the data is described as insufficient for this purpose. The models for example specify an excess relative risk, which could be compared with the dimension OR-1 in the current report, of 0.5 per Gy per year(one Gray (Gy) corresponds to 1 Sievert). The

limit of exposure for people in the "proximity" of nuclear technical plants in Germany is 0.3 mSv (milliSievert) per year. The effective exposure is much lower. For example, a 50-year-old living at a distance of 5 km away from a NPP is expected to accumulate from 0,0000019 mSv (milli Sievert) (Obrigheim) to 0.0003200 mSv (Grundremmingen) through exposure to airborne emissions from Obrigheim and Grundremmingen, respectively. Annual exposure in Germany to the natural radiation background is approximately 1.4 mSv and the annual average exposure through medical examinations is approximately 1.8 mSv. Compared to these values, the exposure to ionising radiation in the vicinity of German NPPs is lower by a factor of 1,000 to 100,000. In the light of these facts and based on the present scientific knowledge the result of our study cannot be explained radiobiologically.

Comparison with previous German NPP-studies

Before the present study was carried out, the German Childhood Cancer Register had conducted two studies involving incidence comparisons in connection with NPPs. The first study ("Study 1") considered the incidence of all the disease cases diagnosed from 1980 to 1990 of individuals under 15, living within 15 kilometres of any of 20 German NPPs as compared to equivalent and demographically similar regions. The study was motivated by the remarkable findings within a range of 10 miles of British NPPs (Sellafield, Windscale) and the main issue was to examine all the diagnoses made of children from 0-14 years of age within a 15-km area. No increased risk was found (RR 0.97; 95% CI [0.87;1.08]. Age subgroups, vicinity regions, and diagnosis subgroups were examined by way of explorative analysis.

The exploratively obtained, additional results were controlled in a subsequent study ("Study 2") based on the same design and using independent, updated data from 1991-1995. The central question (all diagnoses, age 0-14, 15-km area) remained the same, the corresponding result was unremarkable (RR 1.05; 95% CI [0.92; 1.20]). The significant explorative results from the first study, especially those pertaining to the question of leukaemia in children of less than 5 living within the 5-km area, then revealed slightly lower relative risks and were statistically insignificant. Correspondingly, this was regarded as non-confirmation of the explorative results.

The previous studies and the present study overlap in respect of the cases and the regions examined, especially in the close range. In contrast to the previous studies the BfS Experts Group excluded the nuclear plants Kahl, Jülich, Hamm, Mühlheim-Kärlich, and Karlsruhe. These are essentially research reactors or nuclear power plants with short operating times. About 70% of the cases of children under 5 years of age living within the inner 5-km area included in the present study had already been included in the previous studies 1 and 2, and 80% of cases in the previous studies are reconsidered in the current study. The discrepancy is due to the exclusion of a number of nuclear plants and also to the additional time span considered (1996-2003) and the modified definition of "proximity". In the previous studies, communities were assigned a 5,10 or 15 km zone according to their location or size, and no individual house coordinates were used.

Similar to the findings of the previous study (age up to 15 years, 15-km area), the consideration of all malignancies in children of less than 5 living within the inner 5-km areas in the first studies did not lead to the conclusion that an increased risk existed because the effect estimates were not statistically significant (two-sided

test). However, using the approach of the present study, a statistically significant increase of risk was found (one-sided test).

The, at the time, most debated result obtained by explorative data analysis in study 1 previously (relatively clear increase in the risk of acute leukaemia in children under 5 years of age living within the 5-km area) is confirmed to a similar order of magnitude by the present study and on the basis of the extended time span of 1980-2003. As regards leukaemia, the influence of the previous results on the present results is very obvious. The risk estimate obtained in study 1 for the period of 1980 to 1990 is nearly identical with that obtained for the same period in the present study. The odds ratio for the period after the two previous studies (1996-2003) is lower than that obtained for the preceding periods.

Study 1 yielded an explorative result which was, therefore, less significant than the confirmatory analyses within the same study. In the study which was intended to check this (Study 2) the significant result was not confirmed however the relative risk was increased. In the latest study the same question was examined as a minor issue, and this time a statistically significant result was obtained.

Conclusions

The present study confirms that in Germany there is a correlation between the distance of the home from the nearest NPP at the time of diagnosis and the risk of developing cancer (or leukaemia) before the 5^{th} birthday. This study is not able to state which biological risk factors could explain this relationship. Exposure to ionising radiation was not measured nor modelled. Although previous results could be reproduced by the current study, the present status of radiobiological and epidemiological knowledge does not, as a rule, allow the conclusion that the ionising radiation emitted by German NPPs during normal operation is the cause. This study can not conclusively clarify whether confounders, selection or random influences play a role in the distance trend observed.

Umweltforschungsplan des Bundesumweltministeriums (UFOPLAN)

Reaktorsicherheit und Strahlenschutz

Vorhaben StSch 4334: Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie)

Teil 1: (Fall-Kontroll-Studie ohne Befragung)

Peter Kaatsch
Claudia Spix
Sven Schmiedel
Renate Schulze-Rath
Andreas Mergenthaler
Maria Blettner

Im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und des Bundesamtes für Strahlenschutz

Bundesamt für Strahlenschutz

Der Bericht gibt die Meinung der Autoren wieder. Diese muss nicht unbedingt mit der des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit oder des Bundesamts für Strahlenschutz übereinstimmen.

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

Abbildung 2.1: Studienregion und studienrelevante Kernkraftwerke..... 20

Abbildung 2.2: Studienzeiträume der studienrelevanten Kernkraftwerkea) mit auswertungsrelevanten Teilperioden (rote Linie)b)..... 21

Abbildung 2.3: Qualitätsstufen der Hauskoordinaten der Fälle und Kontrollen... 27

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..... 36

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 46

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..... 47

Abbildung 3.4: Geschätzte Regressions-Kurve zur Hauptfragestellung a) Darstellung des Parameters aus Tabelle 3.15..... 50

Abbildung 3.5: Darstellung der Profile log-likelihood für den Exponenten n im Box-Tidwell-Modell..... 57

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..... 58

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3.8: Verhältnis von Kontrollen zu Fällen im Analysedatensatz 1592 Fälle und 4735 Kontrollen 41

Tabelle 3.9: Qualitätsstufen der Geokodierung Alle 8751 gelieferten Kontrollen, die zu den ursprünglich vorgesehenen 1630 Fällen geliefert wurden 42

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.... 43

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)..... 43

Tabelle 3.12: Fallzahlen der Fälle und Kontrollen Teil 1 Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen 44

Tabelle 3.13: Verteilung von Fällen und Kontrollen nach Attributen und Untergruppen Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen..... 45

Tabelle 3.14: Fälle und Kontrollen nach Abstandskategorien (Abstand Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen 48

Tabelle 3.15: Parameterschätzung für die Hauptfragestellung (Modell (6)) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen 48

Tabelle 3.16: Geschätzte Odds Ratios (OR) für ausgewählte Abstände (abgeleitet aus der Regressions-Kurve aus Modell (6), Tabelle 3.15)..... 49

Tabelle 3.17: Geschätzte Odds Ratios aus der Modellierung nach Abstandskategorien (Modell(8)) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen 51

Tabelle 3.18: Modellauswahl für Gesamtgruppe der Leukämien (Modell (7) im Vergleich zu (6)) 52

Tabelle 3.19: Parameterschätzungen des stetigen Abstandsmaßes nach diagnostischen Untergruppen (Modell (6)) Diagnosen 1980-2003 .. 53

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 53

Tabelle 3.21: Parameterschätzung für Teil 2-Teilmenge, Fälle und Kontrollen aus Studienteil 2, Modell (6) Diagnose 1993-2003, ICCC I, II, III 54

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 56

Tabelle 3.23: Parameterschätzung im Box-Tidwell-Modell mit der höchsten Profile-Likelihood Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen 58

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 59

Tabelle 3.25: Ergebnisse der Kontrollrecherche in den Gemeinden und Anzahl der in der Regressionsrechung berücksichtigten Kontrollen aus diesen Gemeinden Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen 59

Tabelle 3.26: Parameterschätzung unter Berücksichtigung möglicher Verzerrung durch die Kontrollziehung (Modell (6)) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen 60

Tabelle 3.27: Parameterschätzung für die Hauptfragestellung (Modell (6)) unter Einbeziehung aller vorliegenden Kontrollen Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen 61

Tabelle 3.28: Ergebnis der Simulationen bei Ausschluss von 5% der Kontrollen. Mittelwert von je 1000 Simulationen (Modell (6)) für $\underline{\hat{\beta}}$, Standardfehler, Konfidenzgrenze und Anzahlen Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen Auf Basis des Auswertedatensatzes, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen..... 62

Tabelle 3.29: Ergebnis der Adressrecherchen zu Teil 1 bezogen auf Probanden (unter Einschluss der Kontrollen von der „Ersatzbank“) 64

Tabelle 3.30: Ergebnis der Adressrecherchen zu Teil 1 bezogen nur auf Kontrollen aufgeteilt nach Abstand der ursprünglich angenommenen Adresse vom jeweils nächstgelegenen Kernkraftwerk..... 65

Tabelle 3.31: Ergebnis der Überprüfung der Auswirkung der zum Stichtag fehlerhaften Kontrolladressen auf das Regressionsergebnis. Modell (6) Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen 66

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..... 67

Tabelle 3.33: Parameterschätzungen nach diagnostischen Untergruppen (Modell (6)) Überprüfung der Auswirkung der zum Stichtag fehlerhaften Kontrolladressen Diagnosen 1980-2003 67

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)..... 76

1 Einleitung Teil 1

1.1 Hintergrund

1987 und 1989 berichteten britische Studien von einem statistisch signifikant gehäuften Auftreten kindlicher Leukämien im 10 Meilen-Umkreis um kerntechnische Anlagen in England und Wales [1-3]. 1992 wurde in einer analog durchgeführten ökologischen 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 diskutiert 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 Krebserkrankungen und dem Wohnen in der 15km-Zone von kerntechnischen Anlagen gefunden. Auch konnten die explorativ auffälligen Beobachtungen der ersten Studie nicht bestätigt werden [6;7]. In diese zweite Studie wurde zusätzlich eine Fall-Kontrollstudie eingebettet, 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 über einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Krebserkrankungen bei Kindern und Wohnen in der Nähe von kerntechnischen Anlagen im Normalbetrieb nicht abgebrochen. In diesem Zusammenhang entstanden auch explorative Analysen Dritter von Daten des DKKR. Diese Daten waren vom BfS für eigene Untersuchungen, 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 anwendet. 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 Auswerteplan (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 Auswerteplan. 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 Auswerteplan 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 Kerkraftwerksregion 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

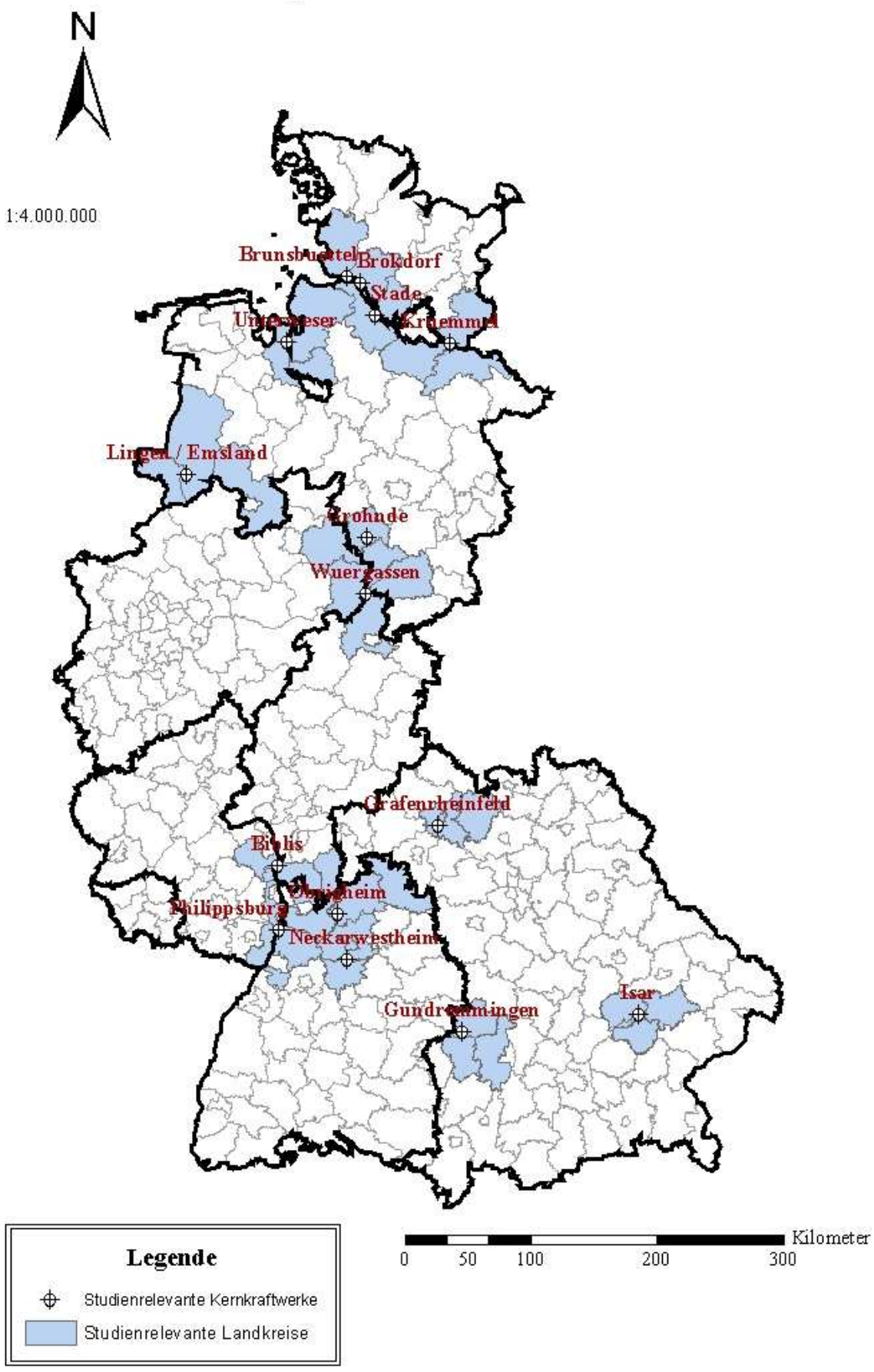
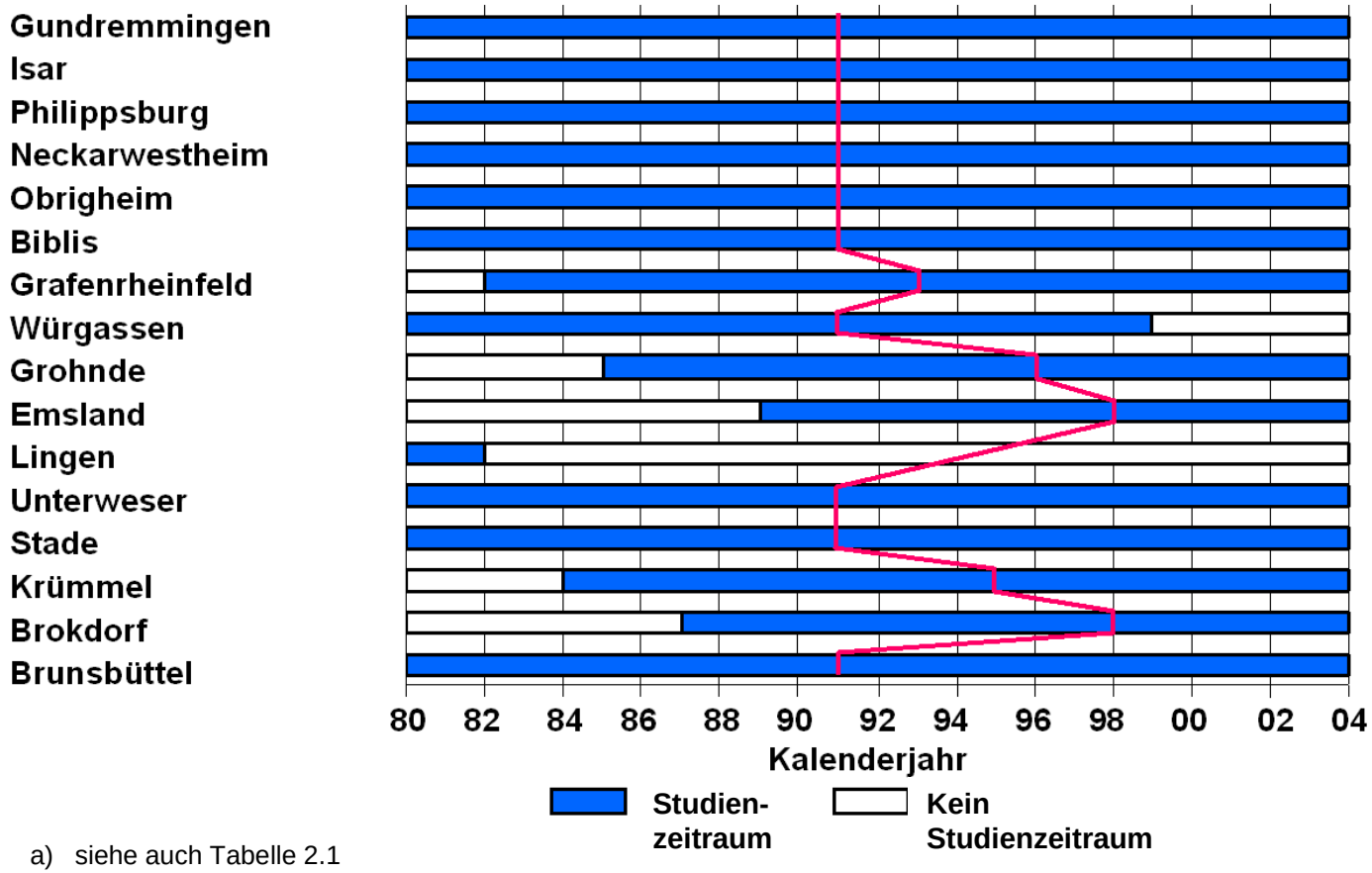


Abbildung 2.2: Studienzeiträume der studienrelevanten Kernkraftwerke[a)] mit auswertungsrelevanten Teilperioden (rote Linie)[b)]



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 Auswerteplans 41 Fälle ausgeschlossen werden mussten (Erläuterung siehe Kapitel 3.1.1). Für die Auswertung stehen somit 1.592 Fälle zur Verfügung.
Im Auswerteplan 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-IIIf) (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-IIIf) (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 nächstgelegenem 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

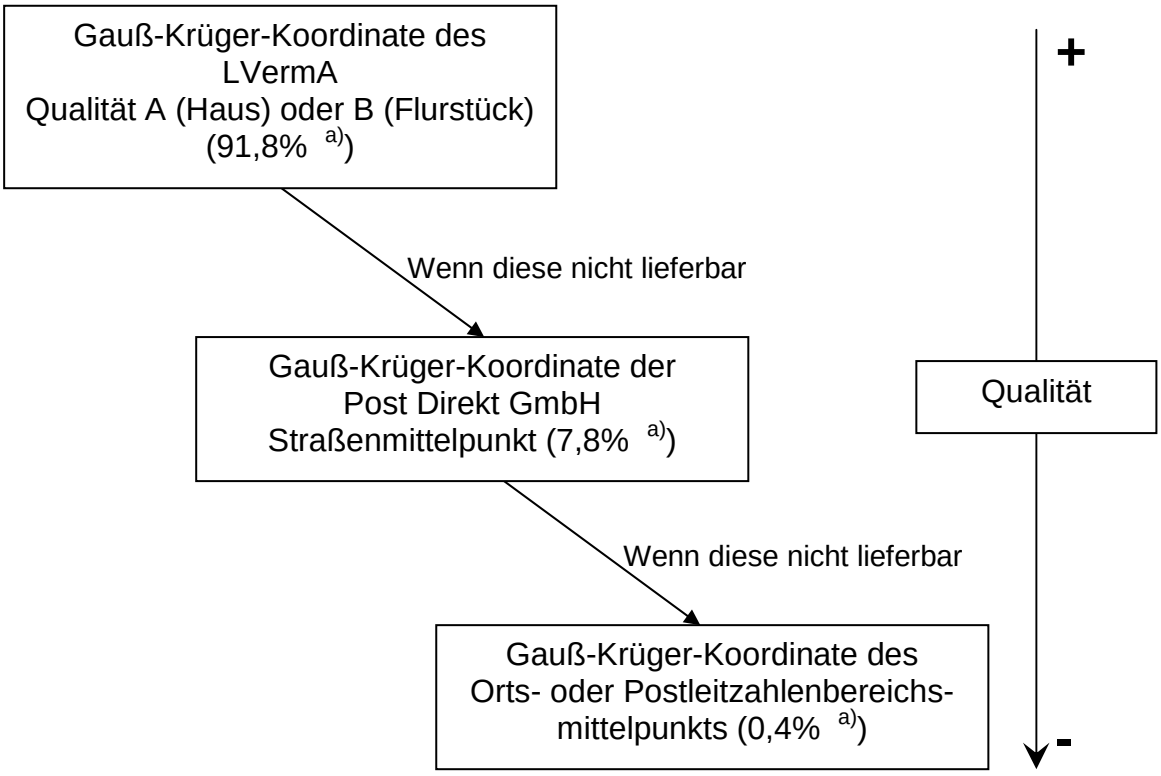
Die Geokodierung wurde durch die Landesvermessungsämter (LVermA) Nordrhein-Westfalen (NRW) und Schleswig-Holstein (S.-H.) durchgeführt. Das LVermA NRW liefert die Geokoordinaten für alle in die Studie eingeschlossenen Bundesländer mit Ausnahme von Schleswig-Holstein.

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 Postleitzahlen-Bereichs 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 Auswerteplan 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

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

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

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

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 hinausliefe, das Instabilität beim Schätzen aufweist, wird eine andere Möglichkeit der Modellformulierung bevorzugt. Für kleine Werte βx << 1 ist eine Näherung über ein Modell des Typs

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

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

$$\log(OR(x)) \approx \log(RR(x)) \qquad (4)$$

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 $RR(x) = \exp(\tilde{\beta}\, x)$ (3) im Vergleich zu $RR(x) = 1+\beta x$ (2) überschätzt. Die Wirkung großer Abstände wird tendenziell unterschätzt. Eine bessere Anpassung ergibt sich durch die Veränderung des Exponenten.

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

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

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

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:

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

Welches der beiden Modelle, (6) oder (7), für die Untergruppe der Leukämien besser passt, wird durch die Freiheitsgrad-korrigierte Bewertung der Anpassungsgüte (Akaike-Informations-Kriterium) in der Untergruppe 1 (alle Leukämien, s. Kapitel 2.2) entschieden. Das heißt, falls sich nach dem Akaike-Informations-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* (≥5km), 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.

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

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

$$a = 5 \text{ oder } 10$$

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:

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

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 $I_{N2}x$ 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 Auswertungsdatensatzes 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 Auswerteplan 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 Diagnose-zeitpunkt	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-Insituts 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 Auswerteplans 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.

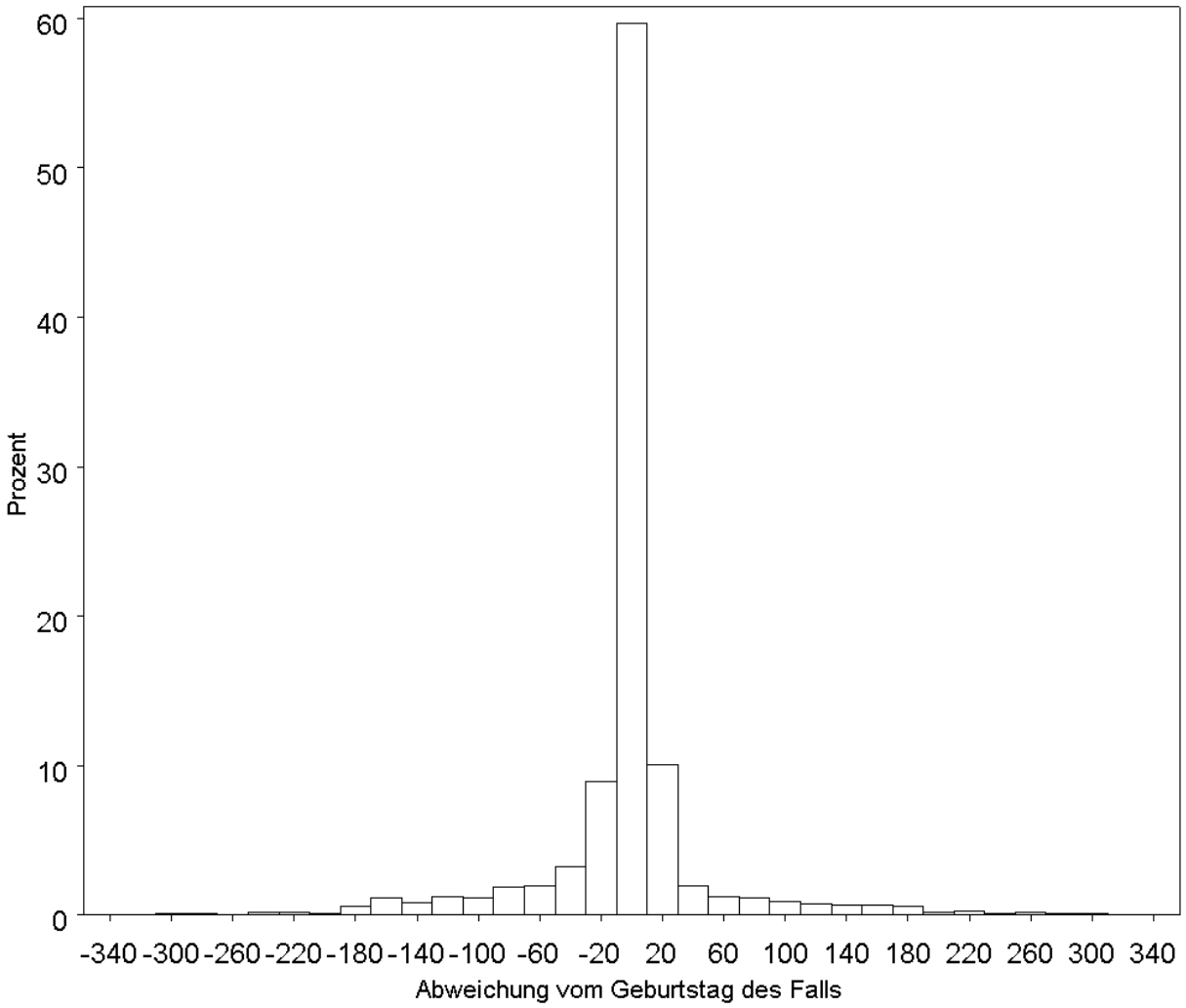
Tabelle 3.1: Abweichungen zwischen Fall und zugehörigen Kontrollen bei dem Matchkriterium Geburtstag

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

	Anzahl Kontrollen	%
Geburtstag 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 Gemeinden	%
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 mindestens ... 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

	Fälle		Kontrollen	
Koordinate	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 nächstgelegenem 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 Abweichung von Koordinate 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

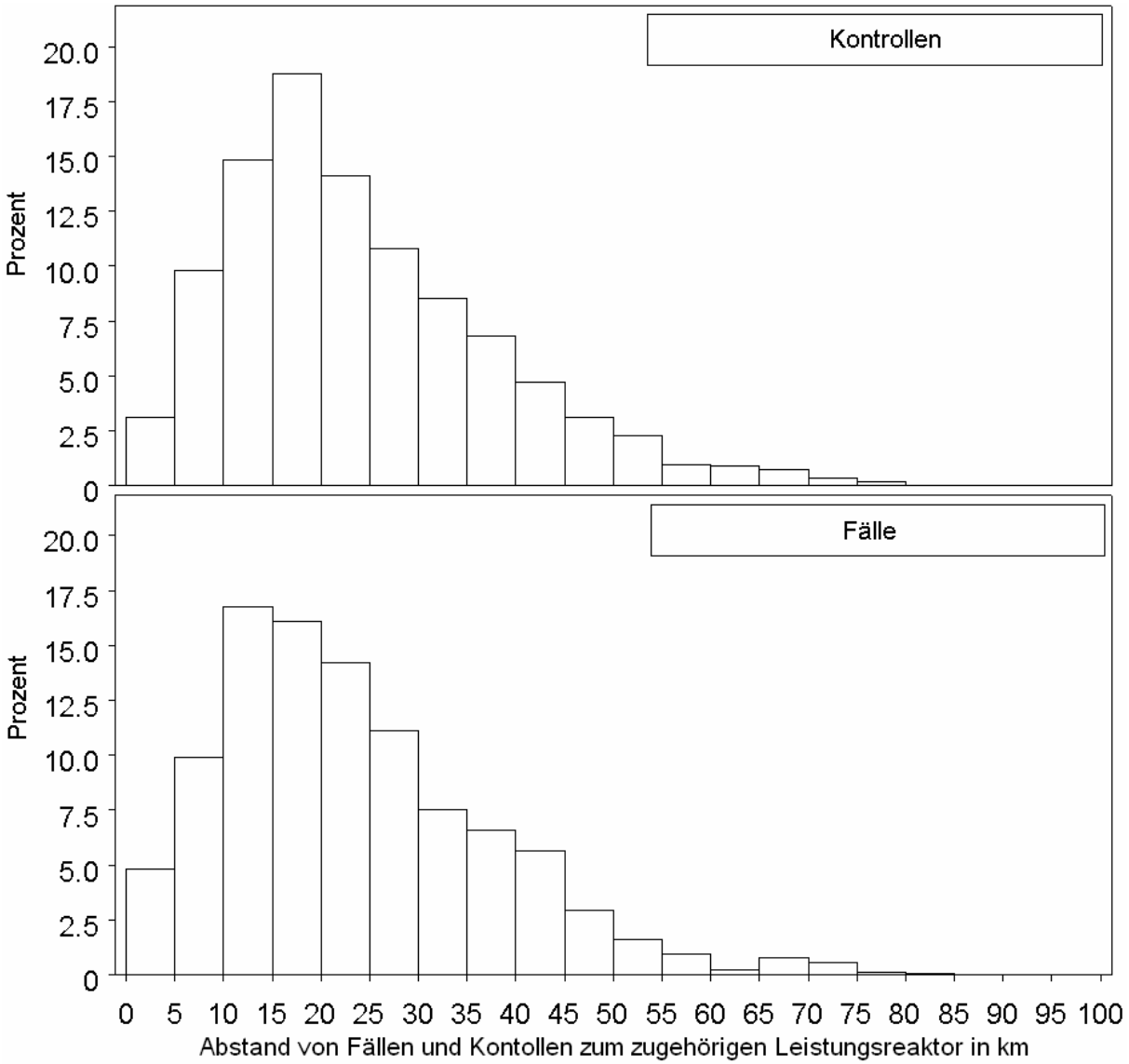
b) Fälle mit Diagnosedatum zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.12.2003 und ausgewählte Diagnosen: Gesamtgruppe der Leukämien (Ia-Ie) (11-15), Lymphome (IIa-IIe) (21-25) und ZNS-Tumoren (IIIa-IIIf) (31-36), sowie zugehörige Kontrollen, siehe Kapitel 2.2.

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

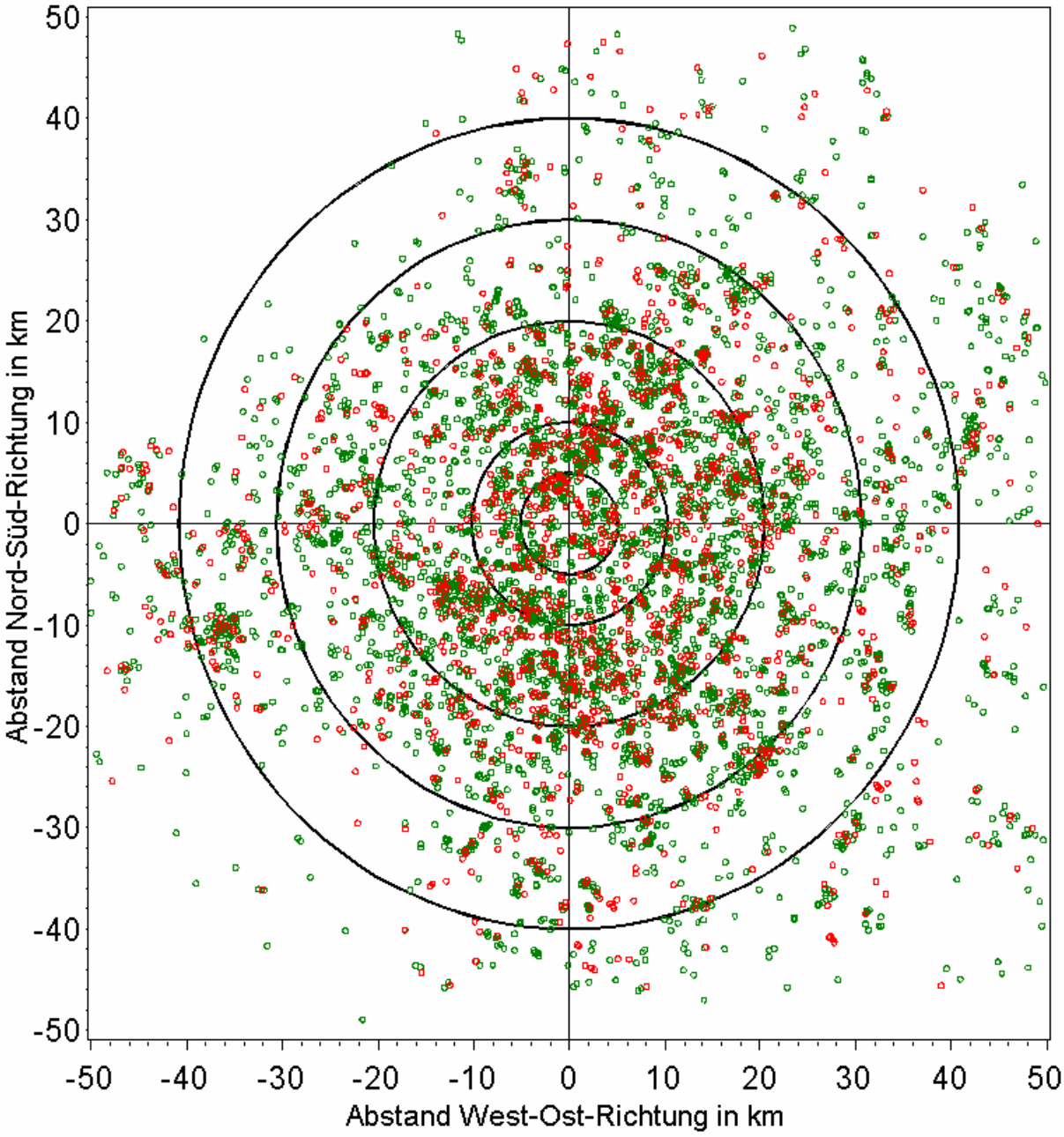


Tabelle 3.14 listet in verschiedenen Abstandskategorien die jeweiligen Anzahlen von Fällen und Kontrollen auf.

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

	Fälle		Kontrollen	
Abstand	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 $\hat{\beta}$	Standard-fehler	Untere eins. 95%-Konfi-denzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kon-trollen
1,18	0,44	0,46	0,0034	1.592	4.735

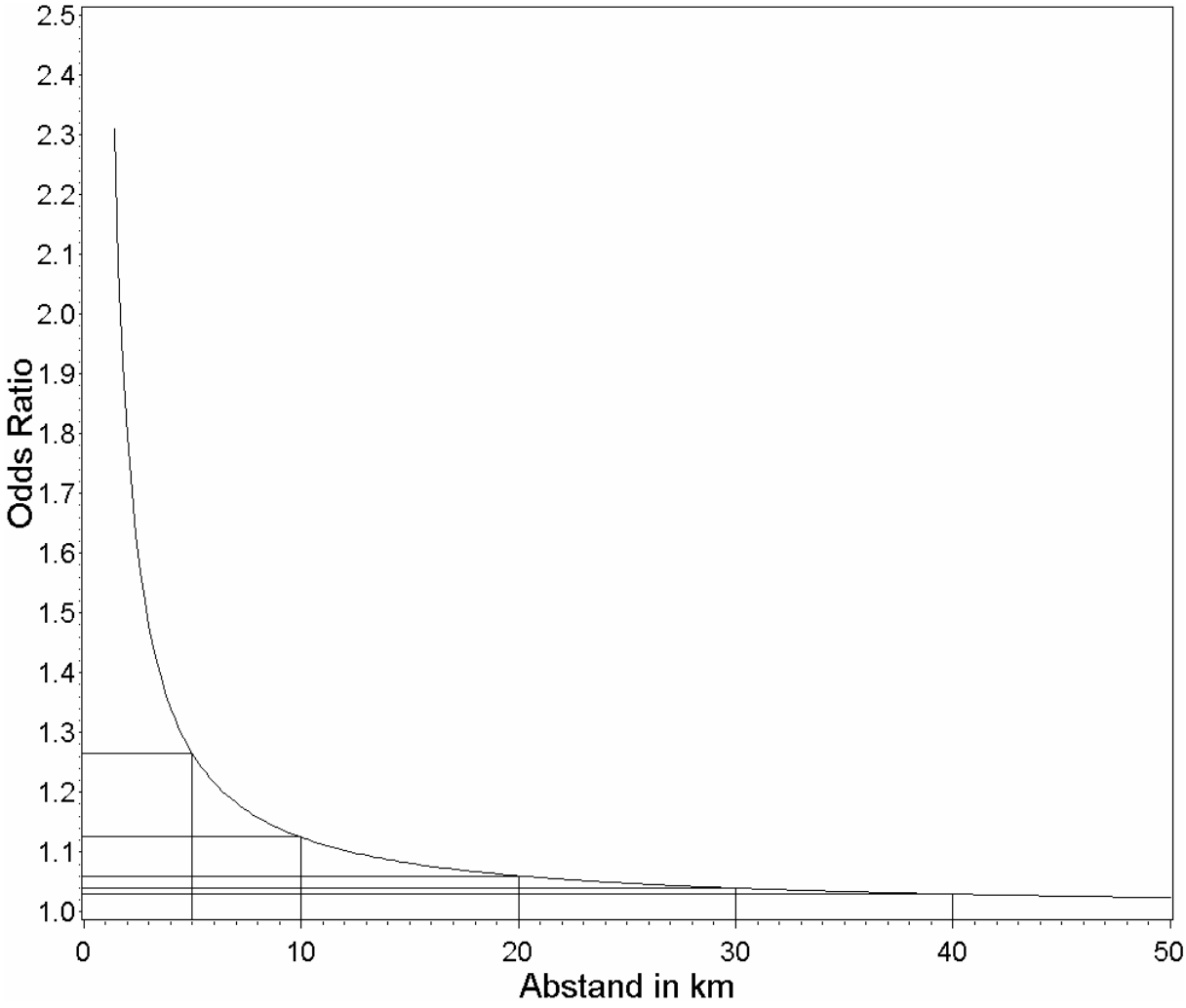
Die angepasste Regressions-Kurve für die Hauptfragestellung ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Die daraus abgeleiteten Odds Ratios (erwartete Effektmaße) für ausgewählte Abstände sind in Tabelle 3.16 aufgeführt. Zum Beispiel ergibt sich für einen Abstand von 5km ein modellbasiertes Odds Ratio von 1,27.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

fikant 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-Informations-Kriterium (AIC) werden beide Modelle verglichen. Das nach dem Akaike-Informations-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 leukämierelevanten 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	$\hat{\beta}$	Standard-fehler	Untere eins. 95%-Konfi-denzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kon-trollen
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

Regressions-koeffizient β_1	Regressions-koeffizient β_2	Standard-fehler 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, ICCC I, II, III

β_1	Standard-fehler	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kontrollen
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(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 signifikant[5] 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%-Nveau 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 $OR(r) = \beta \frac{1}{\sqrt{r}}$ (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 Abstandsmaßes 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 Auswerteplan). 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 ß 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 Regressions-Kurven, 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

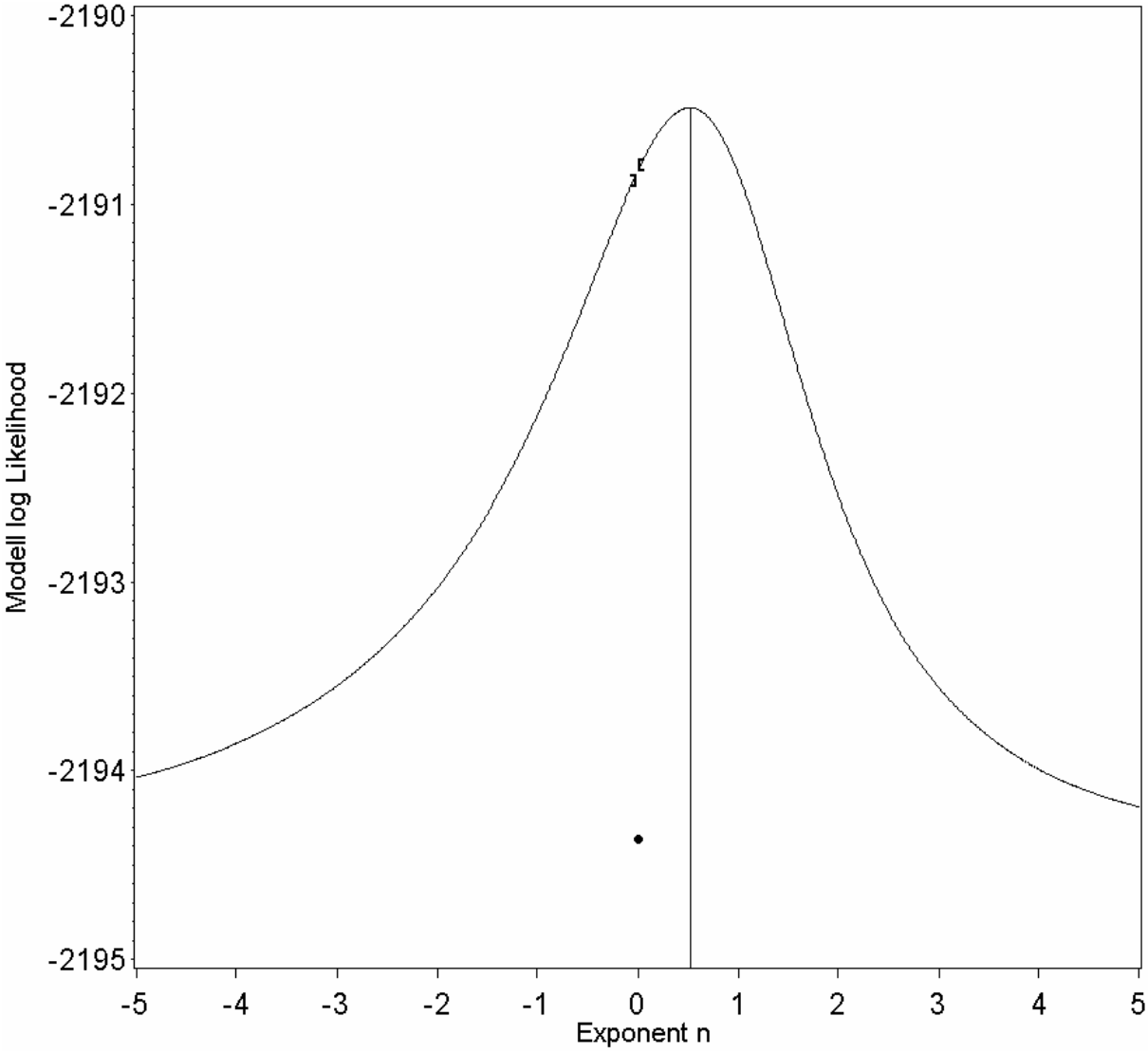
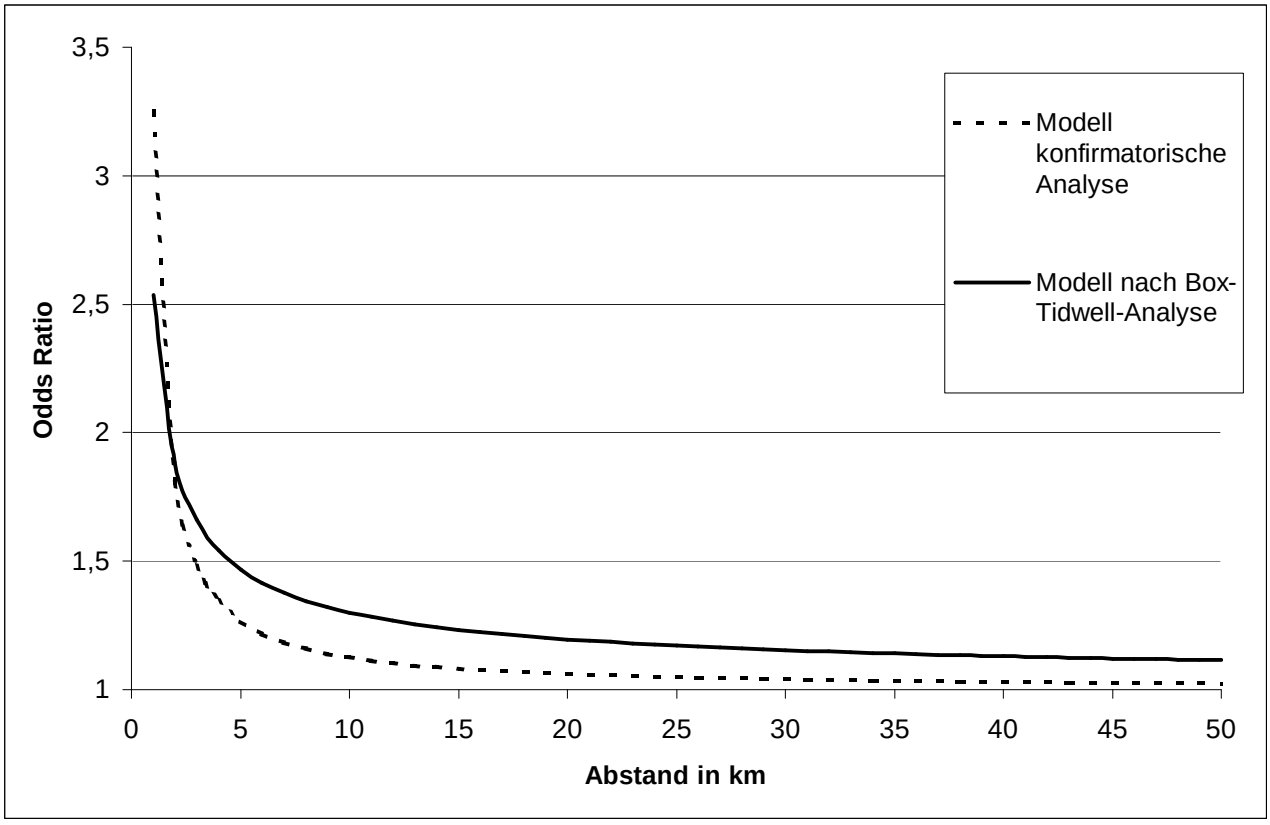


Tabelle 3.23: Parameterschätzung im Box-Tidwell-Modell mit der höchsten Profile-Likelihood
Diagnose 1980-2003, alle Erkrankungen
Auswertedatensatz, 1592 Fälle und 4735 Kontrollen

Exponent n	95%-KI für n zweiseitig über Profile Likelihood	Regressions-koeffizient 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 Auswerteplan 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 Regressionsrechung 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 $\hat{\beta}$	Standard-fehler	Untere eins. 95%-Konfi-denzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kon-trollen
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 Bereichen 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 berichten 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 Kontrollen 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 ausgeschlossenen Kontrollen	$\hat{\beta}$	Standardfehler	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze	Fälle	Kontrollen
Zufällig ausgeschlossen	1,18	0,44	0,46	1.591,4	4.497,7
Bevorzugt aus der Nähe der Kernkraftwerke ausgeschlossen	1,54	0,45	0,81	1.591,4	4.490,2
Bevorzugt fern von den Kernkraftwerke ausgeschlossen	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 so genannte „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 vergleichen 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 Einwohnermeldeamtsrecherche 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 einen 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. Zusammengenommen 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 erkann-

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	$\hat{\beta}_1$	Standard-fehler	Untere eins. 95%-Konfi-denzgrenze	p-Wert (einseitig)	Fälle	Kon-trollen
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 Zuzugsdatum 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 Näher 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 β=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 α=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 β=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 Auswerteplan aufgrund externer Vorgaben verwendeten Abstandsmaß ergibt (Abbildung 3.6).
Zusätzlich zu den im Auswerteplan 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 Auswerteplan war vorgesehen, pro Fall 3 Kontrollen zu verwenden. Um auch bei unvollständiger Kontrollieferung 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. Vergleichsrechungen 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 Risiken[6]

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)

	Alle Diagnosen			Leukämien		
Zeitraum, Studie	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/pdffiles/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.

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 Auswerteplan 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: - 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 - 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.

Kontrollen	- individuelles 1:3 Matching nach Alter (gleiches Geburtsdatum ± 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	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 Die entsprechenden Daten für die Reaktoren sind aus Tabelle 1 ersichtlich.
Analysezeiträume	- Hauptzeitraum: gesamter Studienzeitraum - Nebenzeitraum: zweigeteilter Studienzeitraum 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
Fallzahlabschätzung	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. Kontrollen: Die Zahl potentieller Kontrollen lässt sich auf ca. 339.500 abschätzen

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*

	Diagnostic group	ICD-O-2 codes	
		Morphology	Topography
V	**RETINOBLASTOMA**		
		9510-9512	
VI	**RENAL TUMOURS**		
(a)	Wilms' tumour,	8960, 8964	
	rhabdoid and clear cell sarcoma	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

	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].

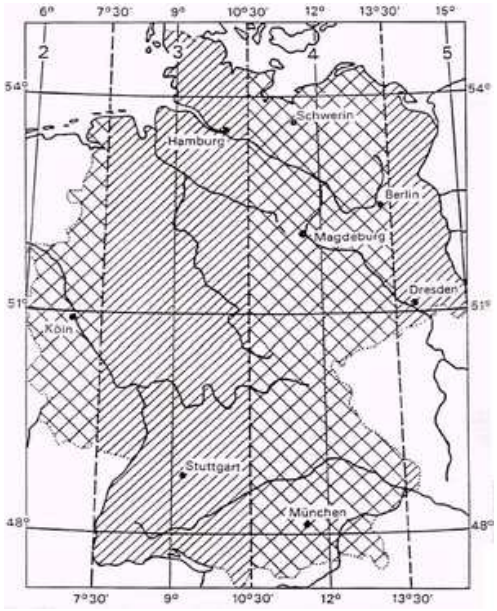
C.2 Geokodierung der Kernkraftwerke

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

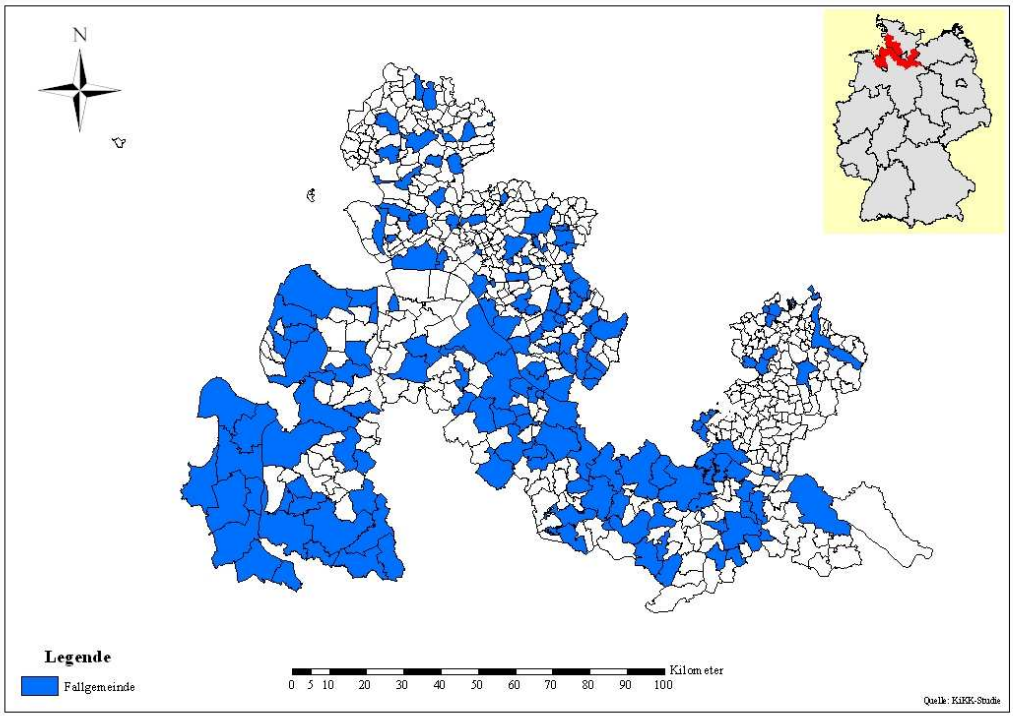


Abbildung D.2: Gemeinden der KKW-Regionen Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

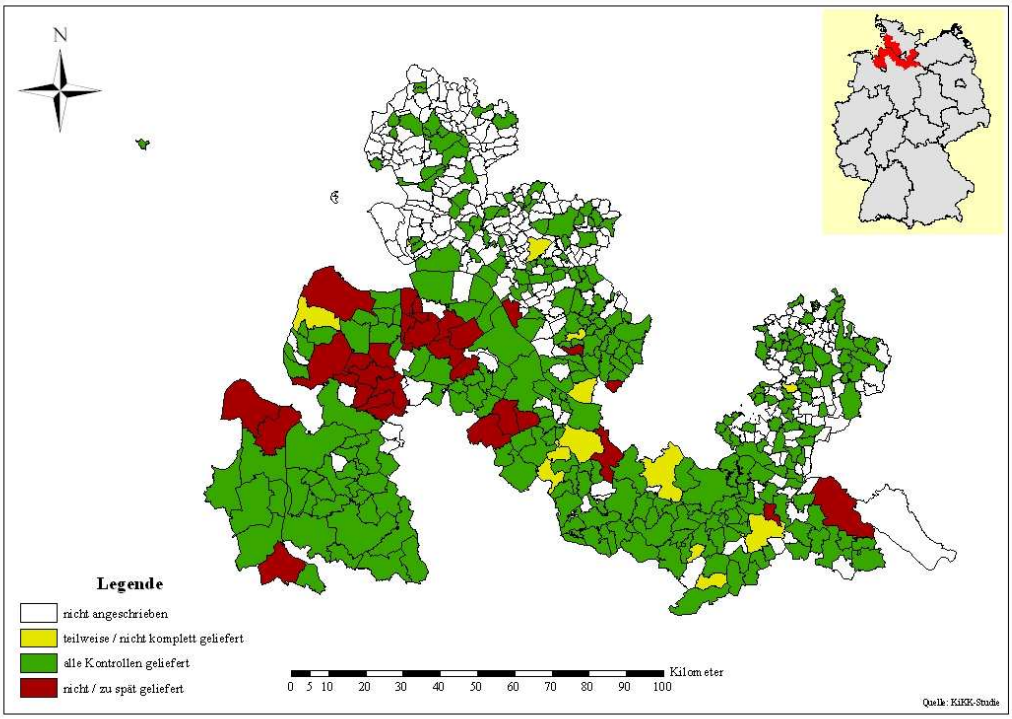


Abbildung D.3: Einwohnerzahl der KKW-Regionen Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel und Stade

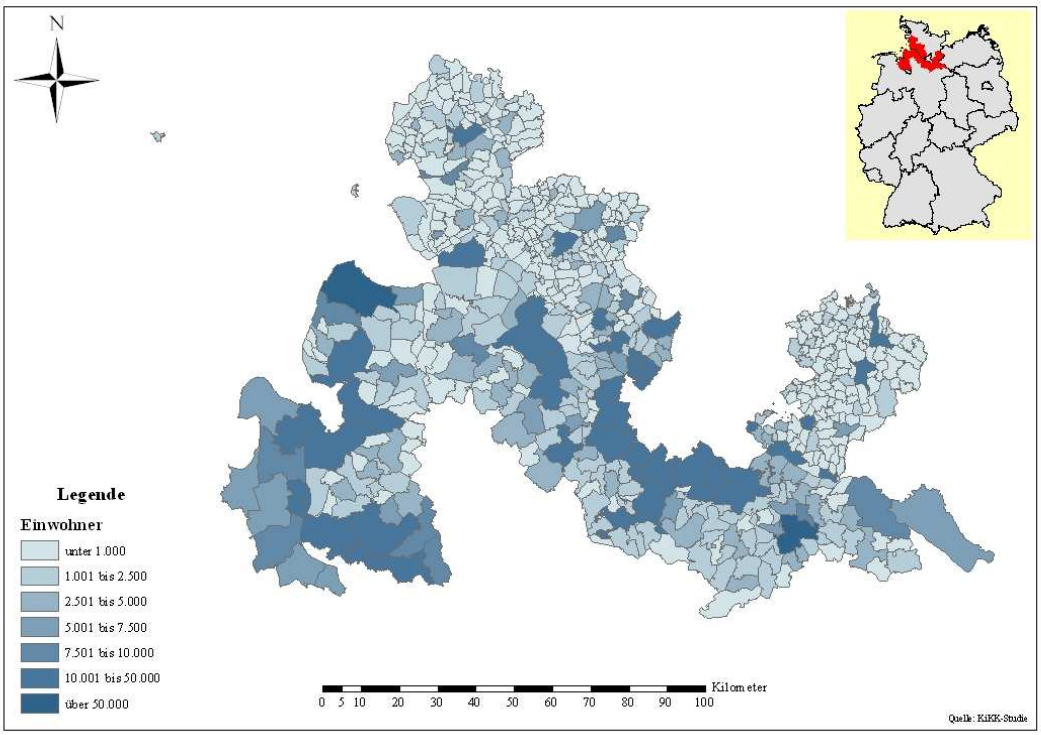


Abbildung D.4: Gemeinden der KKW-Region Lingen/ Emsland, aus denen Fälle stammen

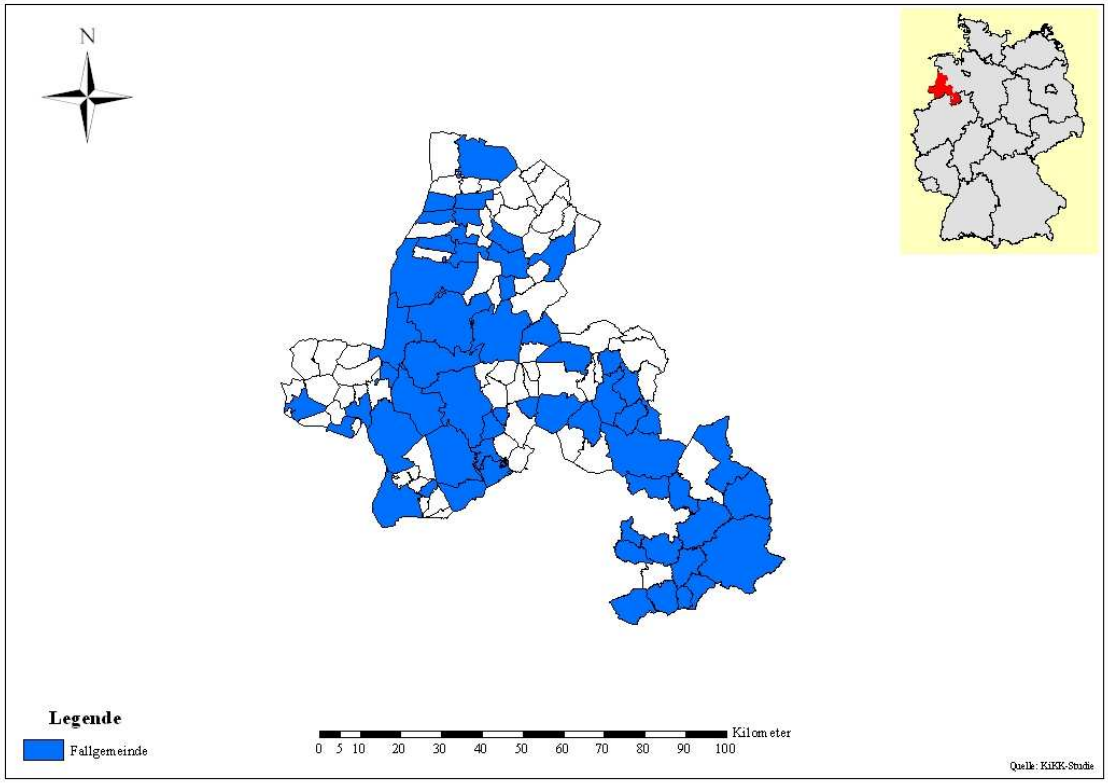


Abbildung D.5: Gemeinden der KKW-Region Lingen/Emsland, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

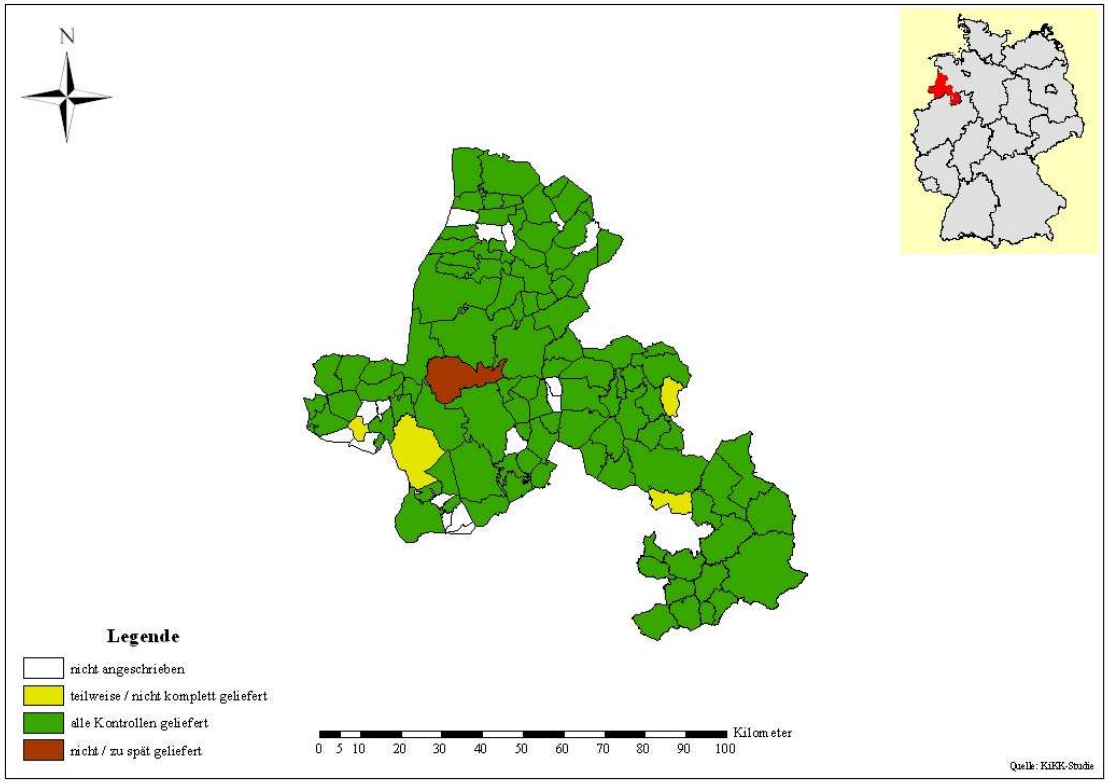


Abbildung D.6: Gemeinden der KKW-Regionen Grohnde und Würgassen, aus denen Fälle stammen

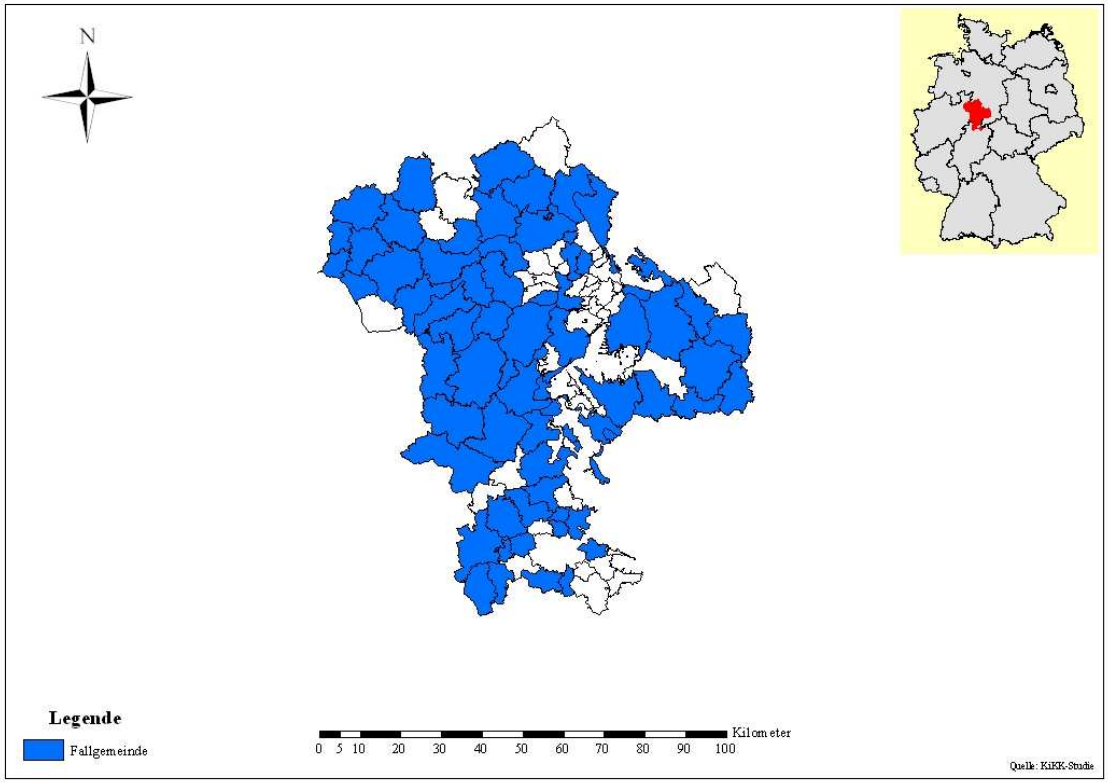


Abbildung D.7: Gemeinden der KKW-Regionen Grohnde und Würgassen, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

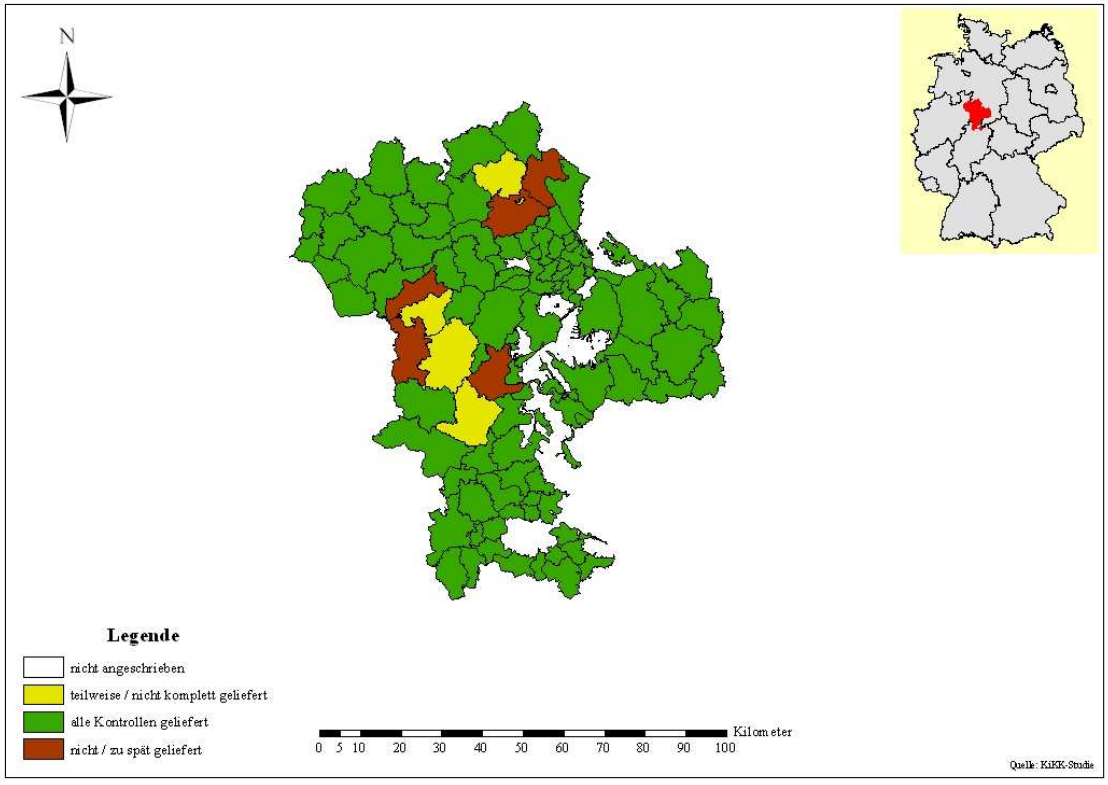


Abbildung D.8: Gemeinden der KKW-Region Grafenrheinfeld, aus denen Fälle stammen

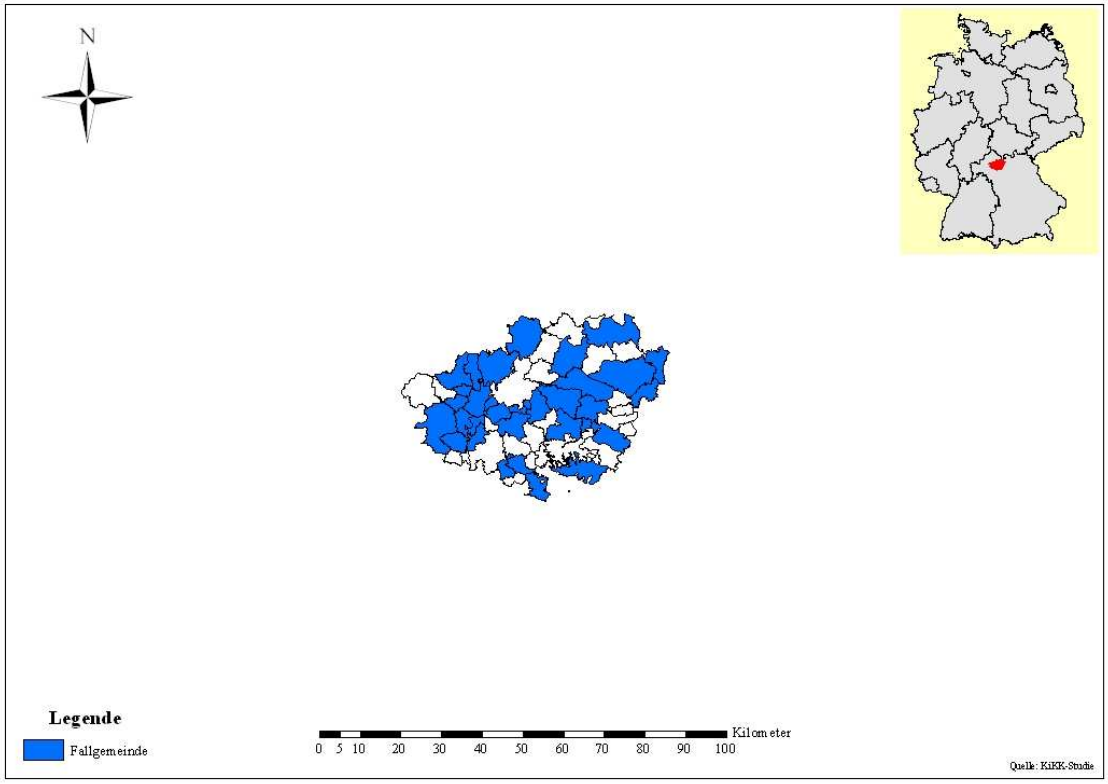


Abbildung D.9: Gemeinden der KKW-Region Grafenrheinfeld, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

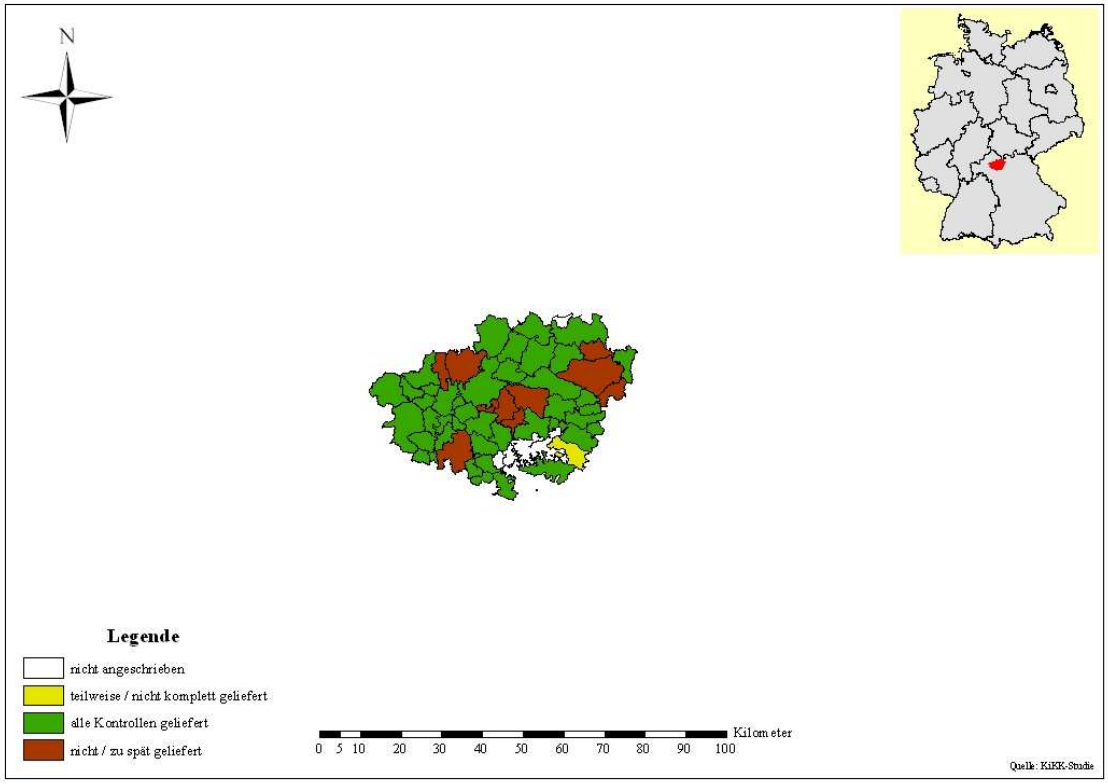


Abbildung D.10: Gemeinden der KKW-Regionen Biblis, Obrigheim, Neckarwestheim und Philippsburg, aus denen Fälle stammen

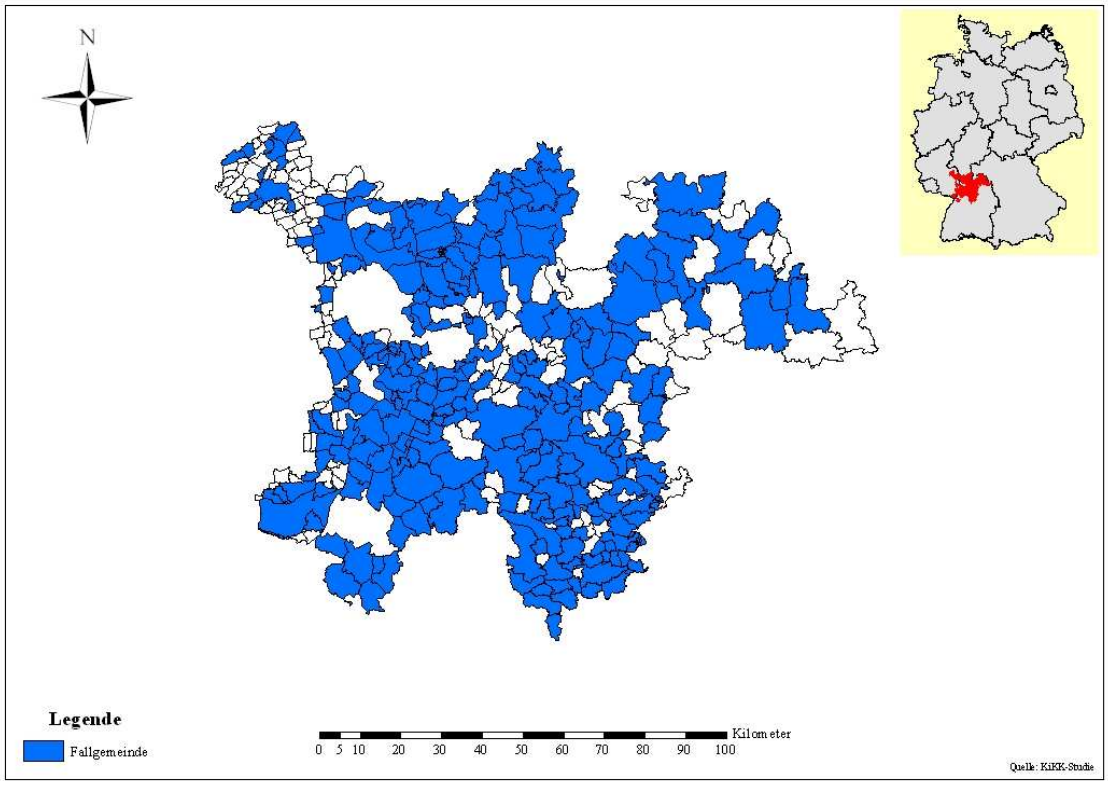


Abbildung D.11: Gemeinden der KKW-Regionen Biblis, Obrigheim, Neckarwestheim und Philippsburg, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

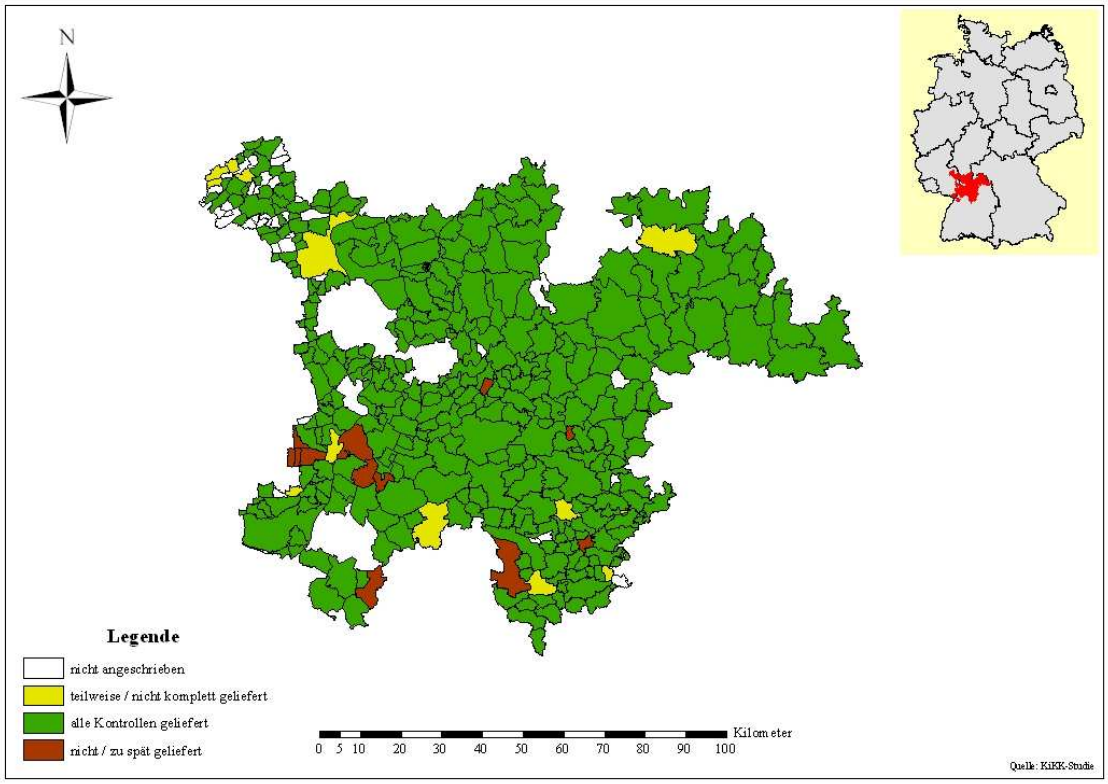


Abbildung D.12: Gemeinden der KKW-Region Isar, aus denen Fälle stammen

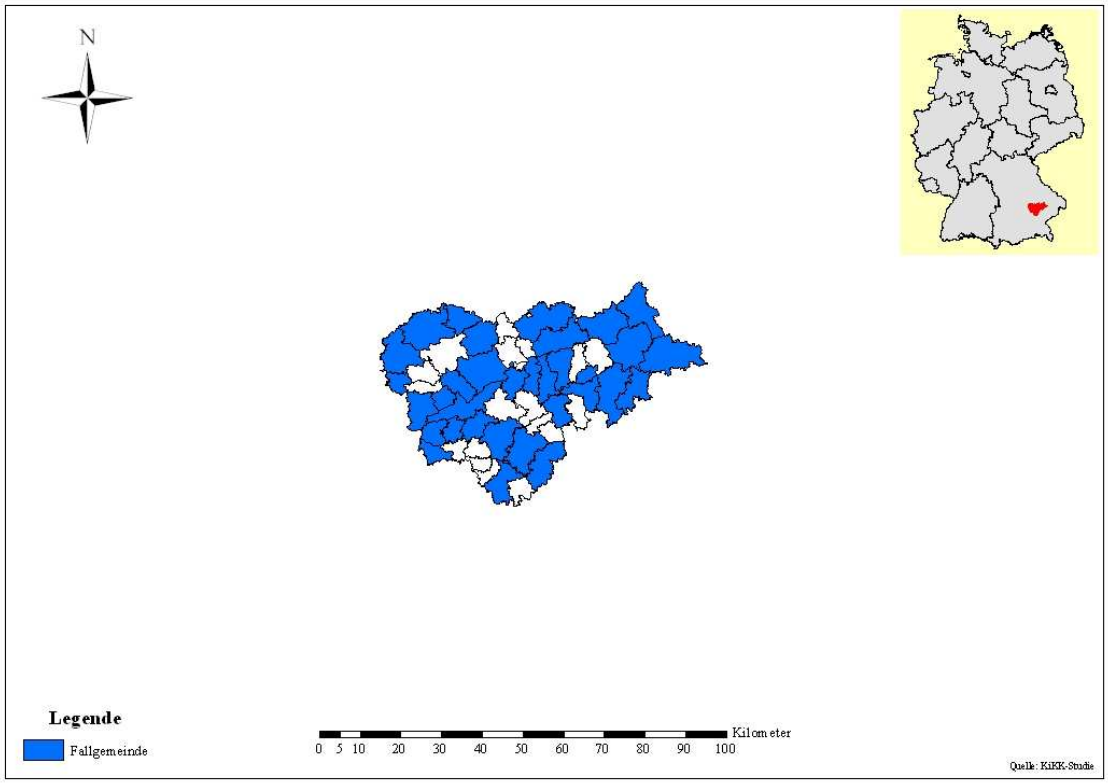


Abbildung D.13: Gemeinden der KKW-Region Isar, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden

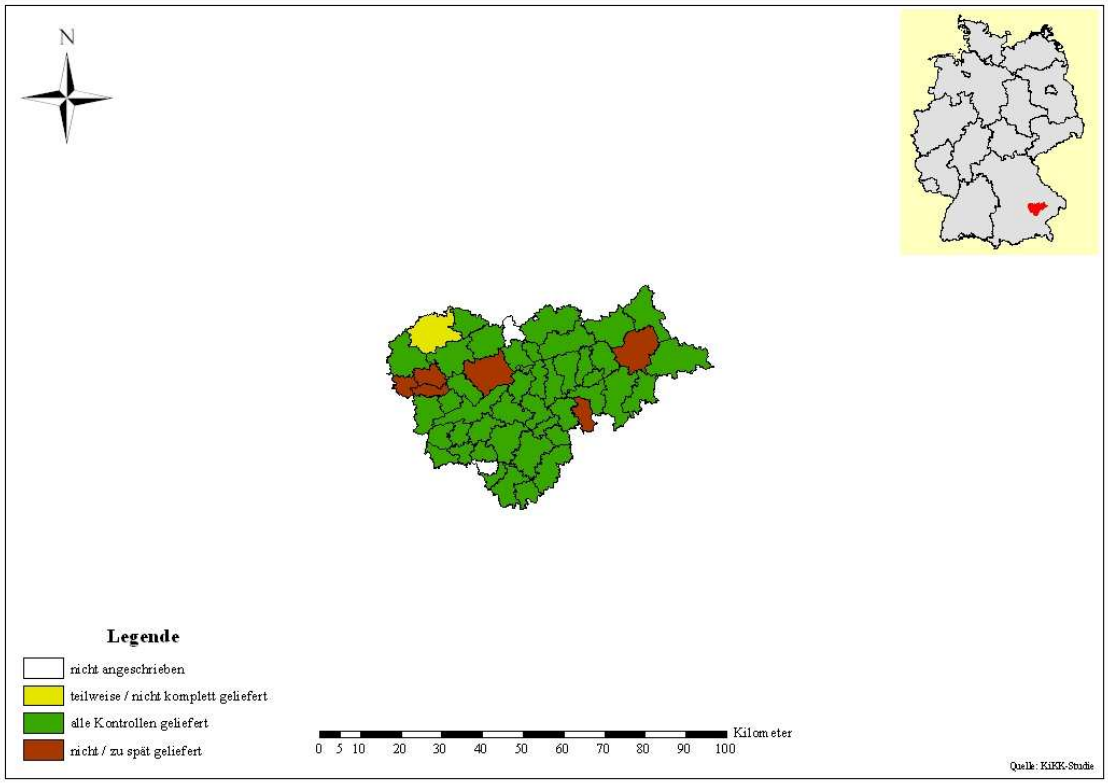


Abbildung D.14: Gemeinden der KKW-Region Gundremmingen, aus denen Fälle stammen

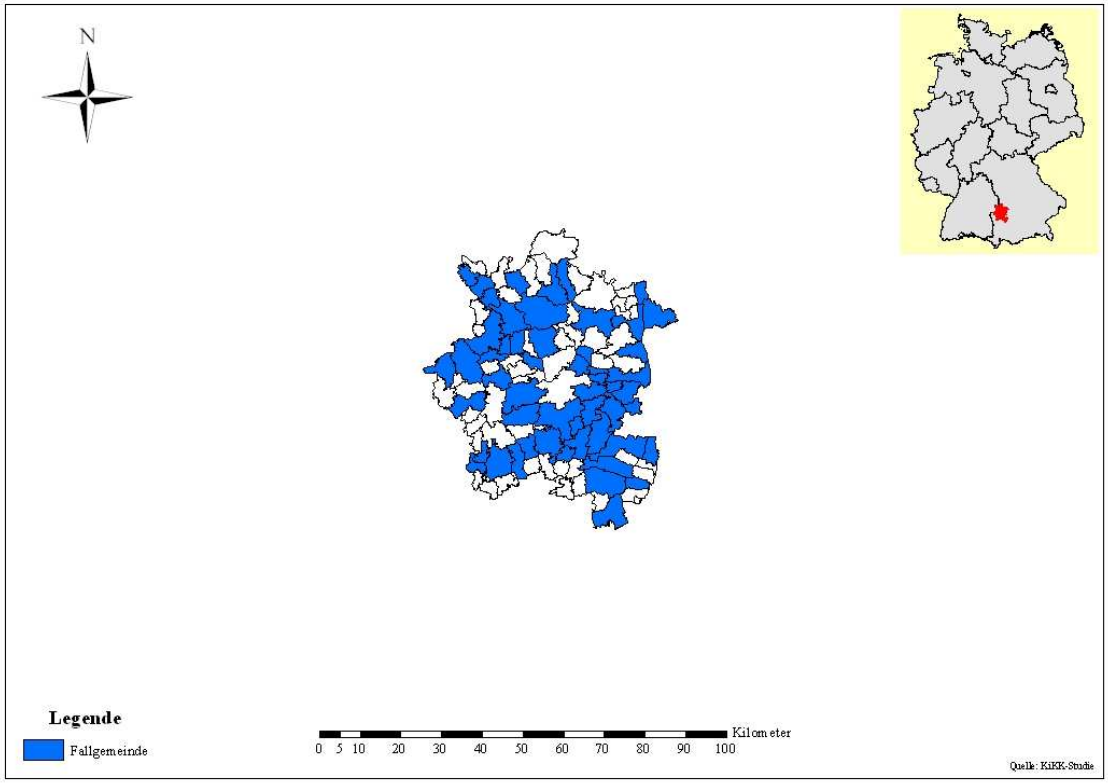
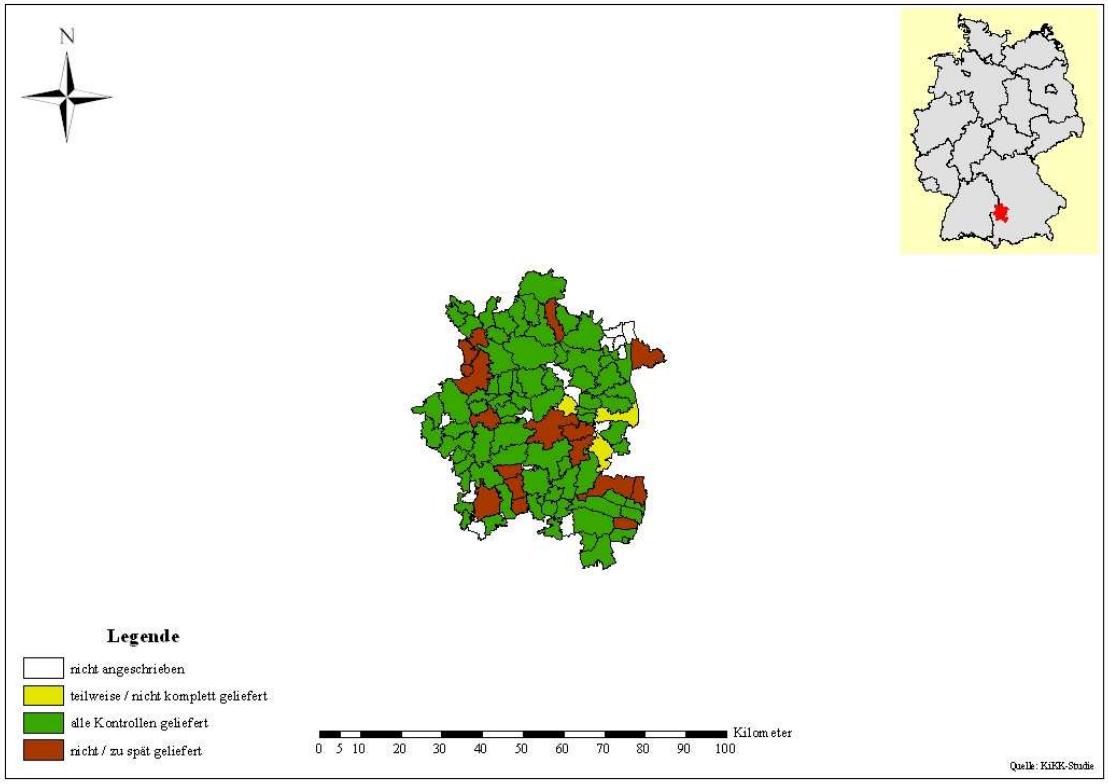
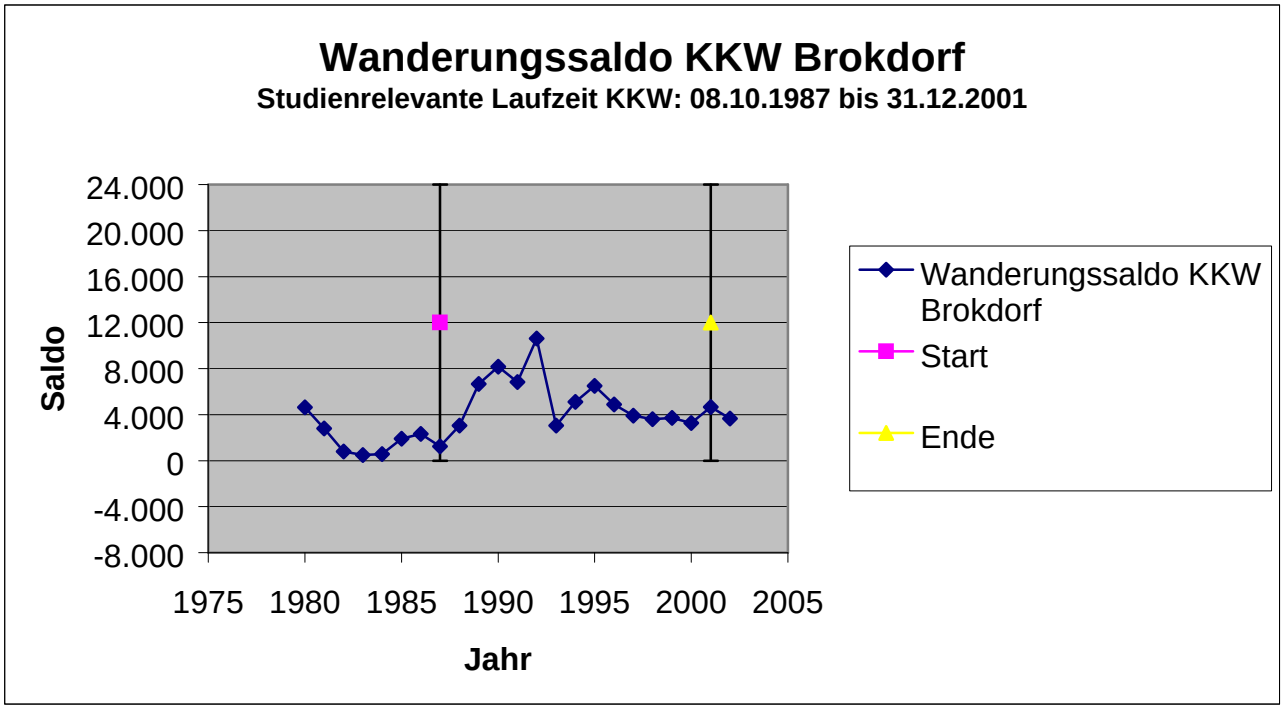


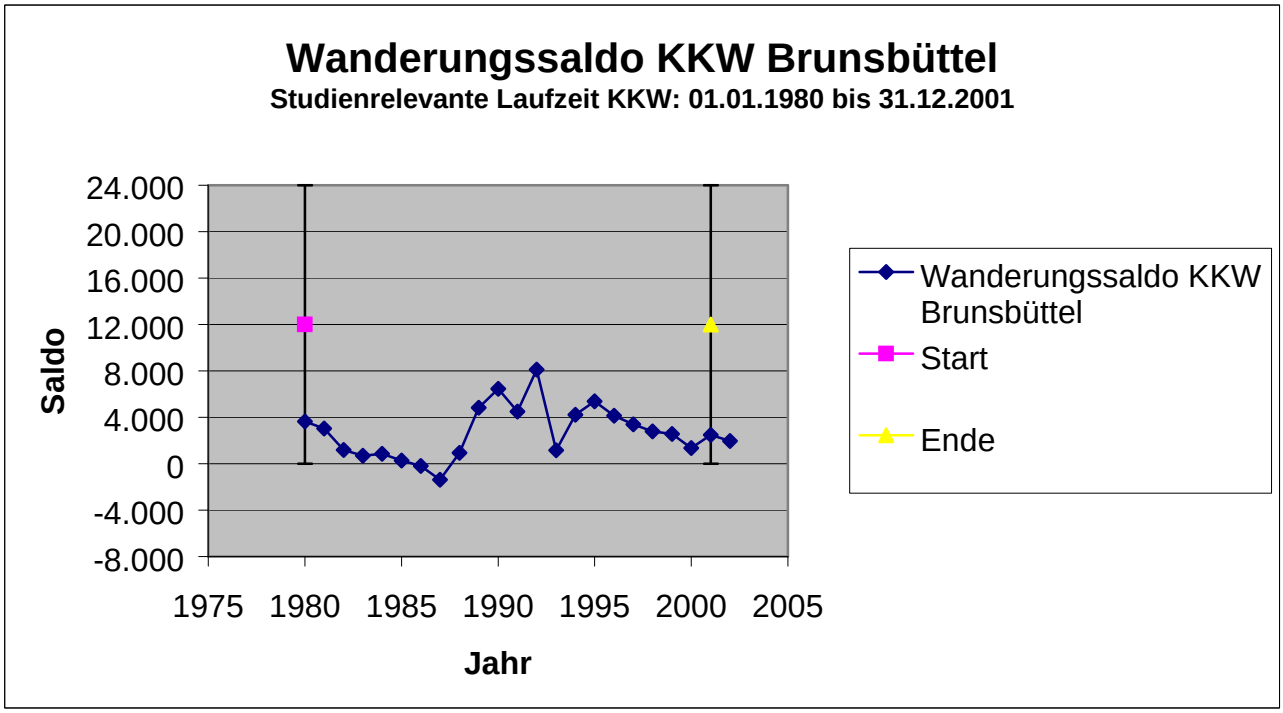
Abbildung D.15: Gemeinden der KKW-Region Gundremmingen, aus denen Kontrollen rekrutiert wurden



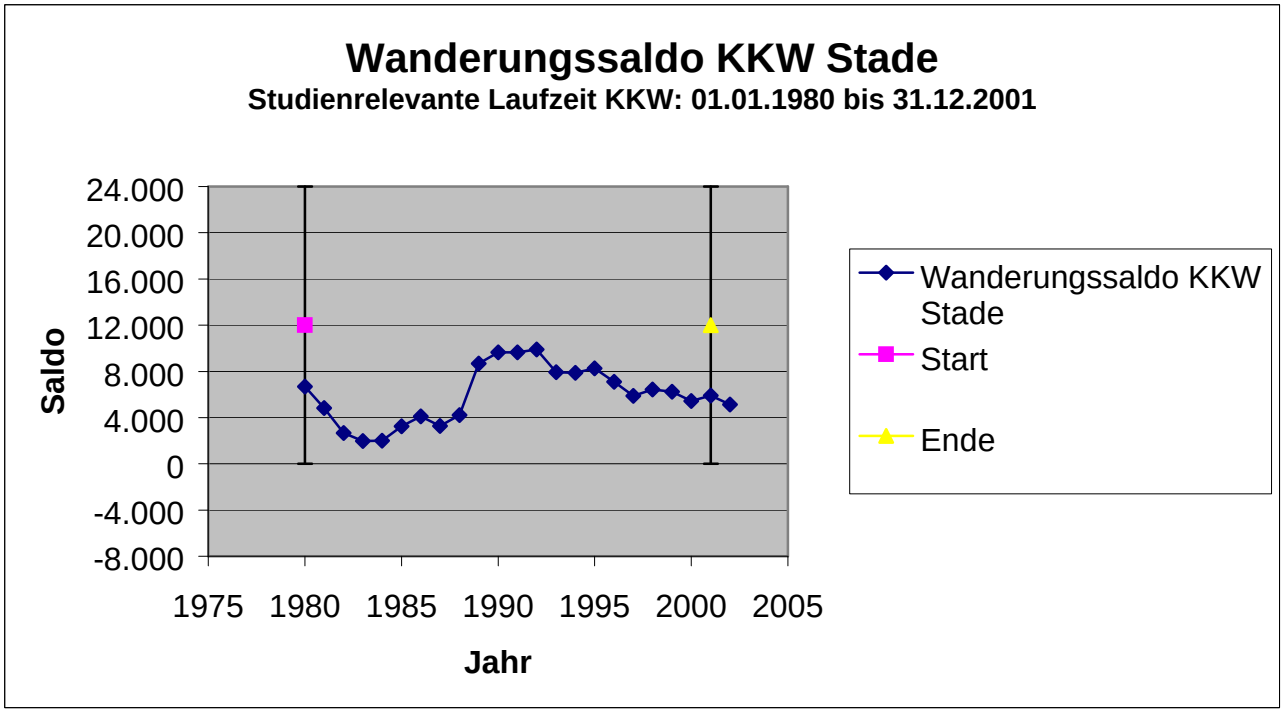
E Wanderungsbewegungen in den KKW-Regionen



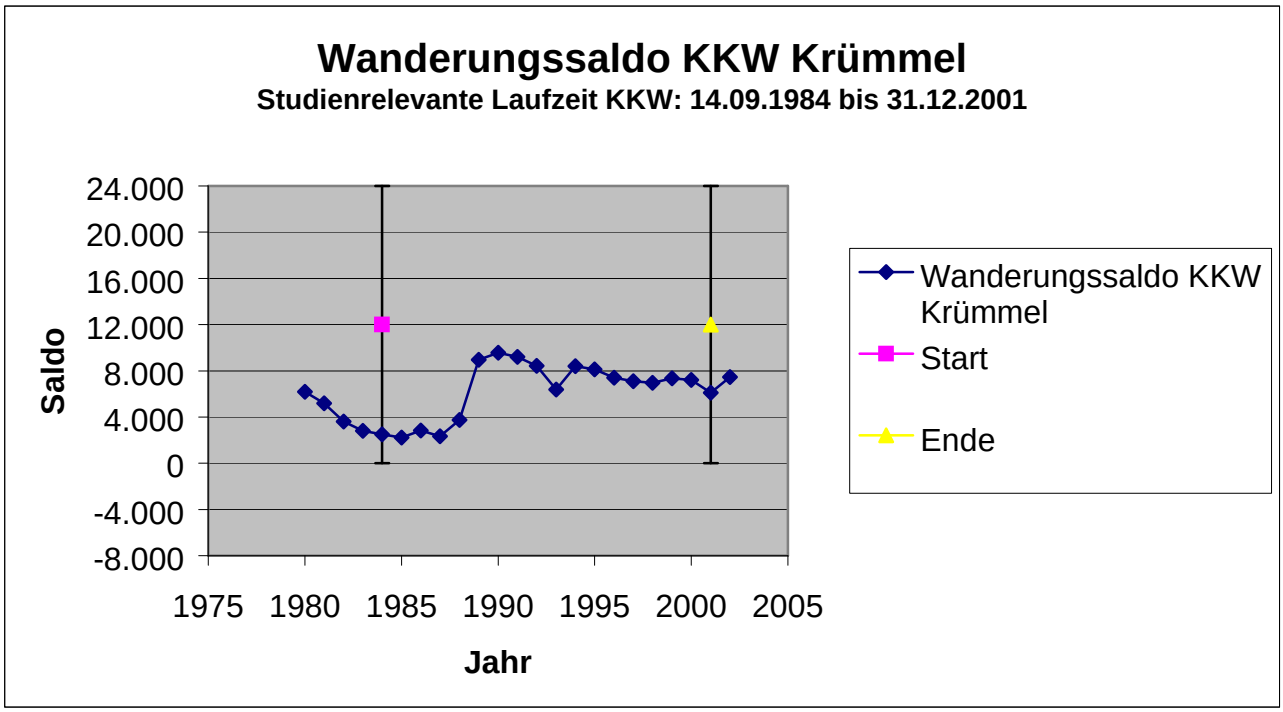
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Steinburg, Stade, Pinneberg)



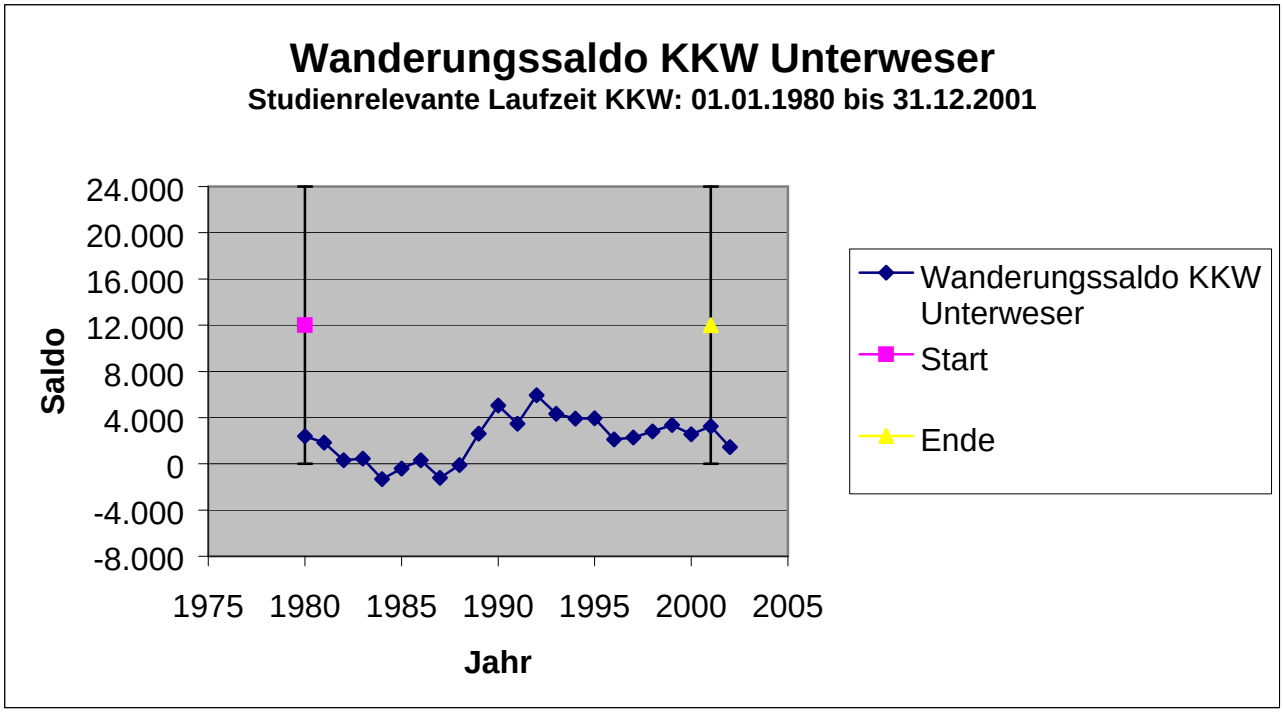
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Dithmarschen, Stade, Steinburg)



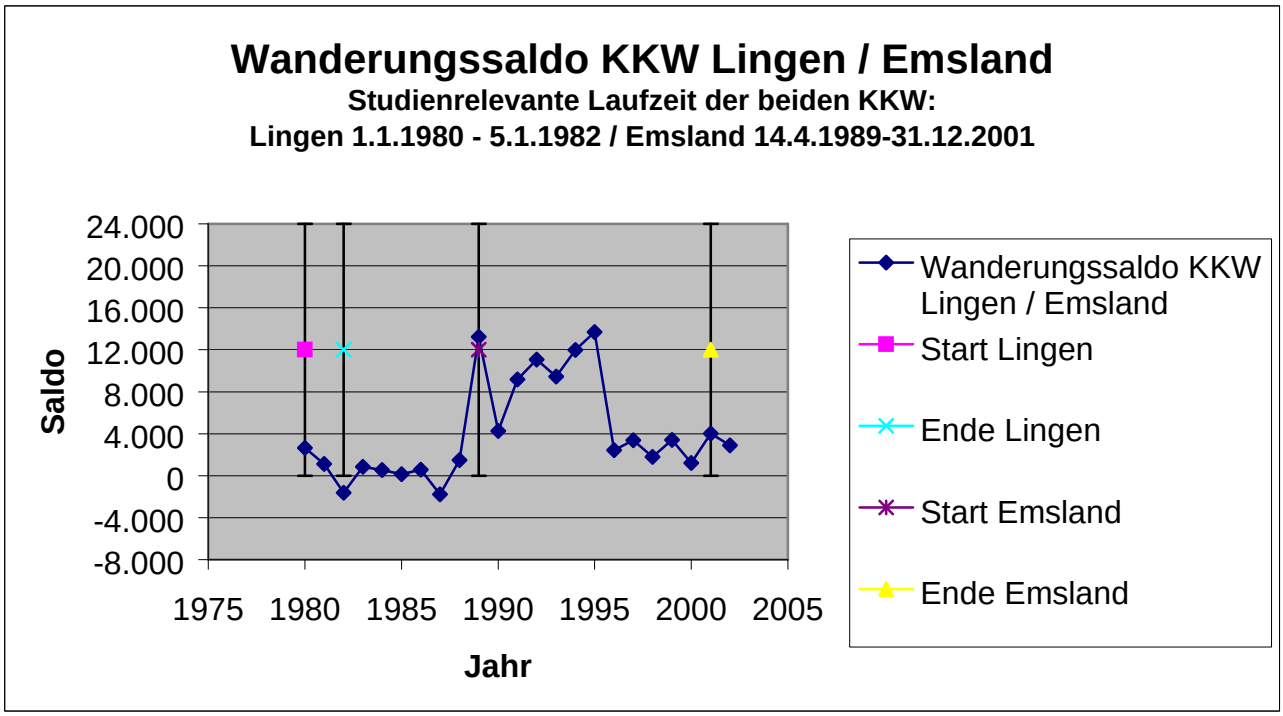
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Stade, Pinneberg, Harburg)



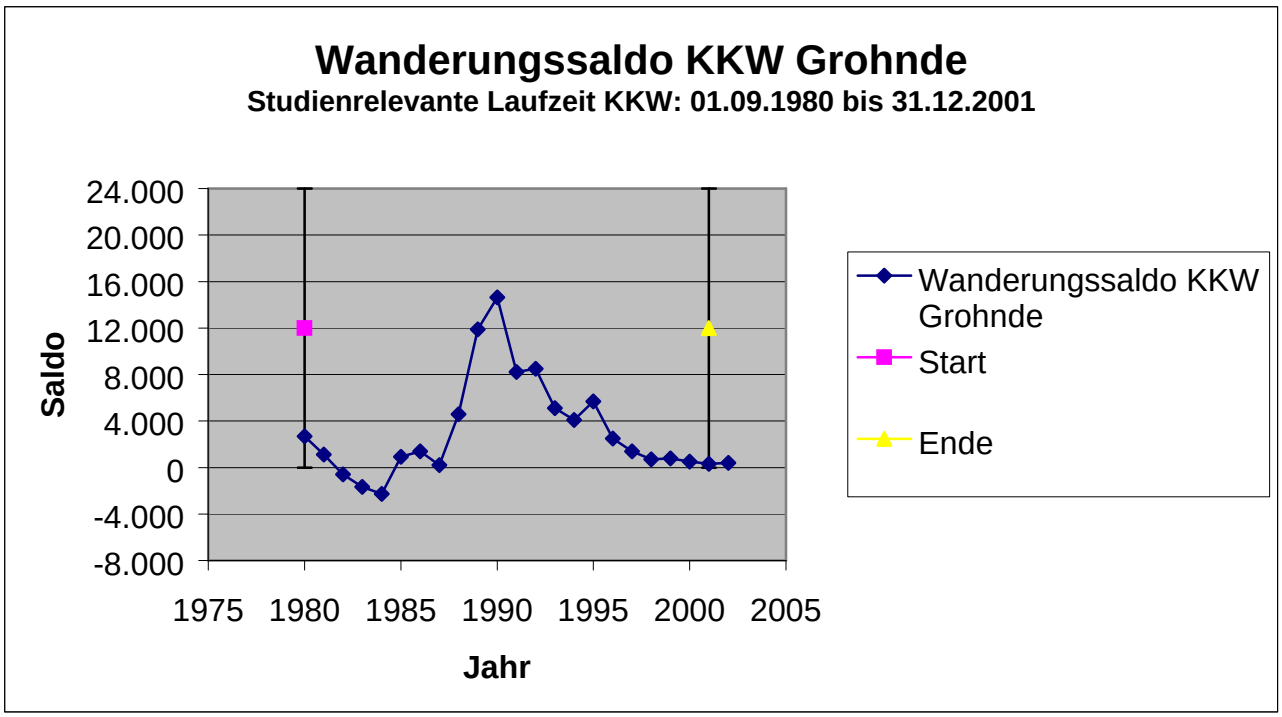
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Herzogtum Lauenburg, Harburg, Lüneburg)



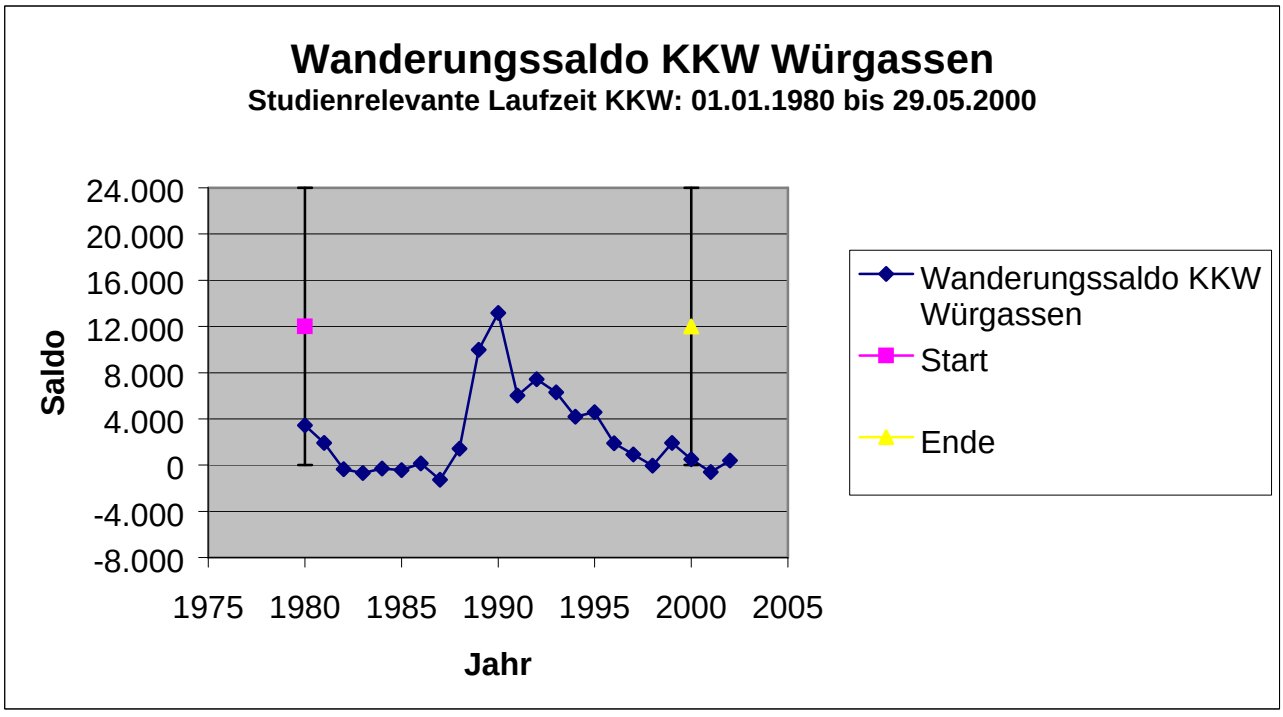
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Wesermarsch, Cuxhaven, Osterholz)



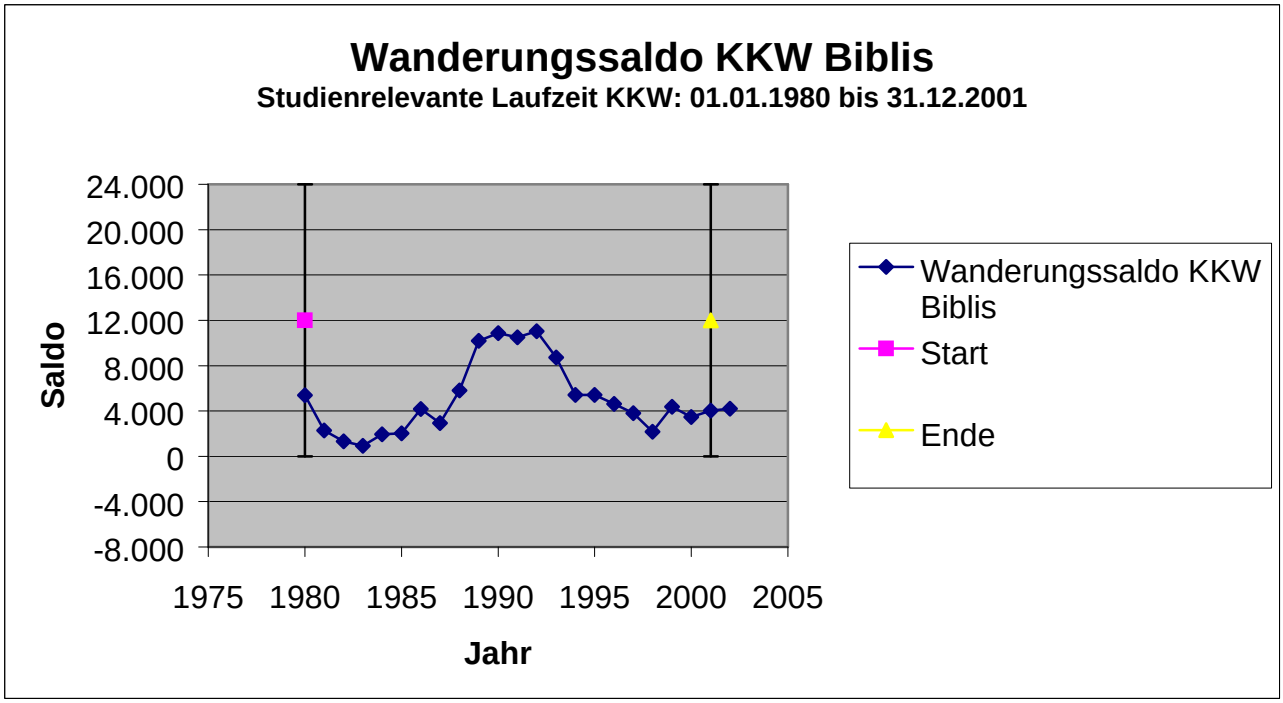
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Emsland, Grafschaft Bentheim, Osnabrück)



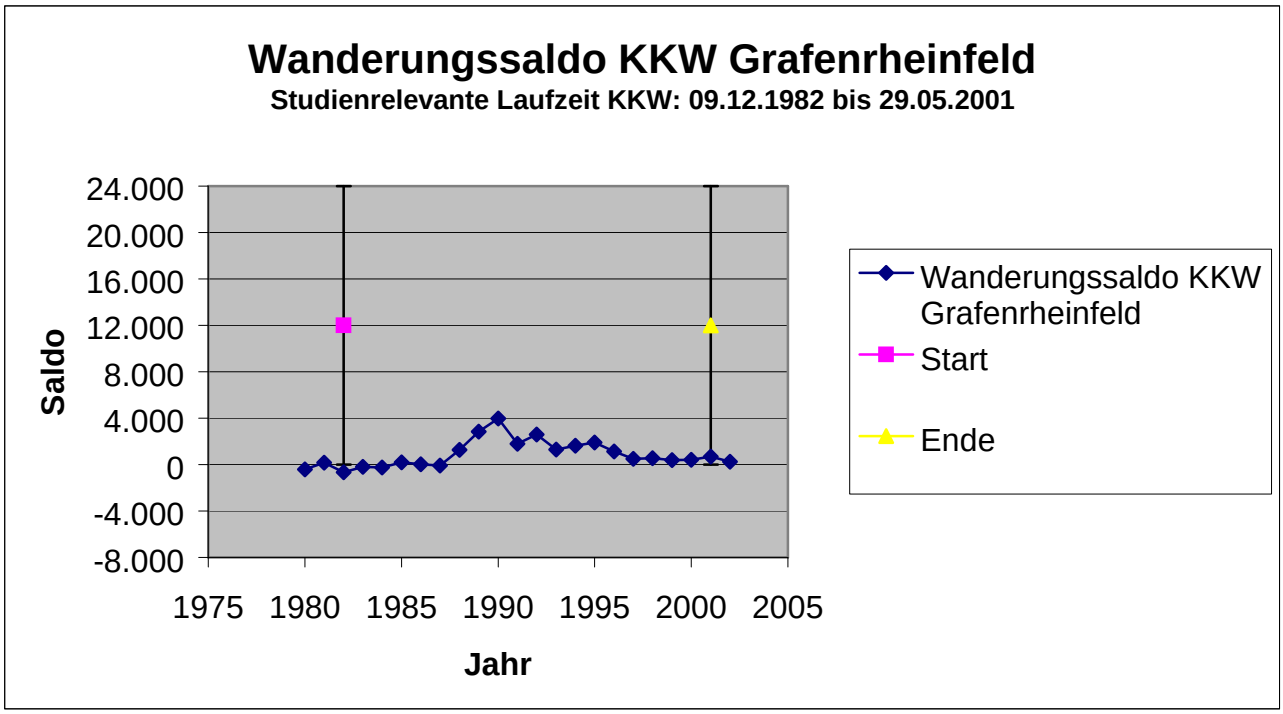
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Hameln-Pyrmont, Lippe, Holzminden)



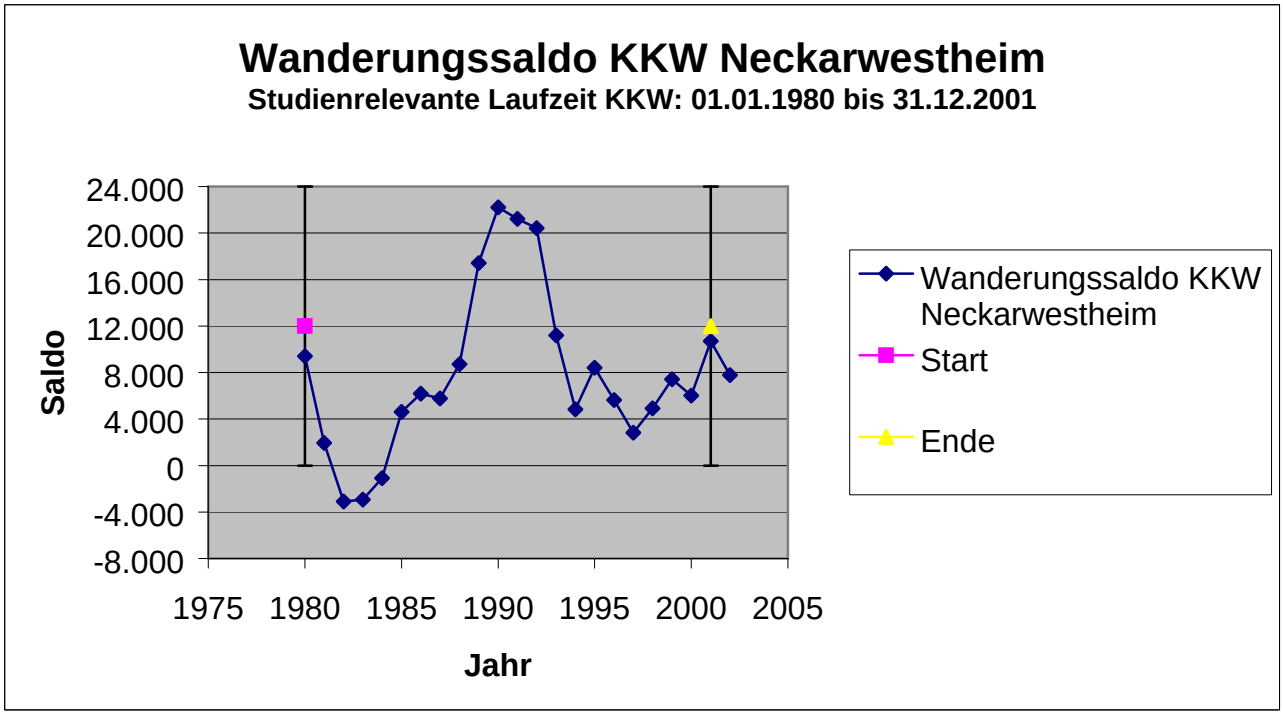
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Höxter, Holzminden, Northheim, Kassel)



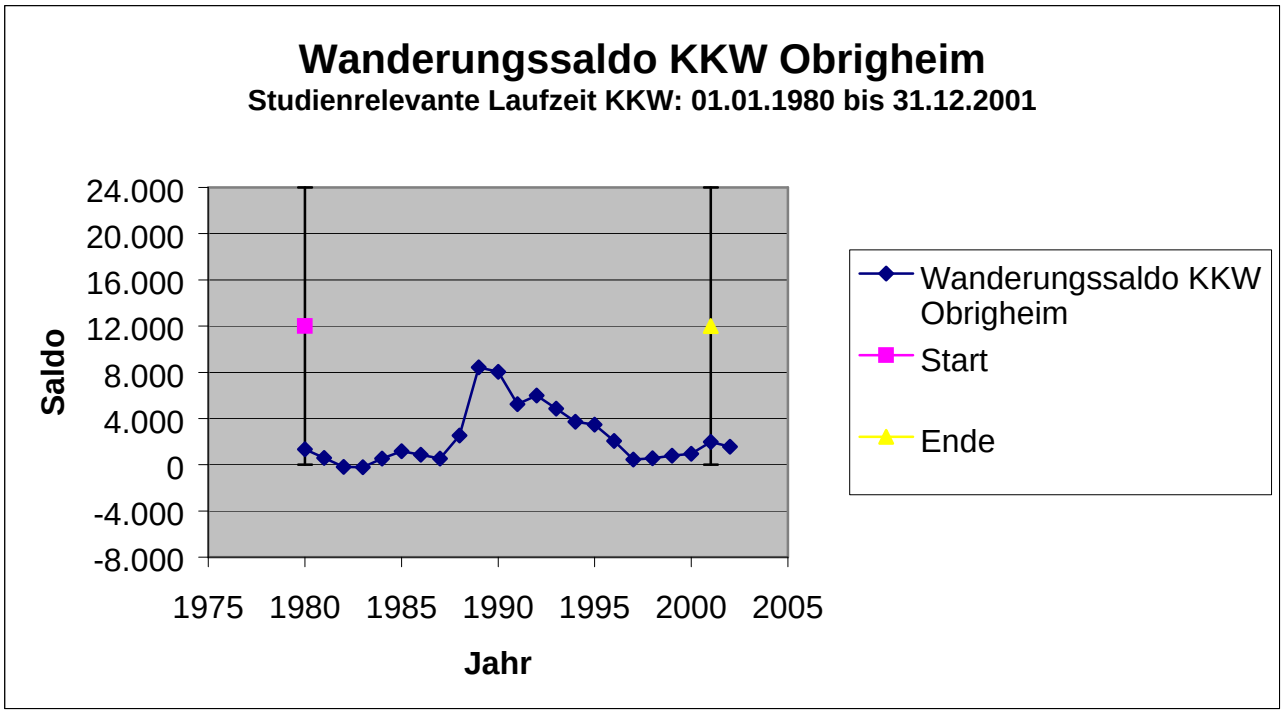
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Bergstraße, Stadt Worms, Odenwaldkreis, Alzey-Worms, Ludwigshafen)



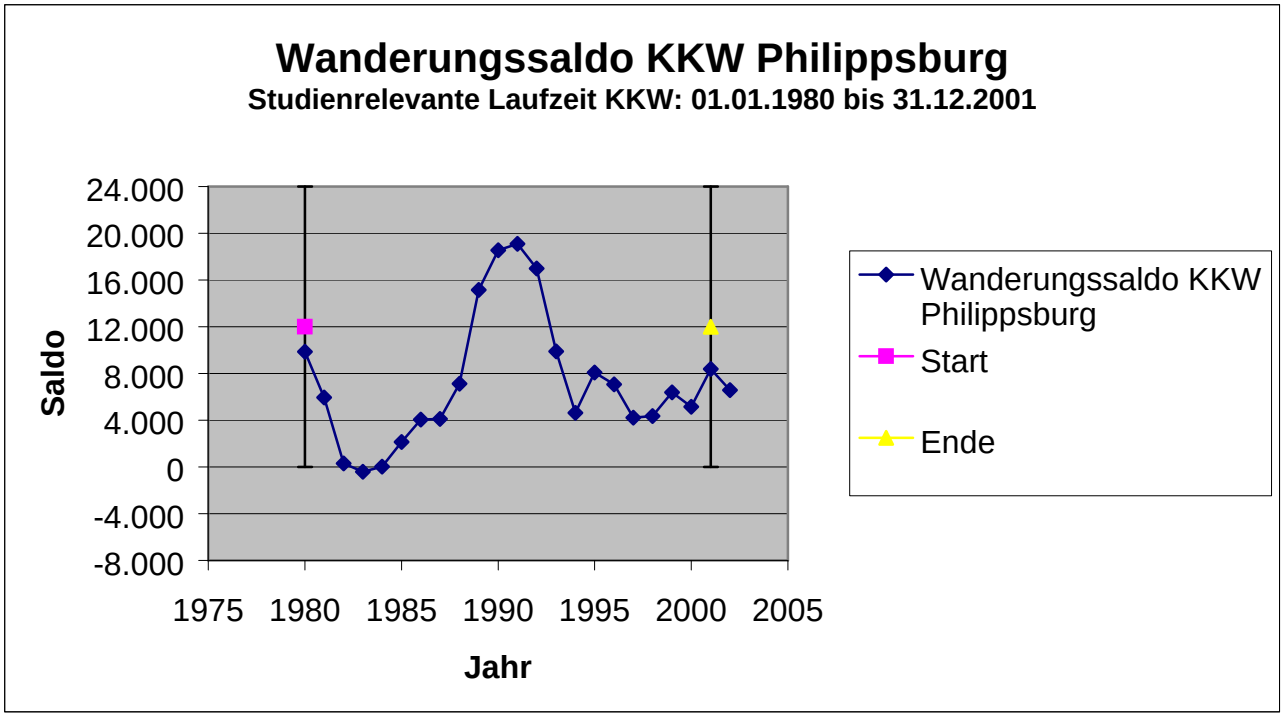
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Schweinfurt, Stadt Schweinfurt, Hassberge)



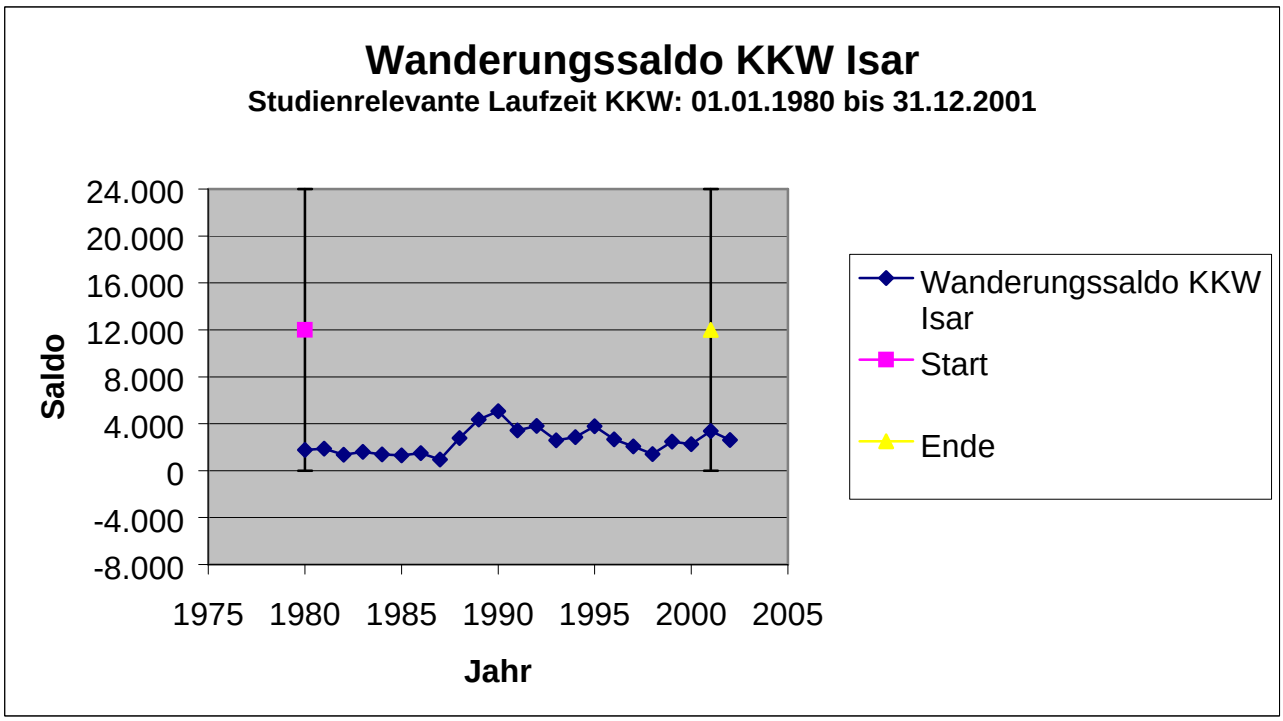
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Heilbronn, Karlsruhe, Stadt Heilbronn, Ludwigsburg)



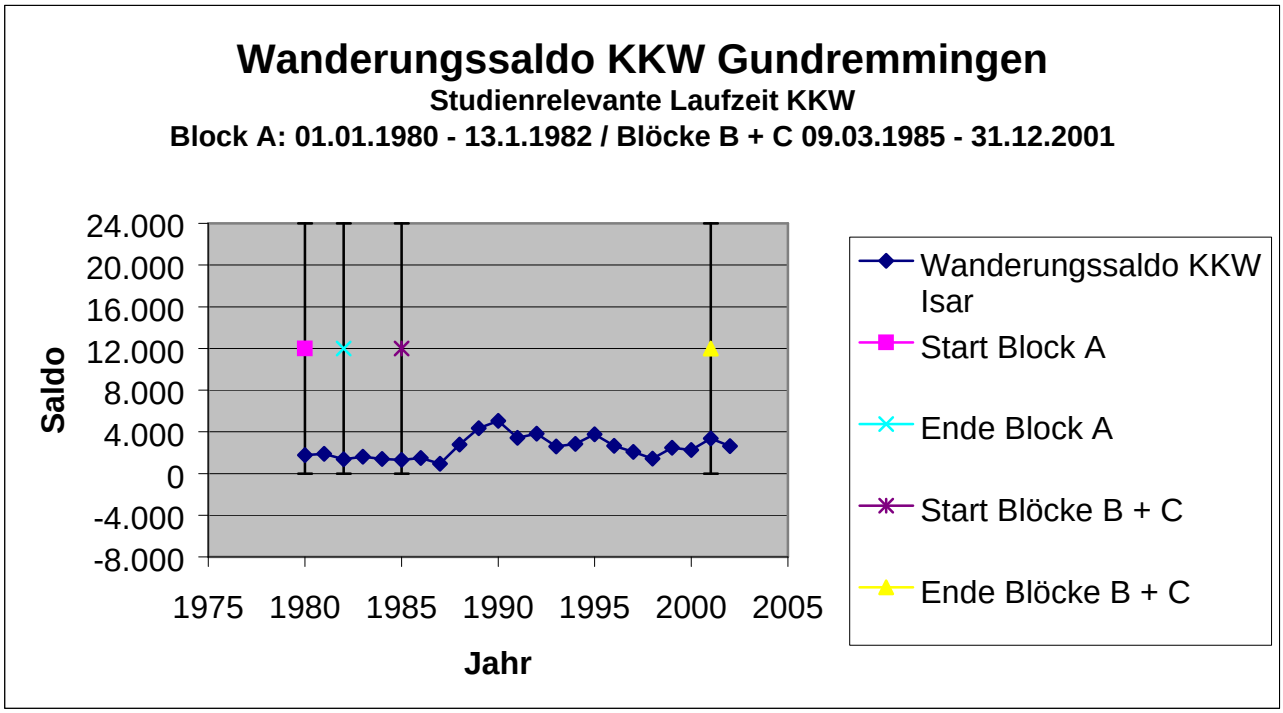
Quelle: statistische Landesämter 2005 (Gemeinden der Kreise: Neckar-Odenwald-Kreis, Odenwaldkreis, Main-Tauber-Kreis)



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)

Umweltforschungsplan des Bundesumweltministeriums (UFOPLAN)

Reaktorsicherheit und Strahlenschutz

Vorhaben StSch 4334:
Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie)

Teil 2: (Fall-Kontroll-Studie mit Befragung)

Peter Kaatsch
Claudia Spix
Sven Schmiedel
Renate Schulze-Rath
Andreas Mergenthaler
Maria Blettner

Im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und des Bundesamtes für Strahlenschutz

Bundesamt für Strahlenschutz

Der Bericht gibt die Meinung der Autoren wieder. Diese muss nicht unbedingt mit der des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit oder des Bundesamts für Strahlenschutz übereinstimmen.

Teil 2

(Fall-Kontroll-Studie mit Befragung)

Inhaltsverzeichnis Teil 2

Abbildungsverzeichnis Teil 2 6

Tabellenverzeichnis Teil 2 7

1 Einleitung Teil 2 10

2 Material und Methoden Teil 2 12

2.1 Studienregion 12
2.2 Studienpopulation 12
2.2.1 Auswahl der Fallkinder 12
2.2.2 Auswahl der Kontrollkinder 13
2.3 Studienzeitraum für Teil 2 14
2.4 Adressrecherchen und Kontakt zu den Probandenfamilien 14
2.4.1 Adressrecherchen 14
2.4.1.1 Adressrecherchen bei Fallfamilien 14
2.4.1.2 Adressrecherchen bei Kontrollfamilien 16
2.4.2 Kontaktierung der Probanden 16
2.4.2.1 Vorgehen bei der Rekrutierung der Probandenfamilien 16
2.4.2.2 Weitere Kontaktaufnahme 16
2.4.2.3 Besonderheiten bei der Kontaktaufnahme 19
2.5 Erhebungsinstrumente 19
2.5.1 Vorbereitungen zur Erhebung 19
2.5.1.1 Erstellung der Fragebögen 19
2.5.1.2 Pretest der Fragebögen 20
2.5.1.3 Zusätzliche Validierungsmaßnahme 20
2.5.1.4 Interviewerschulung und Durchführung der Interviews 20
2.5.2 Die Fragebögen 25
2.5.2.1 Der Kurzfragebogen („Rückantwort“) 25
2.5.2.2 Überblick über Themen des telefonischen Interviews (CATI) 27
2.5.2.3 Modifikationen der Fragen 34
2.6 Statistische Auswertung 35
2.6.1 Confoundervariablen 35
2.6.2 Analyse des Abstandsmaßes unter Berücksichtigung potenzieller Confounder 38
2.6.3 Regressionsanalyse für die potenziellen Confounder 40
2.6.4 Vergleich Regressionsergebnis Teil 1 und Teil 2 40
2.6.5 Methoden zur Auswertung der Wohnhistorie (Geokodierung) 41

3 Ergebnisse Teil 2 42

3.1 Deskription der Interviewdaten und Probandenfamilien (Teilnahme) 42
3.1.1 Deskription der Probandenfamilienzahl 42
3.1.2 Besonderheiten bei den Fallfamilien 46
3.1.3 Besonderheiten bei den Kontrollfamilien 46
3.1.4 Fallzahl für die Regressionsanalyse 47
3.1.5 Demografische Beschreibung der Probandenfamilien 47

3.1.6 Charakteristik der Interviewpartner 49
3.1.7 Abstandsdaten 49
3.1.8 Geokodierung der Angaben aus der Wohnhistorie 51
3.2 Auswertung der Teilnahmebereitschaft 54
3.2.1 Auswertung des Kurzfragebogens 54
3.2.1.1 Allgemeine Angaben zum Kind aus dem Kurzfragebogen 54
3.2.1.2 Alter der Eltern 57
3.2.1.3 Angaben zu leiblichen Geschwistern 60
3.2.1.4 Wohnsituation 61
3.2.1.5 Indizes (Kapitel 2.5.2.1) aus dem Kurzfragebogen 62
3.2.1.6 Zusammenfassung Kurzfragebogen 65
3.2.2 Vergleich von Teilnehmern- und Nichtteilnehmern 66
3.2.2.1 Methode 66
3.2.2.2 Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern nach demographischen und geographischen Merkmalen 67
3.2.2.3 Generelle Teilnahmebereitschaft 70
3.2.2.4 Teilnahme in der inneren 5km-Zone um das Kernkraftwerk 73
3.2.2.5 Multiple Regressionsanalyse der Teilnahmebereitschaft 76
3.2.2.6 Gründe für die Nichtteilnahme am telefonischen Interview 78
3.2.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Analyse der Teilnahmebereitschaft 80
3.3 Deskription der erhobenen Daten bei den einzelnen Confoundern 81
3.3.1 Tabellarische Darstelllung 81
3.3.2 Erläuterungen zu Ergebnissen einzelner Confoundervariablen (Tabelle 3.25) 87
3.4 Validierung mit medizinischen Unterlagen 89
3.4.1 Deskriptive Auswertung der Validierung mit medizinischen Unterlagen 90
3.4.2 Zusammenfassung der Validierungsstudie 97
3.5 Vergleich Regressionsergebnis Teil 1 mit Teil 2 (Kapitel 2.6.4) 98
3.6 Bewertung des „Change-in-Estimate“ des Abstandsmaßes durch die Confounder 101
3.6.1 Change-in-Estimate Analyse 101
3.6.2 Zusammenfassung der Change in Estimate Analyse 103
3.7 Bewertung anderer potenzieller Risikofaktoren 103
3.8 Auswertung der Wohnhistorie 104
3.8.1 Auswertung der Wohnhistorie nach Auswerteplan 105
3.8.2 Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zur Wohnhistorie 105

4 Diskussion Teil 2 109

4.1 Interviewdaten 109
4.2 Regressionsanalyse 110
4.2.1 Vergleich Regressionsergebnis Teil 1 mit Teil 2 110
4.2.2 Confounder 111
4.2.3 Abstandsbetrachtungen 111

Glossar 113

Literatur Teil 2 114

Danksagungen 122

Anhang Teil 2 I

Abbildungsverzeichnis Teil 2

Abbildung 2.1: Vorgehen bei Adressrecherchen von Fallfamilien 15
Abbildung 2.2: Ablaufplan von erster Kontaktaufnahme bis zur Auswertung 18
Abbildung 3.1: Darstellung der ein- und ausgeschlossenen Fall- und Kontrollfamilien beim Übergang von Teil 1 zu Teil 2: 44
Abbildung 3.2: Histogramm Abstand von Wohnadresse zum nächstgelegenen Kernkraftwerk getrennt für Fall- und Kontrollkinder, die in der bedingten logistischen Regression berücksichtigt werden 50
Abbildung 3.3: Alter des Kindes zum Stichtag nach Angabe aus dem Kurzfragebogen 57
Abbildung 3.4: Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt nach Teilnehmer-Nichtteilnehmer- und Fall-Kontroll-Status aus dem Kurzfragebogen 60
Abbildung C.1: Grafische Darstellung der verschiedenen Datenbanken VII
Abbildung D.1: Responserate pro einzelnen Erinnerungsschritt IX

Tabellenverzeichnis Teil 2

Tabelle 2.1: Übersicht über die Confoundervariablen 37
Tabelle 2.2: Kontrollfragen und dazugehörige Confoundervariablen 38
Tabelle 3.1: Darstellung der zustande gekommenen Matchgruppen aufgrund der Interviews und sich daraus ergebender Ausschlüsse 47
Tabelle 3.2 a: Verteilung von einbezogenen Fall- und Kontrollkindern 48
Tabelle 3.3: Interviewpartner bei einbezogenen Fall- und Kontrollfamilien 49
Tabelle 3.4: Verteilung in Abstandskategorien der einbezogenen Fälle und Kontrollen aus Teil 2 51
Tabelle 3.5: Verteilung in Abstandskategorien der Fälle und Kontrollen aus Teil 2, die in die bedingte logistische Regression einbezogen werden können 51
Tabelle 3.6: Qualität der Adresskoordinaten bei der Wohnhistorie: Adressen auf Basis der Selbstangaben der Probanden 52
Tabelle 3.7: Umzugshäufigkeit bei den einbezogenen Fällen und Kontrollen 52
Tabelle 3.8: Verteilung der Abstände der Fall- und Kontrollfamilien aus der bedingten logistischen Regression nach Rückrechnung des Abstandsmaßes aus der Wohnhistorie 53
Tabelle 3.9: Ausgefüllte Kurzfragebögen nach Teilnehmern und Nichtteilnehmern, Fällen und Kontrollen 54
Tabelle 3.10: Allgemeine Angaben zum Kind aus dem Kurzfragebogen 56
Tabelle 3.11: Alter der Eltern nach Angabe im Kurzfragebogen 59
Tabelle 3.12: Angaben zu leiblichen Geschwistern aus dem Kurzfragebogen 61
Tabelle 3.13: Wohnsituation und Anzahl der Wohnräume und Wohnungen im Haus nach Angabe im Kurzfragebogen 62
Tabelle 3.14: Häufigkeitsverteilung der Indizes (Kapitel 2.5.2.1) aus dem Kurzfragebogen 64
Tabelle 3.15: Verteilung der Nichtteilnehmer am telefonischen Interview nach demographischen Merkmalen der Fall- und Kontrollkinder. Analog zu den Teilnehmern in Tabellen 3.2a und 3.2b. 68
Tabelle 3.16: Teilnahmebereitschaft der befragten Probanden nach demographischen Merkmalen der Fall- und Kontrollkinder 71
Tabelle 3.17: Teilnahmebereitschaft der befragten Probanden nach Abstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk 72
Tabelle 3.18: Teilnahmebereitschaft der befragten Probanden aufgeteilt nach Wohnung innerhalb / außerhalb der inneren 5km-Zone um das jeweilige Kernkraftwerk 72
Tabelle 3.19: Teilnahmebereitschaft der befragten Probanden aufgeteilt nach Wohnung innerhalb / außerhalb der inneren 10km-Zone um das jeweilige Kernkraftwerk 72
Tabelle 3.20a: Demographische Merkmale von einbezogenen Teilnehmern am telefonischen Interview in der inneren 5km-Zone zum Kernkraftwerk 74
Tabelle 3.21: Teilnahmebereitschaft nach demographischen Merkmalen in der inneren 5km-Zone zum Kernkraftwerk; N = Anzahl der

Teilnehmer+Anzahl der Nichtteilnehmer Angaben, die sich auf weniger als 5 Teilnehmer+Nichtteilnehmer beziehen in Klammern . 76
Tabelle 3.22: Modellierung der Wahrscheinlichkeit der Teilnahme am telefonischen Interview mittels binär logistischer Regression in Abhängigkeit vom Fall-Kontroll-Status, den demographischen Merkmalen der Fall- und Kontrollkinder, dem Jahr der Diagnose/des Stichtags sowie vom Gebietstyp N=1056 Teilnehmer, 665 Nichtteilnehmer. 78
Tabelle 3.23: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalysen mit Entfernungskategorien ≤ 5km im Vergleich zu > 5km und ≤ 10km im Vergleich zu > 10km, jeweils korrigiert für die Einflussfaktoren aus Tabelle 3.22 N=1056 Teilnehmer, 665 Nichtteilnehmer..... 78
Tabelle 3.24: Von den Nichtteilnehmern angegebene Gründe für Nichtteilnahme am telefonischen Interview 80
Tabelle 3.25: Übersicht über Ausprägung der Confoundervariablen in Confounderblöcken. Hier sind nur die in die Regressionsanalyse einbezogenen Fälle und Kontrollen (360 Fälle/696 Kontrollen) enthalten..... 82
Tabelle 3.26: Übersicht über die Anzahl der erfragten, zugesagten und zugesendeten Kopien..... 91
Tabelle 3.27: Verteilung von Fall- und Kontrollkindern, die nach Kopien gefragt wurden, nach Kategorien..... 92
Tabelle 3.28: Verteilung von Fall- und Kontrollkindern, die mindestens eine Kopie geschickt haben, nach Kategorien..... 92
Tabelle 3.29: Übersicht über die Resultate der eingebetteten Validierungsstudie zu Elternangaben auf Basis des Mutterpasses (24 Fälle, 57 Kontrollen) 93
Tabelle 3.30: Übersicht über die Resultate der eingebetteten Validierungsstudie zu Elternangaben auf Basis der kindlichen Impfausweises (24 Fälle, 68 Kontrollen) 95
Tabelle 3.31: Übersicht über die Resultate der eingebetteten Validierungsstudie zu Elternangaben auf Basis des Untersuchungsheftes (24 Fälle, 66 Kontrollen) 97
Tabelle 3.32: Vergleich Regressionsergebnis Teil 1 mit Teil 2..... 100
Tabelle 3.33: Veränderung des Regressionskoeffizienten von Teil 2 (Leukämien, Lymphome und ZNS) durch Berücksichtigung von Confoundern (CIE=Change-in-Estimate). 101
Tabelle 3.34: Veränderung des Regressionskoeffizienten von Teil 2 (Leukämien inkl. Non-Hodgkin Lymphom) durch Berücksichtigung von Confoundern (CIE=Change-in-Estimate)..... 102
Tabelle 3.35: Veränderung des Regressionskoeffizienten von Teil 2 (ZNS-Tumoren) durch Berücksichtigung von Confoundern (CIE=Change-in-Estimate). 102
Tabelle 3.36: Regressionsergebnis unter Verwendung des Wohnhistorie-korrigierten Abstandsmaßes..... 105
Tabelle 3.37: Regressionsergebnis unter Verwendung des Wohnhistorie-korrigierten Abstandsmaßes..... 106
Tabelle 3.38: Regressionsergebnisse unter Verwendung verschiedener Definitionen für das Abstandsmaß..... 107
Tabelle 3.39: Vergleichsrechnung unter Berücksichtigung falsch gelieferter Wohnadressen 108
Tabelle D.1: Kurzfragebogen und relevante Prozesszahlen..... XI

Tabelle D.2: Einwohnermeldeamtsrecherchen XII
Tabelle D.3: Telefonische Kontaktaufnahme mit erfolgreich durchgeführten Interviews XIII
Tabelle D.4: Reaktionen nach erneutem Zusenden der Unterlagen XIV

1 Einleitung Teil 2

In Teil 2 wurde eine Untermenge der Fall- und der zugehörigen Kontrollfamilien aus Teil 1 nach ausgewählten Confoundern befragt, von denen vermutet wird, dass sie einen Einfluss auf die Entstehung von Krebserkrankungen im Kindesalter haben könnten. Sollte dabei die Verteilung dieser Confounder auch mit dem Abstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk korrelieren, könnten sie die in Teil 1 beobachtete Beziehung zwischen Abstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk und Krebsrisiko beeinflussen.

„Ausgewählt für die Erhebung wurden somit Variablen, von denen aus früheren Studien eine Wirkung auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit vermutet wurde“ *(Auswerteplan Kapitel 6.3)*. Auch waren einige Confounder durch die Projektausschreibung vorgegeben. Die ausgewählten Confounder gliedern sich in die Blöcke

- Soziale Schicht,
- Zusätzliche Strahlenexposition,
- Andere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren,
- Spezifische Faktoren in Zusammenhang mit der immunologischen Situation des Kindes und
- Sonstiges.

Sie werden im Kapitel 2.5.2.2 ausführlich einzeln vorgestellt.

Erfasst wurden nur Ereignisse, die vor dem Zeitpunkt der Diagnose der Krebserkrankung des Fallkindes (und beim Kontrollkind analog bis zum Diagnosedatum des entsprechenden Fallkindes) lagen.

Bedingt durch die relativ kleine Fallzahl und die damit verbundene geringe Power sollte in Teil 2 nicht untersucht werden, inwieweit es sich bei diesen potenziellen Confoundern um tatsächliche Risikofaktoren für Krebs bei Kindern handelt. Hierzu liegen Publikationen aussagekräftigerer nationaler und internationaler Studien vor [29;37;52].

Zur Überprüfung des Beitrages von Confoundern sollte die aus Teil 1 resultierende Schätzung des Regressionsparameters für die aus Teil 2 zur Verfügung stehenden Daten wiederholt werden. Auf dieser Basis sollte dann eine Gesamtbewertung, ob und inwieweit die in Teil 2 erfragten Confounder die Regressionsparameterschätzung beeinflussen, erfolgen.

Im telefonischen Interview wurde bei den Probandenfamilien zusätzlich die individuelle Wohnhistorie vom Schwangerschaftsbeginn bis zum Stichtag (Erstdiagnose des Falls) erfasst. Damit sollte eine Sensitivitätsanalyse der Parameterschätzung durchgeführt werden *(Auswerteplan Kapitel 9.1)*. Sie sollte ebenfalls zur Bewertung von Teil 1 herangezogen werden, da in Teil 1 nur die Wohnung zum Stichtag berücksichtigt werden konnte.

Bei einer Sitzung des Expertengremiums im Februar 2007 wurde abweichend von der bis hierhin beschriebenen Vorgehensweise vereinbart, die erhobenen Einflussvariablen nicht nur in ihrer Eigenschaft als Confounder, sondern auch in Bezug auf das Krankheitsrisiko zu untersuchen.

2 Material und Methoden Teil 2

2.1 Studienregion

Die Studienregion in Teil 2 der Studie entsprach der Studienregion aus Teil 1. Bezogen auf die einzelnen Kernkraftwerke gab es keine Änderungen gegenüber den festgelegten Studienregionen- und Zeiträumen zu Teil 1 *(Bericht Teil 1 Kapitel 2.1).*

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Auswahl der Fallkinder

Die Fallkinder von Teil 2 stellen eine Teilmenge der Fallkinder aus Teil 1 dar. Die Kriterien als Fallkind in die Fall-Kontrollstudie mit Befragung (Teil 2) eingeschlossen zu werden, waren:

- Diagnose der Krebserkrankung im Zeitraum vom 01.01.1993-31.12.2003
- erstmalig erkrankt an einer Leukämie, einem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS) oder einem Lymphom gemäß der ICCC Gruppen I-III[1]
- bei Diagnosestellung jünger als 5 Jahre
- gemeldet mit ihrem Wohnsitz zum Zeitpunkt der Diagnose in einem der definierten Landkreise *(Bericht Teil 1 Kapitel 2.1)*
- dem DKKR (Deutschen Kinderkrebsregister) bekannt

Im Gegensatz zu Teil 1 wurden keine Fallkinder eingeschlossen, die an einem embryonalen Tumor (Ausnahme: Medulloblastom, zählt zu den Tumoren des zentralen Nervensystems) oder weiteren oben nicht genannten Malignomen erkrankt waren. Damit wurden auch alle Kinder mit soliden Tumoren (ICCC IV-XII) außer den ZNS-Tumoren ausgeschlossen *(Auswerteplan Kapitel 1.1).*

Die oben aufgeführten drei Krebsentitäten bildeten zusammen die Hauptgruppe für Teil 2. Zusätzlich wurden für die Auswertung vorab noch folgende Untergruppen definiert:

- Leukämien (ICCC Ia-e),
- akute lymphatische Leukämien (ICCC Ia),
- akute lymphatische Leukämien zusammen mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) (ICCC Ia, IIb),

[1] ICCC = internationale Klassifikation der Krebserkrankungen bei Kindern [26]

- ZNS-Tumoren (ICCC IIIa- f)

Diese Gruppen wurden gewählt, weil es sich hierbei um die am häufigsten auftretenden Krebserkrankungen im Kindesalter handelt und ionisierende Strahlung als mögliche Ursache diskutiert wird [24;29;40]. Im Gegensatz zu Teil 1 wurde aufgrund der geringen Fallzahl auf eine getrennte Auswertung der Kinder mit einer akuten myeloischen Leukämie verzichtet.

Es wurden Fallkinder nach der Befragung von der Auswertung ausgeschlossen, wenn im Interview Fragen zu folgenden Punkten bejaht wurden (Anhang E: *Fragebogen Fragen 6.1-6.3 und 6.9*):

- vor dem Stichtag erfolgte Strahlentherapie beim Indexkind (als Indexkind wird das in die Studie eingeschlossene Kind bezeichnet) ,
- eine vor dem Stichtag diagnostizierte Autoimmunkrankheit beim Indexkind,
- vor dem Stichtag eine Einnahme von Immunsuppressiva beim Indexkind,
- vor dem Stichtag eine Organtransplantation beim Indexkind

Mit Stichtag ist der Tag gemeint, an dem beim Fall die Krebsdiagnose gestellt wurde bzw. bei einer Kontrolle das Diagnosedatum des zugehörigen Falls.

2.2.2 Auswahl der Kontrollkinder

Die zu den ausgewählten Fallfamilien bereits in Teil 1 in der Auswertung berücksichtigten drei Kontrollfamilien wurden auch in Teil 2 einbezogen. Damit ist Teil 2 bezüglich der Probanden prinzipiell eine echte Teilmenge von Teil 1. Zu den Fällen, bei denen sich gegen Ende der Befragung herausstellte, dass keine der drei vorgesehenen Kontrollfamilien dieses Falls bereit war, an den Interviews teilzunehmen, wurde – wie im Auswerteplan festgelegt - ausnahmsweise von diesem Prinzip abgewichen. Dann wurden aus der für Teil 1 zusammengestellten Liste von bis zu sechs potenziellen Kontrollkindern für jedes Fallkind die bisher nicht berücksichtigten Kontrollkinder (sog. „Ersatzbank“) angeschrieben.

Für weitere Einzelheiten zur Auswahl der Kontrollkinder wird auf den Bericht Teil 1 Kapitel 2.3 verwiesen. Ansonsten galten für die Kontrollkinder die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Fallkinder.

2.3 Studienzeitraum für Teil 2

Der Studienzeitraum umfasste den 01.01.1993 bis zum 31.12.2003. In diesem Zeitraum musste beim erkrankten Kind die Diagnose gestellt worden sein.

Für die Fallkinder galt, dass sie nur berücksichtigt werden konnten, wenn sie bis zum 30.06.2004 beim DKKR gemeldet worden waren (erfahrungsgemäß sind circa 95% aller Meldungen neu erkrankter Kinder des Vorjahres bis Mitte des Folgejahres eingetroffen).

2.4 Adressrecherchen und Kontakt zu den Probandenfamilien

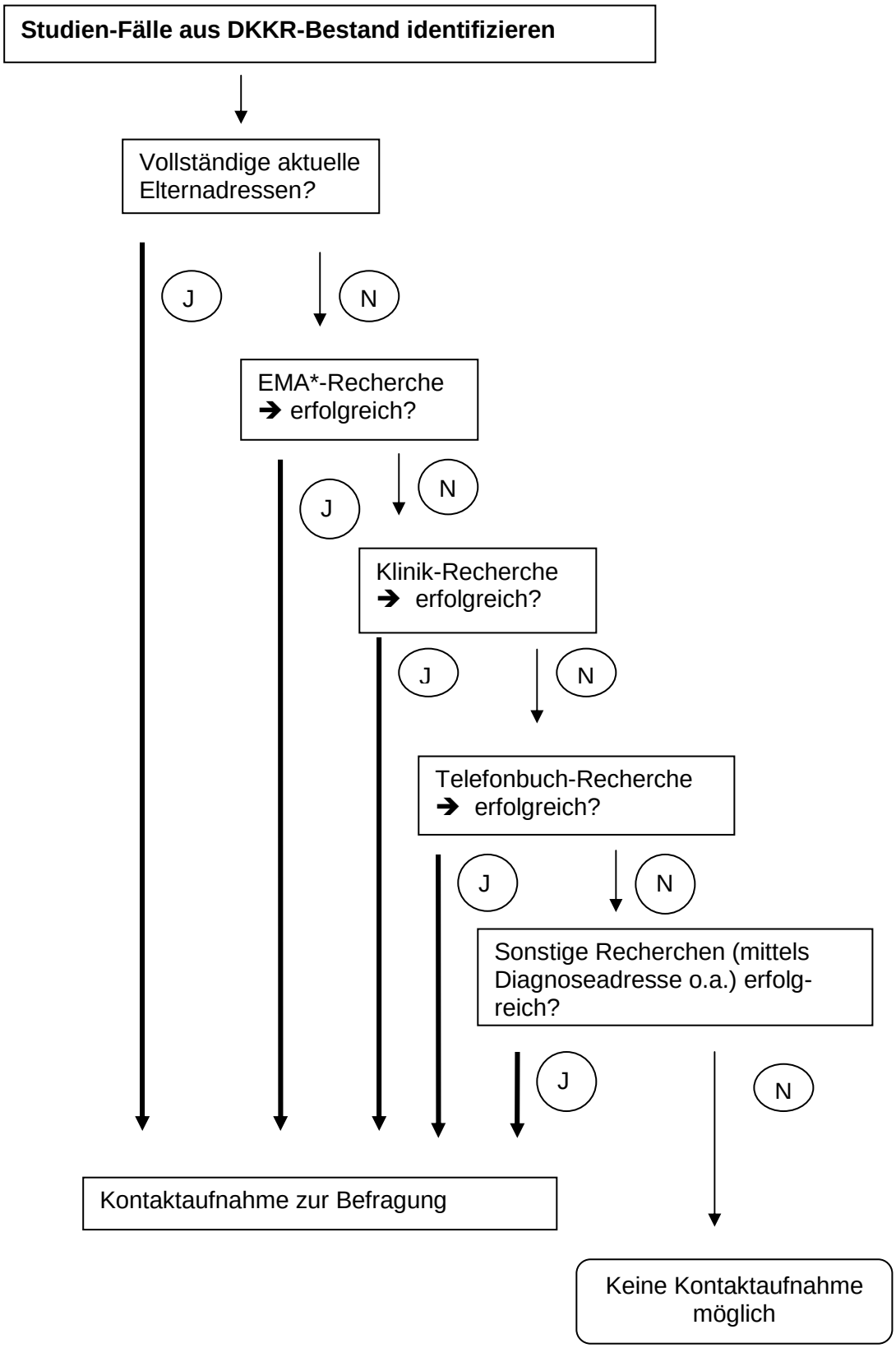
Insgesamt sollten zunächst 1873 Probandenfamilien (471 Fallfamilien und 1402 Kontrollfamilien, siehe *Bericht Teil 1 Tabelle 3.13*) befragt werden. Die Feldphase der Befragung erstreckte sich über 18 Monate.
Fall- und Kontrollfamilien wurden zeitgleich angeschrieben, um möglichst einen recall bias und andere zeitliche Verzerrungen zu vermeiden. Hier wurde bewusst in Kauf genommen, dass u. U. Fallfamilien ohne zugehörige Kontrollfamilien oder Kontrollfamilien ohne zugehörige Fallfamilien interviewt wurden.

2.4.1 Adressrecherchen

2.4.1.1 Adressrecherchen bei Fallfamilien

Seit den 90er Jahren werden bei der Erhebung relevanter Daten für das Kinderkrebsregister auch die vollständigen Adressen der betroffenen Familien erhoben. Allerdings waren für die Befragung bei circa einem Drittel der Probandenfamilien Recherchen der aktuellen Adresse erforderlich, da die Familien in der Zwischenzeit umgezogen waren. Das Vorgehen bei der erforderlichen Adressrecherche war im Operationshandbuch *(Operationshandbuch Kapitel 3.5.1)* festgelegt worden und ist dem folgenden Flussdiagramm zu entnehmen (Abbildung 2.1).

Abbildung 2.1: Vorgehen bei Adressrecherchen von Fallfamilien



* EMA = Einwohnermeldeamt

2.4.1.2 Adressrecherchen bei Kontrollfamilien

Bei den Einwohnermeldeamtsrecherchen in Teil 1 waren für alle Kontrollfamilien ab dem Stichjahr 1993 nicht nur die Adresse zum Stichtag, sondern auch die Wegzugsadresse recherchiert worden, so dass nur vereinzelt weitere Adressrecherchen erforderlich waren (wenn die Familien in der Zwischenzeit erneut umgezogen waren) (Einzelheiten siehe Anhang D*).*

2.4.2 Kontaktierung der Probanden

2.4.2.1 Vorgehen bei der Rekrutierung der Probandenfamilien

Die erste Kontaktaufnahme erfolgte mit einem Schreiben an die Fall- und Kontrollfamilien, welches für beide Gruppen gleichgehalten worden war. Diesem Anschreiben wurden folgende Anlagen beigefügt:

- Informationsflyer
- Kurzfragebogen mit einer Rückantwort, die eine Teilnahmeerklärung zur Studie enthielt
- frankierter Rückumschlag

Die Anschreiben mit Anlagen finden sich als Anhang F.

Im Dreiwochenrhythmus sollten regelmäßig circa 130-200 Anschreiben an Probandenfamilien versendet werden. Aufgrund früherer Erfahrungen wurden diese Anschreiben allerdings während der Hauptferienzeiten (Weihnachts-, Ostern-, Sommerferien) ausgesetzt.

2.4.2.2 Weitere Kontaktaufnahme

Hatten die Probandenfamilien drei Wochen nach Versendung des ersten Anschreibens nicht reagiert, wurde, wie im Operationshandbuch festgelegt *(Operationshandbuch Kapitel 3.5.2),* in folgender Weise vorgegangen:

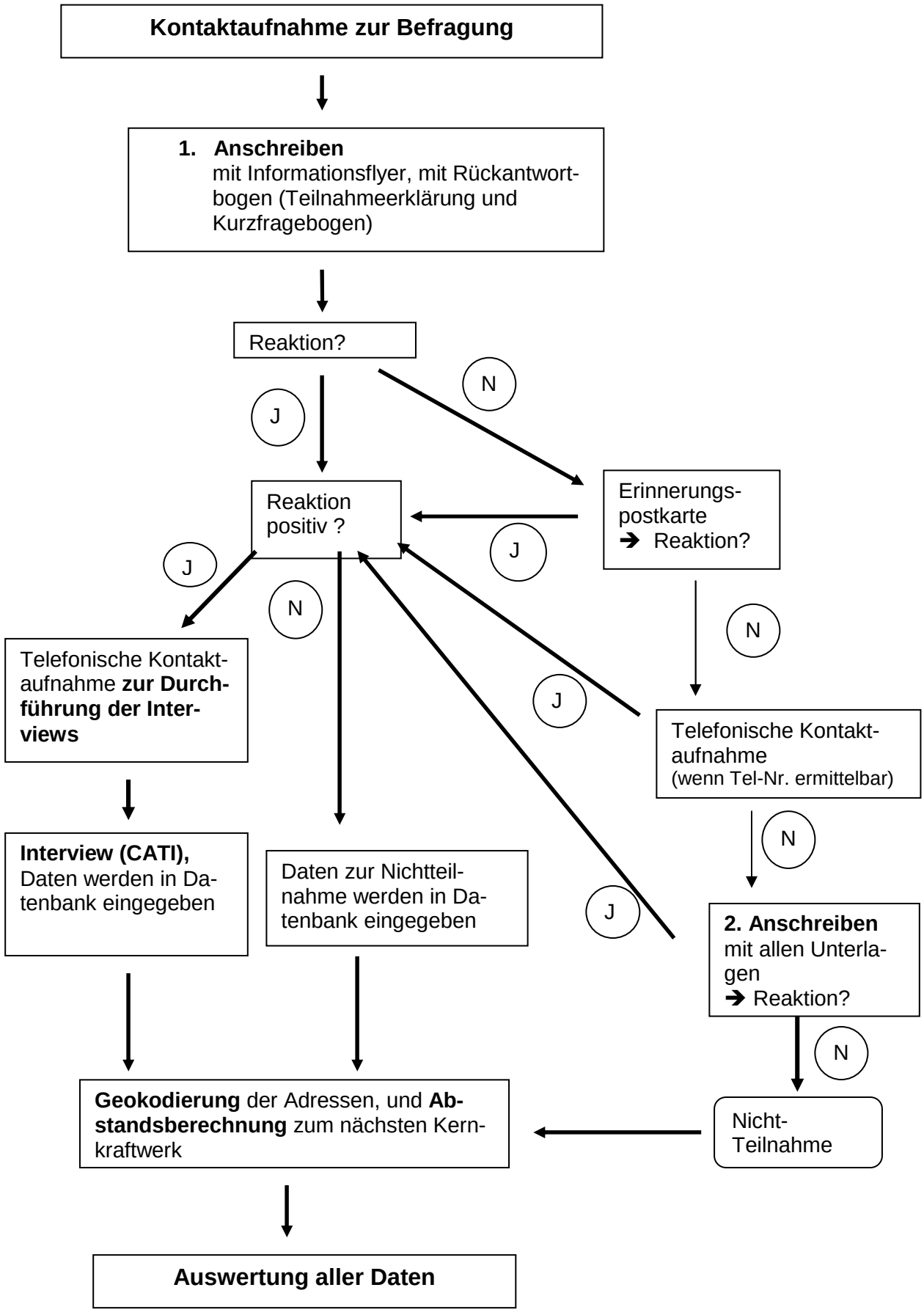
- Es wurde eine Erinnerungspostkarte (s. Anhang F) versendet. Hier konnten die Probandenfamilien auch ankreuzen, wenn sie das Zusenden erneuter Unterlagen wünschten.
- Erfolgte hierauf keine Reaktion, wurde wiederum drei Wochen später die Telefonnummer mit Hilfe des im Internet zur Verfügung stehenden DeTe Medien:

Telefonauskunft Deutschland recherchiert. War bei Fallfamilien jedoch bekannt, dass das krebskranke Kind verstorben war, so wurde von einer telefonischen Kontaktaufnahme abgesehen.

- War die Telefonnummer erhältlich, traten die Interviewer telefonisch mit der Bitte an die Probandenfamilie heran, an der Studie teilzunehmen (Anhang D). Wurde hierbei eine Probandenfamilie nach drei bis fünf Versuchen telefonisch nicht erreicht, so wurde von weiteren Kontaktversuchen abgesehen und diese Probandenfamilie als Nichtteilnehmer gezählt
- Bei nicht recherchierbaren Telefonnummern wurde ein zweites Erinnerungsschreiben komplett mit Unterlagen wie beim Erstversand verschickt. Zweite Erinnerungsschreiben waren weniger erfolgreich als telefonische Kontaktversuche.
- Lag nach sechs Wochen keine Reaktion vor, wurde von weiteren Kontaktaufnahmen abgesehen und die Probandenfamilien als Nichtteilnehmer registriert.

Der Ablauf vom ersten Anschreiben bis zum Interview ist in Abbildung 2.2 dargestellt.

Abbildung 2.2: Ablaufplan von erster Kontaktaufnahme bis zur Auswertung



2.4.2.3 Besonderheiten bei der Kontaktaufnahme

Da circa 70 der Fallfamilien bereits im Rahmen einer früheren Fall-Kontrollstudie des DKKR zu ähnlichen Themen befragt worden waren, wurde für diesen Personenkreis das Anschreiben in den ersten Sätzen entsprechend modifiziert, so dass dieser Umstand ersichtlich wurde (s. Anhang F).

Auch waren circa 30 der zu befragenden Fallfamilien in einer kurz zuvor abgeschlossenen „Studie zu komplementären Behandlungsmethoden“ im Jahre 2003 interviewt worden. Diese wurden daher frühestens ein Jahr nach dieser Befragung erneut angeschrieben.
Wurde aufgrund einer Adressrecherche bei dem zuständigen Einwohnermeldeamt (EMA) eine neue Adresse im Ausland angegeben, wurde die Familie nur angeschrieben, wenn eine vollständige Adresse angegeben worden war. EMA-Recherchen im Ausland wurden nicht durchgeführt.
Ergab eine EMA-Recherche die bereits bekannte Adresse, wurde die Probandenfamilie nach 4 bis 8 Wochen erneut mit gleicher Adresse angeschrieben. Kam dann das Schreiben nochmals mit „unbekannt verzogen“ zurück, erfolgte eine neue Recherche beim gleichen Einwohnermeldeamt. Erbrachte die Recherche das gleiche Ergebnis wurde die Familie als „nicht kontaktierbar“ in der Datenbank aufgeführt.

2.5 Erhebungsinstrumente

2.5.1 Vorbereitungen zur Erhebung

2.5.1.1 Erstellung der Fragebögen

Zur Erfassung der potenziellen Confounder wurde ein computergestütztes telefonisches Interview (CATI) durchgeführt. Dem ersten Anschreiben an die Probandenfamilien mit der Bitte um Teilnahme wurde zusätzlich ein kurzer einseitiger Fragebogen (Kurzfragebogen) zum Selbstausfüllen beigelegt.

Bei der Erstellung beider Fragebögen wurde darauf geachtet, nur Fragen zu wenigen gut erfassbaren Risikofaktoren zu stellen. Auch wurden die Fragen bewusst einfach formuliert.

Mitarbeiter aus dem Institut für Soziologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und dem Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen (ZUMA) in Mannheim waren bei der Erstellung des Kurzfragebogens und des CATI beratend tätig.

Auch wurden die Fragen unter Berücksichtigung bewährter Fragebögen aus anderen großen Studien (z. B. Bundesgesundheitssurvey, Jugendsurvey und Fragebogen der Fall-Kontrollstudie 1997) formuliert.

2.5.1.2 Pretest der Fragebögen

Um die Fragebögen (sowohl den Kurzfragebogen als auch das CATI) zu testen, waren in der Vorbereitungsphase 20 Eltern aus dem Bekanntenkreis der Projektmitarbeiter befragt worden. Es wurden daraufhin einige wenige Formulierungen der Fragen für ein besseres Verständnis modifiziert.

Um die Wiederholbarkeit (Reliabilität) der Fragebogenangaben zu überprüfen, wurden zwei Wochen später einige dieser Eltern erneut mit dem gleichen Fragebogen befragt. Dabei gab es keine Hinweise auf fehlende Reliabilität.

2.5.1.3 Zusätzliche Validierungsmaßnahme

In den Vorgängerstudien waren Fragen zu einigen Themen, wie z.B. durchgeführte Impfungen, von den Interviewteilnehmern nur sehr unzureichend beantwortet worden. Daher wurde festgelegt, eine Stichprobe von Interviewteilnehmern zu bitten, Kopien von Impfbuch, Mutterpass und Untersuchungsheft über die kindlichen Vorsorgeuntersuchungen an die Arbeitsgruppe zu senden, um die Auswertung der erhobenen Daten validieren zu können. Bei jedem 7., später jedem 6. Interview wurde gebeten, die o.g. Kopien zuzusenden. Als Incentive für die Aufwendungen wurde den Familien nach Eintreffen der Kopien jeweils ein Los der „Aktion Mensch“ zugesandt.

2.5.1.4 Interviewerschulung und Durchführung der Interviews

Zur Vereinfachung wird im Folgenden nur von Interviewern gesprochen, gemeint sind aber sowohl Interviewerinnen als auch Interviewer.

Unter Einbeziehung des Zeitplans der Studie, den personellen Ressourcen und der gewünschten Anzahl der zu führenden Interviews, wurde vorher abgeschätzt, dass mindestens 10 Interviewer gebraucht wurden, um ungefähr 1500 Interviews innerhalb eines Jahres zu führen. Es fanden Vorstellungsgespräche mit 15 Interessenten statt, von denen 11 Personen ausgewählt wurden.
Bei der Zusammenstellung der Interviewergruppe wurde darauf geachtet, eine gemischte Gruppe verschiedenen Alters, Geschlechts, Beruf bzw. Studienrichtungen

zusammenzustellen. Einige Interviewer hatten Sprachkenntnisse in Türkisch oder Russisch.

Von jedem Interviewer musste eine Verpflichtung zur Einhaltung des Datengeheimnisses nach §8 Landesdatenschutzgesetz mit einem Blatt mit den entsprechenden Auszügen des Landesdatenschutzgesetzes und ein Protokoll über die förmliche Verpflichtung nichtbeamteter Personen nach Artikel 42 des Verpflichtungsgesetzes vom 01.03.1974 (= Schweigepflicht) mit den entsprechenden Auszügen aus dem Strafgesetzbuch unterschrieben werden.

Während der Feldphase wurden die Interviewer immer wieder angehalten, dem Probanden telefonisch zu versichern, dass jegliche Information, die er während der Befragung mitteilte, der Schweigepflicht unterlag.

Im Falle von technischen Problemen mit dem CATI hatte jeder Interviewer eine Papierversion des Fragebogens bereitzuhalten. Die Daten konnten dann später in den Computer eingegeben werden. Dies wurde nur selten benötigt.

Schulung der Interviewer

Vor Beginn der Interviewphase mussten alle Interviewer an einer ausführlichen dreitägigen Schulung zu folgenden Themen teilnehmen:

- Allgemeine Befragungstechnik
- Umgang mit CATI
- Professionelles Zuhören
- Informationen über die laufende Studie

Vor Beginn der Feldphase führten sie mehrere Übungsinterviews durch und erhielten ein ausführliches Interviewermanual. Weitere Einzelheiten wurden hierin ausführlich festgelegt. Auch die technische Bedienung der zur Verfügung gestellten Laptops und die Dokumentation der telefonischen Kontakte zu den Probandenfamilien waren ausführlich im Interviewermanual beschrieben.

Während der Feldphase fanden monatlich Treffen mit den Interviewern statt, die für alle verpflichtend waren. Hier wurden Erfahrungen ausgetauscht, vereinzelt Erklärungen zu Fragen modifiziert oder Besonderheiten bei einzelnen Probandenfamilien besprochen (z. B. eine Familie hatte ein Fallkind und gleichzeitig ein zweites Kind, welches als Kontrollkind zufällig ausgewählt worden war). In regelmäßigen Abstän-

den erfolgte eine Supervision der Interviewer und Interviewerinnen, d.h. Interviews wurden im Beisein von Projektmitarbeitern geführt und anschließend gemeinsam ausgewertet.

Befragungstechnik

1) Bei der Kontaktaufnahme zu den Probandenfamilien hatten die Interviewer wie folgt vorzugehen:

   - Jeder Kontakt mit einer Probandenfamilie wurde auf einem für diesen Zweck erstellten Kontaktprotokoll festgehalten (Anhang F)
   - Konnte eine Probandenfamilie nur über einen Anrufbeantworter kontaktiert werden, wurde vom Interviewer ein vorformulierter Text aufgesprochen.

2) Bei der Führung des Interviews hatten die Interviewer folgende Punkte zu beachten:

   - Die Gesprächseröffnung erfolgte standardisiert. Der Begrüßungstext war zu Beginn der Feldphase gemeinsam festgelegt worden.
   - Fragen und mögliche Antworten wurden eins zu eins vorgelesen.
   - Die Interviewer sollten sowohl Gesprächspartner der Probandenfamilie als auch ein Repräsentant des Deutschen Kinderkrebsregisters und der Studie sein.
   - Sie sollten gut zuhören und trotzdem beim Interview zügig fortfahren.
   - Sie sollten nie die eigene Meinung zu einer Frage durchblicken lassen.
   - Sie sollten nie eine Antwort vorschlagen oder „heraushören“.
   - Nur wenn nötig, sollten sie erläuternde Ausführungen geben, besser jedoch die Fragen wiederholen.
   - Stellte sich heraus, dass eine Probandenfamilie nur wenig Zeit für das Interview hat, sollte von Seiten des Interviewers versucht werden, gemeinsam einen neuen Termin zu finden.
   - Die Interviewer sollten die persönliche Situation (z.B. Krankheit des Kindes) immer im Auge behalten. Sie sollten auch auf Anzeichen von Konzentrationsschwäche achten (evtl. vorschlagen, eine Pause zu machen)

oder bei aufkommenden Unlustgefühlen seitens des Teilnehmers vorsichtig und einfühlsam zur weiteren Mitarbeit motivieren.

- Die Interviewer sollten bei persönlichen Äußerungen der Probandenfamilie bezüglich der Krebserkrankung des Kindes gut zuhören, gleichzeitig jedoch Distanz wahren und keine Versprechungen abgeben.
- Sollte einer der Interviewpartner während des Interviews aufhören wollen, sollte das Interview am nächsten Tag fortgesetzt werden.
- Bei endgültigem Abbruch sollten die Gründe auf dem Kontakt-Protokoll dokumentiert werden.
- Das Interview sollte standardisiert vom Interviewer beendet werden.
- Sollte sich während des Interviews herausstellen, dass eine Probandenfamilie nicht zur Studienpopulation gehörte, weil das Alter des Probandenkindes falsch vom Einwohnermeldeamt übermittelt worden war etc., sollte das Interview trotzdem fortgeführt werden.
- Es gab ein zusätzliches Merkblatt für folgenden Sonderfall: Waren Kontrollkinder nach dem Stichtag (Diagnosedatum des zugeordneten Fallkindes) geboren worden, wurden zwar die Fragen zur Schwangerschaft gestellt, jedoch alle Fragen, die die Zeit nach der Geburt betrafen, fielen automatisch weg (s. Anlage E).
- Hatte der Interviewteilnehmer eine Frage inhaltlich nicht verstanden, musste vom Interviewer Erklärungen gemäß den Interviewanweisungen aus dem Interviewermanual gegeben werden.

Telefonische Kontaktaufnahme

Die Vorgehensweise bei einer ersten telefonischen Kontaktaufnahme (s. Kapitel 2.4.2.2) durch einen der Interviewer wurde in Zusammenarbeit mit den Interviewern festgelegt und standardisiert.

Die Interviewer sollten:

- zunächst fragen, ob die betreffende Familie das Schreiben erhalten hat

- wenn nein: Sachverhalt erklären und Interview anbieten bzw. Adresse überprüfen und zusagen, dass die Unterlagen noch einmal zugeschickt werden.
- wenn Teilnahme abgelehnt wird:
- ggf. fragen, ob Familie bereit wäre, den Kurzfragebogen ausgefüllt zurückschicken, oder
- ggf. nach Gründen der Nichtteilnahme fragen
- wenn Teilnahme gewünscht wird: entweder sofort das Interview durchführen oder einen „verbindlichen" Termin vereinbaren. Am Schluss des Interviews sollte darum gebeten werden, den Kurzfragebogen und die Teilnahmeerklärung unterschrieben zurückzuschicken.

Manche Probandenfamilien baten um erneute Zusendung der Informationsschreiben und Teilnahmeerklärung und nahmen dann später an der Befragung teil. Einige Probandenfamilien ließen sich sofort auf ein Interview ein. Nur wenige Ansprechpartner legten sofort den Hörer wieder auf und wollten somit nicht interviewt werden.
Bei wenigen Ausnahmen war versehentlich die falsche Telefonnummer aus dem Online-Telefonbuch herausgesucht worden. Stellte sich dieses erst im Verlaufe des Interviews heraus, sollten die Interviewer sich dadurch nicht verunsichern lassen und ggf. noch einmal die Adresse abgleichen.
In Einzelfällen kam es vor, dass das Einwohnermeldeamt versehentlich eine Familie genannt hatte, die keine Kinder hatte.

Durchführung des telefonischen Interviews

Stimmte die Probandenfamilie einer Teilnahme an der Studie zu, erfolgte mittels computergestützter telefonischer Befragung (CATI) durch einen geschulten Interviewer oder eine Interviewerin die standardisierte Befragung. Das telefonische Interview war auf eine Dauer von 30 bis 45 Minuten angelegt und sollte 60 Minuten nicht überschreiten (s. auch Kapitel 2.5.1.4). Die teilnehmenden Familien hatten die Möglichkeit, Termine für das Interview vorzugeben.

Bei den Interviews sollte primär die leibliche Mutter die Interviewpartnerin sein, da Fragen zur Schwangerschaft und zum frühen postnatalen Verlauf verlässlich beantwortet werden sollten. Stand die leibliche Mutter für ein Interview nicht zur Verfügung, wurden entsprechende Fragen, wie z.B. zur Schwangerschaft, nicht gestellt.

Zusätzliche qualitätssichernde Maßnahmen beim Interview

Die Interviewer gaben während des telefonischen Interviews die Antworten der Probandenfamilien direkt in eine Eingabemaske des CATI ein, die zu diesem Zweck erstellt worden war. Diese Maske enthielt zusätzlich programmierte Plausibilitätskontrollen (Ausschluss unzulässiger Werte, Erkennung unplausibler Kombinationen von Merkmalsausprägungen etc.) und automatische Sprungführungen, um Eingabefehler zu minimieren.

Ähnliche programmierte Plausibilitätskontrollen waren auch der Maske zur Erfassung des Kurzfragebogens hinterlegt.

Reaktionen der Probanden auf die Interviews

Insgesamt verliefen die Interviews in angenehmer Atmosphäre. Auch konnte die Interviewdauer bis zu 45 Minuten (max. 60 Minuten) bis auf eine Ausnahme eingehalten werden. Diese Familie hatte neben dem Indexkind noch weitere 8 Kinder.
Viele Interviewpartner interessierten sich für die Ergebnisse dieser Studie und baten um Zusendung der Ergebnisse nach Beendigung der Studie.

2.5.2 Die Fragebögen

2.5.2.1 Der Kurzfragebogen („Rückantwort")

Der einseitige Kurzfragebogen (überschrieben „Rückantwort") sollte auch von Familien, die nicht an der telefonischen Befragung teilnehmen wollten, beantwortet werden (Anhang D,E).

Der Fragebogen enthielt 6 Fragen zur Wohn- und allgemeinen familiären Situation. Sollten Eltern den Kurzfragebogen ausgefüllt haben und nicht am CATI teilgenommen haben, sollten dies Hinweise auf Gründe einer Nichtteilnahme buw. Den Unterschied zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern geben können.
Im Einzelnen wurden folgende Fragen gestellt:

- Allgemeine Angaben zum Kind
  Die Befragten wurden gebeten, Angaben zum Geburtsdatum, zum Geschlecht, zum Geburtsort, inklusive Postleitzahl und Land und zur Staatsangehörigkeit des Kindes zu machen. Zusätzlich wurden die Geburtsdaten der leiblichen Eltern erhoben. Das Alter des Kindes zum Stichtag entspricht bei Fällen dem Alter des

Kindes zum Diagnosezeitpunkt. Bei Kontrollen dient das Diagnosedatum des zugeordneten Fallkindes als Stichtag.

- Anzahl der leiblichen Geschwister
- Geburtsgewicht des Kindes
- Betreuung des Kindes

  Die Befragten wurden gebeten, Angaben darüber zu machen, ob ihr Kind überwiegend vom leiblichen Vater oder der leiblichen Mutter, von einem anderen Familienmitglied, in einer Kinderkrippe, von einer Tagesmutter oder im Kindergarten betreut wird.
- Wohnsituation der Familie

  Wohnhaft im Einfamilienhaus, im Reihenhaus/Doppelhaushälfte/2-Familenhaus oder im Mehrfamilienhaus. Falls die befragte Familie in einem Mehrfamilienhaus lebt, wurden zusätzlich die Anzahl der Wohnräume und die Anzahl der Wohnungen im Haus erhoben.
- Aktuelle Berufstätigkeit

  Bei Bestätigung aktueller Berufstätigkeit wurde zusätzlich erhoben, welches der beiden Elternteile berufstätig ist. Leider stellte sich bei der Analyse des Kurzfragebogens heraus, dass eine Zuordnung der Antwort zu einem oder beiden Elternteilen nicht möglich war. Daher mussten die Angaben zur Berufstätigkeit aus den Analysen ausgeschlossen werden.

Aus den Angaben des Kurzfragebogens wurden folgende Indizes gebildet:

- Alter der Eltern

  Kategorien waren: Vater oder Mutter des Probandenkindes zum Zeitpunkt der Befragung jünger als 25 Jahre oder Mutter bei Geburt des Kindes jünger als 20 Jahre / Vater und Mutter bei Befragung älter als 25 und Mutter zum Zeitpunkt der Geburt mindestens 20 Jahre alt. Falls keine Angaben zum Geburtsdatum der Eltern oder zum Befragungszeitpunkt vorlagen, wurden sie der Kategorie „Fehlend“ zugerechnet.
- Anzahl der Kinder bei jüngeren Eltern

  Diese Variable wurde gebildet, um der Frage nachzugehen, ob jüngere Eltern (eines der Elternteile ist bei Befragung jünger als 33 Jahre) mit relativ vielen Kindern (mindestens drei Kinder) weniger häufig an der Telefonbefragung teilnehmen.

Falls keine Angaben zum Geburtsdatum der Eltern, zum Befragungszeitpunkt oder zur Anzahl der Geschwister vorlagen, wurden sie der Kategorie „Fehlend“ zugerechnet.

- Geburtsgewicht

  Die Angaben zum Geburtsgewicht des Kindes wurden folgendermaßen kategorisiert: < 1500 gr., 1500-2500 gr., 2500-4000 gr., > 4000 gr.

- Kinderbetreuung

  Falls eine Betreuung des Probandenkindes durch ein anderes Familienmitglied oder Tagesmutter oder Kinderkrippe bzw. Kindergarten vorlag, entsprach dies der Kategorie „Ja“. Wenn keine Betreuung durch Familienmitglied, Tagesmutter, Kinderkrippe oder Kindergarten genannt wurde, entsprach dies der Kategorie „Nein“. Falls keinerlei Angaben zur Art der Kindesbetreuung gemacht wurden, rechnete man diese Fälle der Kategorie „Fehlend“ zu.

- Sozialstatusindikator

  War die Summe aus der Anzahl der Geschwister des Indexkindes + 2 geringer als die Anzahl der Wohnräume im Haus und gab mindestens ein Elternteil an, berufstätig zu sein, wurde von einem „hohen“ Sozialstatus ausgegangen. Ein „niedriger“ Sozialstatus lag vor, falls die Summe der Geschwisterzahl + 2 größer als die Anzahl der Wohnräume im Haus oder keines der Elternteile berufstätig war. Falls keine Angaben zur Geschwisterzahl oder zur Berufstätigkeit der Eltern vorlagen, wurden die Angaben der Kategorie „Fehlend“ zugerechnet.

Diese Indikatoren wurden bei der Analyse der Gründe für die Nichtteilnahme an der telefonischen Befragung berücksichtigt.

2.5.2.2 Überblick über Themen des telefonischen Interviews (CATI)

Der Fragebogen und die daraus abgeleiteten Confoundervariablen (Kapitel 2.6.1) wurden mit dem Expertengremium abgestimmt (Sitzungen 02/2004 und 10/2004).

Um den Recallbias so niedrig wie möglich zu halten, sollte in allen Interviews bevorzugt die leibliche Mutter des Probandenkindes interviewt werden. Die befragten Familien wurden nicht über die Fragestellung der Gesamtstudie informiert. Laut Anschreiben sollte untersucht werden, inwieweit Umwelt- und Lebensbedingungen auf die Entstehung von Krebserkrankungen bei Kindern einen Einfluss haben.

Es wurden Fragen zu folgenden Themen gestellt:

Fragen zur Überprüfung der Ausschlusskriterien (Kapitel 2.2.1)

- Erkrankungen des Immunsystems (Autoimmunerkrankungen und Immundefektsyndrom)
- Organtransplantation
- Einnahme von Immunsuppressiva

Die Fragenkomplexe aus dem CATI, die als Confoundervariablen Berücksichtigung fanden, werden im Folgenden vorgestellt. Sie wurden anschließend zu 20 Variablen in 5 Blöcken zusammengefasst, diese werden in Kapitel 2.6.1, Tabelle 2.1 zusammengefasst dargestellt.

Fragen zum Sozialstatus der Probandenfamilien

- Schulbildung
- Berufsausbildung
- Haushaltsnettoeinkommen

  Um Aussagen über die soziale Schicht der Probanden treffen zu können, wurden die Probandenfamilien nach ihrer Schul- und Berufsausbildung und dem Haushaltsnettoeinkommen befragt. Diese Daten wurden auch jeweils für den Partner erhoben. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde hierbei nur zwischen „unter 3000 und über 3000 Euro“ unterschieden, um möglichst viele Antworten zu erhalten. Die meisten Teilnehmer beantworteten diese Frage. Ein hohes Haushaltsnettoeinkommen wurde immer als hohe soziale Schicht gewertet, bei Angabe eines niedrigen Haushaltsnettoeinkommens bzw. fehlender Angabe zum Haushaltseinkommen wurden zusätzlich Schul- und Berufsausbildung der Eltern zur Bestimmung der sozialen Schicht herangezogen.

Fragen zu Faktoren, die im Zusammenhang mit ionisierender Strahlung stehen

- Angaben, ob Eltern (Vater und/oder Mutter) – prä- und/oder postnatal als Mitarbeiter in einem Kernkraftwerk tätig waren

  Als beruflich strahlenexponiert gelten leibliche Eltern eines Probandenkindes, wenn der Vater präkonzeptionell oder die Mutter vor oder wäh-

rend der Schwangerschaft länger als einen Monat im Kontrollbereich einer kerntechnischen Anlage gearbeitet hatten. Um sicher zu gehen, dass unter Kontrollbereich auch das richtige verstanden wurde, wurde speziell für die Mutter für den relevanten Zeitraum nach dosimetrischer Überwachung gefragt. Standen die leiblichen Eltern nicht für ein Interview zur Verfügung, sollten die anderen Interviewteilnehmer nach der beruflichen Exposition der leiblichen Eltern gefragt werden *(Auswerteplan Kapitel 6.3.2)*.

- Angaben über Anzahl und Art pränataler diagnostischer Untersuchungen mit ionisierender Strahlung

  Es wurde bei den Fragen zwischen konventionellen Röntgenuntersuchungen und Computertomografien unterschieden, weil sich die effektive Dosis jeweils unterscheidet. Angaben über die untersuchten Organe wurden in vorher festgelegten Körperregionen (Kopf, Rumpf, Arme/Beine und Zähne) grob erfasst. Zusätzlich musste die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen angegeben werden.

- Angaben über radiologische Untersuchungen beim Indexkind bis zum jeweiligen Stichtag

  Für das Indexkind wurden ähnliche Fragen wie bei der Mutter gestellt. Hier wurde der Zeitraum (Geburt bis Stichtag) entsprechend angepasst. Diagnostische Röntgenuntersuchungen, die im Zusammenhang mit der Diagnose der Krebserkrankung standen, sollten jedoch nicht angegeben werden.

<u>Fragen zum Einsatz von Pestiziden in Haushalt, Garten oder Landwirtschaft</u>

- Einsatz von Pestiziden im Hause, Einsatz von Pestiziden im Garten, Berufstätigkeit der Eltern in der Landwirtschaft, Einsatz von Pestiziden in der Landwirtschaft

  Die Anwendung von Pestiziden, Herbiziden oder chemischen Schädlingsbekämpfungsmitteln wurde mit mehreren Fragen erfasst, da auch hier in vielen Studien ein möglicher Zusammenhang zwischen prä- und postnataler Exposition als mögliche Ursache für eine Krebserkrankung im Kindesalter diskutiert wird [3;8;9;21;37;38;42;48;55;65]. Um valide

Angaben zu erhalten, wurde bei Anwendung von Insektenbekämpfungsmitteln in der Wohnung eine Liste mit verschiedenen Insektenarten vorgegeben. Zusätzlich wurde auch eine Liste mit den gebräuchlichsten Arten von Insektenbekämpfungsmitteln abgefragt. Bei der Auswertung wurden Anwendung von Pestiziden und Herbiziden in Wohnung, Garten und Landwirtschaft zusammengefasst, d.h. sobald eine der Bedingungen positiv bewertet worden war, ging sie mit „Ja“ in die Auswertung ein. Wenn bei Verwendung von Insektenbekämpfungsmittel, bei Insektenart und bei Bekämpfungsart mindestens einmal die Angabe „Fehlend“ gemacht worden war, wurde die Variable auf „Fehlend“ gesetzt.

Bei der Erhebung dieser Daten sollte auch jeweils der Zeitraum, nämlich „während der Schwangerschaft“ und „nach der Geburt bis zum Datum der Erstdiagnose“ angegeben werden.

- Kopfläuse

  In den letzten Jahren haben Kopfläuse bei Kindern in Kindergärten und Grundschulen stark zugenommen. Zu einer effektiven Behandlung werden häufig spezielle Shampoos oder Tinkturen angewendet, die als Wirkstoff Lindan, Allethrin oder Pyrethrum und somit kanzerogene Stoffe enthalten [3;9;23;37;38;42]. Den hierzu gestellten Fragen wurde eine kurze standardisierte Einleitung vorangestellt, um „sozial erwünschte Antworten“ zu vermeiden.

<u>Fragen zu Faktoren, die im Zusammenhang mit der Schwangerschaft und Geburt stehen</u>

- Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt des Indexkindes

  In einigen Studien wird diskutiert, ob das Alter der Mutter (<20 und >34 Jahre) bei Geburt eines Kindes mit einem erhöhten Leukämie- oder Hirntumorrisiko für das Kind einhergeht [6;44;46].

- Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

  Für die Entstehung einer akuten Leukämie im Kindesalter wird als Risikofaktor in der Literatur eine starke Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft diskutiert. Dabei gibt es uneinheitliche Studienergebnisse darüber, ob nur eine übermäßige Gewichtszunahme

während der Schwangerschaft alleine oder Gewichtszunahme mit Angaben über den Body Mass Index bei der Mutter und zusätzlich Geburtsgewicht von >4000g zusammen als Risikofaktor zu werten sind [36;44;46]. Um das CATI nicht zu lang zu gestalten, wurde festgelegt, lediglich nach der Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft zu fragen.

- Nachgewiesene Infektionen während der Schwangerschaft

  Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft wurden anhand einer vorgegebenen Liste erfragt. Ausschlaggebend für die Bewertung als Risikofaktor sind jedoch nur virale Infektionen, wie z.B. Herpes genitalis, oder Pilzinfektionen, wie z.B. Vaginalpilz. Auch wurden Angaben über eine Infektion nur dann mit „Ja“ gewertet, wenn Angaben über die entsprechende Einnahme eines antiviralen oder fungiziden Medikaments gemacht werden konnten [28;35].

- Einnahme von bestimmten Medikamenten

  Von Interesse war bei dieser Frage die Einnahme von Anti-Allergika und Folsäurepräparaten. Zur Abgrenzung der Folsäurepräparate von anderen möglichen Medikamenten wurde zusätzlich nach Vitamin-, Eisen- oder Mineralstoffpräparaten gefragt. Die Einnahme von Folsäure und Anti-Allergika wurde nur mit Ja gewertet, wenn die Frage eindeutig beantwortet worden war (siehe auch [59]). Angaben über Einnahme von Kombinationspräparaten wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

- Einnahme von Hormonpräparaten

  In der Literatur wird auch diskutiert, ob Kinder, die aufgrund einer Infertilitätsbehandlung mit Hormongabe der Mutter ausgetragen und geboren wurden, ein höheres Leukämierisiko zeigen [57].

- Fragen zu Geburtsgewicht und -größe des Indexkindes

  Durch Angaben zu Geburtsgewicht, -größe und Schwangerschaftswoche kann überprüft werden, ob das Indexkind bei Geburt unter- oder übergewichtig gewesen ist [17;18;32;36;41;44;47;60].

- Haare färben

Bei der Mutter wird regelmäßiges Haare tönen und -färben mit chemischen Mitteln während der Schwangerschaft als möglicher Risikofaktor für die Entstehung von Krebserkrankungen im Kindesalter diskutiert [19;34;59]. Allerdings ist dies nur relevant, wenn die Mütter sich die Haare von hell nach dunkel färben, da die dunklen Haarfärbemittel einen hohen Anteil an Aminen enthalten, denen eine kanzerogene Wirkung nachgesagt wird. Das Aufhellen der Haare mit peroxidasehaltigen Mitteln spielt hingegen keine Rolle. Bei der Bildung der Confoundervariablen wurde Haare färben auf „Ja“ gesetzt, wenn Haarefärben und Anwendung eines chemischen Mittels bejaht wurde.

Fragen zur immunologischen Situation des Kindes

- Anzahl der Geschwister

  In mehreren Studien wurde beobachtet, dass erstgeborene Kinder im Vergleich zu jüngeren Geschwistern stärker einer immunologischen Isolation in der frühen Kindheit ausgesetzt sind [2;12;64]. Bei der Frage nach älteren Geschwistern sollten auch Halb- und Stiefgeschwister mit Geburtsdatum aufgezählt werden. Das jeweilige Geburtsdatum wurde zusätzlich erfragt, um ggf. bei der Auswertung die Geschwisterreihenfolge korrigieren zu können.

- Stillen

  Wird ein Säugling längere Zeit gestillt (>1 Monat), werden mütterliche Antikörper übertragen und der Säugling immunologisch abgeschirmt. Mehrere Studien konnten zeigen, dass gestillte Säuglinge weniger oft an Krebserkrankungen im Kindesalter erkrankten.
  [4;15;16;22;27;33;39;51;56].
  Es wurde bewusst eine grobe Kategorisierung der Antworten gewählt, d.h. die Confoundervariable „Stillen“ wurde auf „Ja“ gesetzt, wenn länger als 1 Monat gestillt worden war. Wurde das Kind weniger als 1 Monat gestillt, wurde es hingegen als „Nein“ gewertet.

- Durchgeführte Schutzimpfungen

  In einer früheren Fall-Kontrollstudie am DKKR [24] wurde ein erhöhtes Risiko bei Leukämien, Lymphomen und anderen ausgewählten Tumoren gesehen, wenn die Kinder weniger als viermal geimpft worden wa-

ren. Dieses wurde dahingehend interpretiert, dass die frühkindliche, aktive Immunisierung ebenso wie die Exposition gegenüber Krankheitserregern das Immunsystem stimuliert und damit trainiert [7;13;14;31]. Da bei Befragungsstudien, die Daten zu Impfungen erhoben hatten, bei den Ergebnissen häufig ein Beobachtungsartefakt vorlag und damit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte, bemühten wir uns, Daten zum Impfen mit Hilfe einer Listenfrage zu erheben. Sobald bei der vorgegebenen Liste eine Impfung mit „Ja“ angegeben wurde, ging diese Frage entsprechend mit „Ja“ in die Auswertung ein. Als „Nein“ galt, wenn alle Punkte der Listenfrage mit „Nein“ beantwortet worden waren. Die Variable wurde auf „Fehlend“ gesetzt, sobald eine Unterfrage mit „Fehlend“ und keine mit „Ja“ beantwortet worden war (*Auswerteplan Kapitel 6.3).* Die erhobenen Daten sollten anhand einer Stichprobe mit Hilfe von Kopien von Impfausweisen validiert werden (Kapitel 2.5.1.3).

- Allergien

  Allergien beim Indexkind sind als Ausdruck eines hyperaktiven Immunsystems zu bewerten [50;58;61;63]. Es ist in der Literatur auch beschrieben, dass Eltern von leukämiekranken Kindern seltener Allergien hatten [52;53].

  Daher sollten mit Hilfe des CATI zusätzlich Daten über Allergien bei den leiblichen Geschwistern und Eltern erhoben werden. Auch ließen die Ergebnisse aus der früheren Fall-Kontrollstudie vermuten, dass die Daten zur Allergie nicht ausreichend exakt erfasst worden waren. Diesmal wurden Fragen zur Allergie bewusst von einem standardisierten Fragebogen [62] übernommen. Zusätzlich musste angegeben werden, ob die Diagnose bei jedem betroffenen Familienmitglied durch einen Arzt gestellt worden war. Erst dann wurde die Variable auf „Ja“ gesetzt.

<u>Fragen zu sozialen Kontakte des Indexkindes bis zum Stichtag</u>

- verschiedene Betreuungspersonen, diverse Aktivitäten in Gruppen, Kontakt mit Tieren

  Um die sozialen Kontakte des Indexkindes zu dokumentieren wurden im CATI schwerpunktmäßig Fragen zu sozialen Kontakten gestellt. Da-

bei wurde die Betreuung durch andere Personen und im Kindergarten bzw. in der -krippe erfasst. In einer zweiten Frage wurden weitere Aktivitäten erfasst, bei denen das Kind mit anderen Kindern in Kontakt kommen konnte, z.B. Babyschwimmen, Spielplatz. In diesem Kontext wurde auch nach Haustieren gefragt [20;30;43;45;50].

Für die Analyse wurde die Variable soziale Kontakte als „Ja“ bewertet, wenn eine Betreuungsform angegeben wurde und dabei zusätzlich „mehr als ein Kind betreut“ angegeben worden war. Dementsprechend bewerten wir dies als „Nein“, wenn keine Betreuungsform angegeben worden war oder wenn eine Betreuungsform bejaht wurde, jedoch die Anzahl der betreuten Kinder nur mit 1 angegeben worden war.

Die gleiche Bedingung galt auch für die Fragen nach anderen Aktivitäten.

- Anzahl Erwachsener im Haushalt

  Die Frage nach der Anzahl erwachsener Personen, die mit dem Indexkind im gleichen Haushalt lebten, diente ebenfalls zur Abschätzung der sozialen Kontakte des Kindes. Für die Analyse sollte Anzahl Erwachsene auf „hoch“ gesetzt werden, sobald mehr als 2 erwachsenen Personen im Haushalt lebten.

<u>Fragen zur Wohnhistorie</u>

Bei der Befragung wurde nach allen Adressen, an denen die Mutter von Schwangerschaft bis Geburt und das Kind von der Geburt bis zum Stichtag gewohnt hatte (Hauptwohnsitz) gefragt.

2.5.2.3 Modifikationen der Fragen

Während der Interviewbesprechungen kam es zu einigen wenigen notwendigen Modifikationen der Fragen

- <u>Frage 1.4-1.12</u> Wohnhistorie:

Wenn zwischen Schwangerschaft und Stichtag nur einmal kurzzeitig woanders gewohnt wurde und dieser Zeitraum <3 Monate war, wurde diese Wohnung ignoriert.

- <u>Frage 1.17</u> Schimmelpilzbefall:

Lautete die Antwort auf diese Frage, dass es zwar Schimmelpilzbefall in der Wohnung gab, der aber nicht behandelt wurde, dann sollte JA angeklickt werden und in das Feld zur Frage „Wissen Sie noch wie bzw. womit der Schimmelpilz behandelt wurde?“ eingetragen werden, dass der Schimmelpilz nicht behandelt wurde.

- Frage 2.1 Anwendung von Pestiziden:

Bei der Frage nach der Anwendung von Pestiziden reagierten viele Interviewpartner im weiteren Verlauf des CATI „ach, die Motten haben wir ja ganz vergessen“. Daher wurde in der Einleitung zu dieser Frage der Zusatz eingefügt: “Insektenbekämpfungsmittel wie z.B. Sprays oder Mottenkugeln“.

- Frage 3.1 Wohnen auf landwirtschaftlichem Gelände

Hier gab es zu Beginn der Feldphase häufiger Nachfragen durch die Interviewteilnehmer. Daher wurde folgende Erklärung festgelegt: Das Wohnhaus sollte auch auf dem Hof stehen, nicht gemeint war das Einfamilienhaus in einer ländlichen Region, in der das Haus von landwirtschaftlichen Betrieben bzw. von Feldern umgeben ist. Solche Konstellationen sollten im Kommentarfeld vermerkt werden.

- Frage 7.7.5 Allergien bei Geschwistern:

Es sollten alle Allergien bis zum Stichtag erfasst werden. War das Geschwisterkind erst nach dem Stichtag geboren, wurden automatisch diese und die nachfolgenden Fragen gestellt, jedoch nicht in die Analysen mit einbezogen.

2.6 Statistische Auswertung

2.6.1 Confoundervariablen

Für die Auswertung wurden die oben dargestellten Einzelfragenkomplexe aus dem CATI zu Confoundervariablen zusammengefasst. Die Vorgaben zur Zusammenfassung der Confoundervariablen waren im Auswerteplan enthalten und mit dem Expertengremium abgestimmt worden. Bei der Deskription der Ergebnisse sollte jede Confoundervariable getrennt nach Fällen und Kontrollen sowie nach Ausprägung tabellarisch dargestellt werden. Die einzelnen Confoundervariablen wurden inhaltlich zu Confounderblöcken zusammengefasst.

Zusätzlich wurde der siedlungsstrukturelle Gebietstyp des Wohnortes zum Diagnosezeitpunkt als Confounder einbezogen. Dafür wurden jeweils die Wohnortadressen der Gemeinde dem Gebietstyp zugeordnet. Die Daten hierfür wurden vom Bundesamt für Bauwesen und Raumordnung (BBR) zur Verfügung gestellt und stammen vom 31.12.2001. Da die vom Bundesamt für Bauwesen und Raumordnung vorgeschlagene Einteilung in 17 Kategorien für diese Studie zu feingliedrig war, wurden, wie im Auswerteplan vorgesehen, aus 17 Kategorien 3 Kategorien für die Analyse gebildet: urban-gemischt-ländlich (*Auswerteplan Kapitel 5.2)*. Im Gegensatz zu den im CATI erhobenen Variablen liegt diese Angabe auch für die Nichtteilnehmer der Befragung vor.

Eine Übersicht über alle Confounderblöcke und -variablen ist Tabelle 2.1 zu entnehmen.

Tabelle 2.1: Übersicht über die Confoundervariablen

Confoundervariable
Block 1: Soziale Schicht
1 Soziale Schicht
Block 2: (Zusätzliche) Strahlenexposition
2.1 Elterliche Strahlenexposition im Beruf
2.2 Röntgen/ CT des Kindes und der Mutter in der Schwangerschaft
Block 3: Andere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren
3.1 Fungizide
3.2 Pestizide und Herbizide
3.3 Hormone zur Fertilitätsbehandlung
3.4 Infektion der Mutter
3.5 chemisches Haare färben
3.6 Einnahme von Anti-Allergika während der Schwangerschaft
3.7 Geburtsumstände (SGA, LGA)
3.8 Behandlungsmittel gegen Kopfläuse
Block 4:Spezifische Faktoren in Zusammenhang mit der immunologischen Situation des Kindes
4.1 Kontakt mit Tieren
4.2 Allergie
4.3 Ältere Geschwister
4.4 Stillen
4.5 Impfungen
4.6 Soziale Kontakte
4.7 Anzahl Erwachsene im Haushalt
Block 5: Sonstiges
5.1 Folsäure während der Schwangerschaft
5.2 Stadt/ Land/ gemischt

Zur internen Validierung wurden pro Confounderblock (Tabelle 2.1) bis zu zwei so genannte Kontrollfragen gestellt, die die Antworten anderer Fragen prüfen oder als Gedächtnisstütze für den Befragten dienen sollten. Für die Analyse führten sie ggf. nach vorab festgelegten Kriterien zu einer Änderung des Merkmalswertes bei einer Confoundervariablen (*Auswerteplan Kapitel 6.5).*

In der folgenden Tabelle 2.2 werden die Kontrollfragen und die dazugehörige Confoundervariablen aufgeführt:

Tabelle 2.2: Kontrollfragen und dazugehörige Confoundervariablen

Block	Confoundervariable	Kontrollfrage
Block 1	Sozialstatus	Art der Krankenversicherung → Frage 10.6-10.7
Block 2	berufl. elterliche Strahlenexposition	Berufsbezeichnung, ausgeübte Tätigkeit im KKW → Frage 9.5 –9.6
Block 3	Fungizide	Frage nach Zeitpunkt und Mittel der Schimmelpilzbehandlung → Teilfragen von 1.17
	Pestizide und Herbizide	Frage nach Zeitraum und nach Mittel der jeweiligen Behandlung → Unterfragen von 2.2,2.5,2.6, 3.1,3.5,
	Schwangerschaft durch Hormone	Geburt des Indexkindes mit Hilfe von Hormoneinnahme → Frage 3.3
	Infektionen der Mutter	Angabe über eingenommene Antibiotika bzw. Antifungizide → Frage 4.8
	Chemisches Haare Färben	Teilfragen zur besseren Unterscheidung der Haarfärbemittel und interessierender Zeitraum → Unterfrage von 4.11
Block 4	Kontakt mit Tieren	Fragen nach interessierendem Zeitraum → Unterfrage von 3.1
	Allergie	Abgleich zu Angaben über Allergien und Erkrankungen, die die Ausschlusskriterien betreffen → Frage 6.4
Block 5	Folsäure während der Schwangerschaft	Unterfragen zur besseren Differenzierung der eingenommenen Vitamin-, Mineral-, und Eisenpräparate → Unterfragen von 4.9

Angegeben ist die Fragenummer im CATI.

Sollte in der Regressionsanalyse der Effekt einer bestimmten Confoundervariablen wegen zu geringer Prävalenz im logistischen Regressionsmodell nicht schätzbar sein, so sollte diese von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden (*Auswerteplan Kapitel 6.4).*

2.6.2 Analyse des Abstandsmaßes unter Berücksichtigung potenzieller Confounder

Bei der Planung von Teil 2 war das Ziel die Beantwortung der Frage, ob und in welcher Form sich die Regressionsschätzung (Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom Abstand) bei Berücksichtigung vorher festgelegter Confounder verändert. Das heißt, es geht nicht um den Effekt der jeweiligen Confounder auf das Krebsrisiko, sondern um den „Change-in-Estimate“ des Regressionskoeffizienten. Diese Vorgehensweise

basiert auf der ursprünglichen Vorgabe, dass Teil 2 der Studie ausschließlich der Interpretation der Ergebnisse von Teil 1 dient.

Bei der Modellanpassung wird keine Confoundervariable fest vorgegeben, da bei keiner im Vorhinein ein Zusammenhang mit dem Abstandsmaß unterstellt werden kann.

Zunächst erfolgte die Modellanpassung innerhalb jedes einzelnen Confounderblocks, um zu klären, welche der einzelnen Confoundervariablen innerhalb eines Blocks einen Einfluss auf die Parameterschätzung haben. Als erster Schritt hierfür wurden alle Confoundervariablen eines Blocks in das Modell aufgenommen. Dabei wurde bewertet, wie diese Confounder den Schätzer für den Regressionskoeffizienten im Vergleich zum Modell ohne Confounder verändern („Change-in-Estimate"-Prinzip). Sollte sich durch die Aufnahme eines gesamten Blocks der Regressionskoeffizient des Abstandsmaßes dahingehend verändern, dass der neue Regressionskoeffizient außerhalb des 68,3%-Konfidenzintervalls (entspricht ± eine Standardabweichung) des Modells ohne Confounder liegt, wurde anschließend nach folgendem Algorithmus vorgegangen: Zunächst wird geprüft, welche der Confoundervariablen bei Ausschluss aus dem Modell die geringste Änderung im Regressionskoeffizienten des Abstandsmaßes bewirkt. Diese Variable wird dann aus dem Modell entfernt. Schrittweise kommt es zu einer Verringerung der Anzahl der Confoundervariablen im Modell. Dieses Vorgehen endet, sobald nach Entfernung einer Confoundervariablen der Regressionskoeffizient des Abstandsmaßes sich wieder innerhalb des 68,3%-Konfindenzintervall des Modells ohne Confounder befindet. Das endgültige Modell enthält dann alle relevanten Variablen der Confounderblöcke. Dieses Vorgehen ist im Auswerteplan ausführlicher dargestellt (*Auswerteplan Kapitel 7.3.1, 7.3.2 und 7.4*).

Bei allen Confoundervariablen wird die Kategorie „Fehlend" im Sinne einer Ausprägung verwendet. Es wird kein Proband wegen fehlender Angaben von der Auswertung ausgeschlossen. Dadurch wird vermieden, dass bei der Bewertung der Confounderblöcke unterschiedliche Fallzahlen zugrunde gelegt werden. Weiterhin wird damit ein Powerverlust vermieden. Andererseits führt dies bei einer Variablen mit vielen fehlenden Werten zu einer Analyse mit geringer Aussagekraft.

Dieses Vorgehen wird zusätzlich getrennt für die Leukämien inklusive Non-Hodgkin-Lymphomen und die ZNS-Tumoren durchgeführt, um der unterschiedlichen Ätiologie dieser Entitäten Rechnung zu tragen (*Auswerteplan Kapitel 7.3.1)*.

2.6.3 Regressionsanalyse für die potenziellen Confounder

Anhand vorläufiger Ergebnisse der Auswertung von Teil 2 wurde in einer Besprechung mit dem Expertengremium (Februar 2007) festgestellt, dass Teil 2 der Studie auch über die Funktion als Interpretationshilfe für Teil 1 hinaus ausgewertet werden soll. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Regressionsergebnisse der potenziellen Confoundervariablen als solche zu präsentieren. Da dies im Auswerteplan nicht vorgegeben war, mussten (vor Durchführung der Analysen) Regeln für diese Vorgehensweise aufgestellt werden:

- Die Confoundervariablen bleiben in der gleichen Definition erhalten (Tabelle 2.1).
- Eine Variablenauswahl findet statt.
- Es soll bei der Variablenauswahl analog zu Kapitel 2.6.2 blockweise vorgegangen werden.
- Wegen des explorativen, deskriptiven Charakters dieser Auswertung soll für das Verbleiben im Modell ein weniger strenges Kriterium angelegt werden: zweiseitiger p-Wert ≤ 0,2.

2.6.4 Vergleich Regressionsergebnis Teil 1 und Teil 2

Im Auswerteplan *(Auswerteplan Kapitel 7.2)* wurde festgelegt:

> „Um feststellen zu können, ob eine eventuelle Änderung in der Dosis- Wirkungs-Beziehung in der Wahl des Zeitraums von Teil 1 oder in der Selbstselektion der Teilnehmer des telefonischen Interviews begründet ist, wird das bestehende Modell aus Teil 1 verwendet und für die Fallkinder und Kontrollkinder aus Teil 1 angepasst, die sich in den Diagnosegruppen aus Teil 2 befinden (Bezugsregression).
>
> Für die Fall- und Kontrollfamilien, die in Teil 2 am CATI teilnehmen, wird das gleiche Prozedere durchgeführt.
>
> Befindet sich der Regressionskoeffizient des Modells für die Teilnehmer des Interviews außerhalb des 90%-Konfidenzintervalls der Bezugsregression, dann wird dieses als starke Verzerrung bewertet.
>
> Es ist dann nicht möglich die Ergebnisse von Teil 2 zur Interpretation der Ergebnisse von Teil 1 heranzuziehen. Das bedeutet, es kann dann nicht überprüft werden, ob die Ergebnisse von Teil 1 durch Confounder verzerrt sind.“

Um die Bezugsregression zu berechnen, wurde der Analysedatensatz des Teil 1 verwendet und nur die Fallkinder mit den dazugehörigen Kontrollkindern eingeschlossen, die laut ICCC folgende Krebsarten hatten

- Leukämien (ICCC Ia-e)
- Lymphome (ICCC IIa-e)
- ZNS-Tumoren (ICCC IIIa-f)

Dabei wird unter dem Gesichtspunkt, dass Teil 2 eine Interpretationshilfe für Teil 1 sein soll, keine Einschränkung bezüglich der Diagnosejahre gemacht.
Sollte die Schätzung aus Teil 2 um mehr als das oben beschriebene vorab festgelegte Ausmaß von der Schätzung aus Teil 1 abweichen, so bedeutet dies eine Verzerrung durch Selbstselektion der Interviewteilnehmer. Damit ist eine weitere Überprüfung der Rolle der Confounder im Sinne eines „Change-in-Estimate“ nicht mehr sinnvoll, da dann eine Unterscheidung zwischen Selektionsbias und Confounding nicht mehr möglich ist. Die Resultate von Teil 2 sind dann nicht auf Teil 1 übertragbar.
Auf einem Treffen des Expertengremiums im Februar 2007 wurde abweichend von der bis hierhin beschriebenen Vorgehensweise gewünscht, dass die Change-in-Estimate Analyse (Kapitel 2.6.2) auf jeden Fall durchgeführt wird, auch wenn sie nicht auf Teil 1 übertragbar ist.

2.6.5 Methoden zur Auswertung der Wohnhistorie (Geokodierung)

Aufgrund des Interviews konnte eine Wohnhistorie der jeweiligen Probandenfamilie bzw. des Indexkindes erstellt werden. In die Analyse wurden alle Wohnungswechsel ab Beginn der Schwangerschaft bis zum Stichtag aufgenommen. Nach der Beendigung der Befragung mussten die erfragten neuen Adressen dafür in gleicher Weise wie in Teil 1 über das Landesvermessungsamt NRW (hausgenaue Koordinaten) und bei der Post Direkt GmbH (Straßenmittelpunkte) geokodiert werden *(Bericht Teil 1 Kapitel 2.4.1).* Damit kann für den Zeitraum von Konzeption bis zum Stichtag (Fall: Diagnosedatum) ein mittleres Abstandsmaß errechnet werden, als arithmetisches Mittel der inversen Abstände gewichtet mit den tagegenauen Wohnzeiträumen. Zeiträume außerhalb der Studienregion werden dabei mit dem Wert „0“ berücksichtigt. Diese Sensitivitätsanalyse soll Aufschluss darüber geben, ob die Berücksichtigung der Wohnung zum Zeitpunkt der Diagnose ausreicht oder der gesamte potenziell exponierte Zeitraum berücksichtigt werden müsste.

3 Ergebnisse Teil 2

3.1 Deskription der Interviewdaten und Probandenfamilien (Teilnahme)

3.1.1 Deskription der Probandenfamilienzahl

Die folgende Beschreibung bezieht sich auf Abbildung 3.1 (folgende Doppelseite), in der der Übergang der Probanden von Teil 1 zu Teil 2 und die Zusammensetzung der Auswertemenge erläutert werden. Die wichtigsten Zahlen aus der Abbildung sind im Text enthalten und dort fett gekennzeichnet.

Im September 2004 konnte termingerecht mit der Feldphase der Befragung begonnen werden. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien für Teil 2 und der notwendigen Verwendung von Ersatzkontrollen (siehe Kapitel 3.1.3) wurden Familien von insgesamt 1941 Kindern (473 Fall-/ 1468 Kontrollfamilien) angeschrieben. (Die Zahl ist in Abbildung 3.1 nicht genannt, Erläuterung folgt:).

> Unter diesen Angeschriebenen waren 8 Kinder aus Familien (2 Fall-/ 6 Kontrollfamilien), für die sich erst nach Beginn der Feldphase von Teil 2 im Zuge der Auswertungen von Teil 1 die Notwendigkeit des Ausschlusses aufgrund von unterschiedlichen Betriebszeiträumen in Überlappungsregionen ergab *(Bericht Teil 1 Kap 3.1.1)*.
>
> Analoges gilt für weitere 5 Kontrollfamilien, die wegen der in Kap 3.1.2 in Teil 1 beschriebenen Diskrepanzen bezüglich des Geburtsdatums ausgeschlossen wurden. Diese 2 Fälle und 6 Kontrollen sind also auch nicht in den 471 Fällen und 1402 Kontrollen, die aus der Auswertung von Teil 1 übernommen wurden, enthalten, und daher nicht in Abbildung 3.1 genannt.
>
> Zu diesen in Summe 13 (8+5) nicht in Abbildung 3.1 genannten, aber angeschriebenen Familien (2 Fall-/ 11 Kontrollfamilien) nahmen Eltern von 9 Kindern (1 Fall-/ 8 Kontrollfamilien) auch am Interview teil. Diese Fälle und Kontrollen gehen nicht in die folgenden Betrachtungen ein, da sie auch in der Auswertung von Teil 1 nicht berücksichtigt wurden.

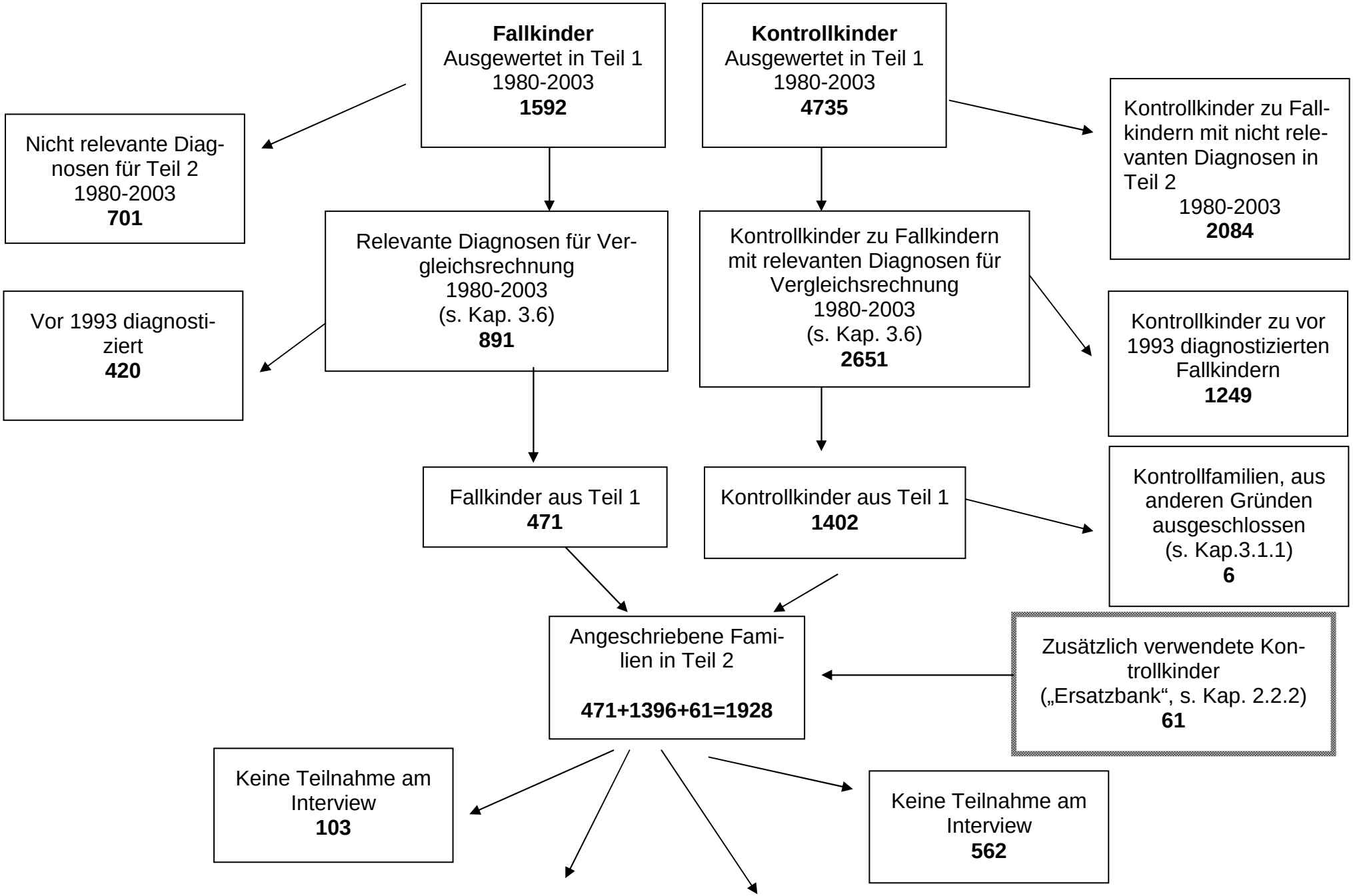
Von weiteren 6 der **1402 Kontrollen**, die in Teil 1 in der Auswertung enthalten waren, konnten drei aus technischen Gründen (keine Adresse, bzw. Adresse nicht ermittelbar) nicht angeschrieben werden, weitere drei wurden aufgrund einer zunächst versehentlichen Nichtberücksichtigung ihres zugehörigen Falls nicht angeschrieben. (Siehe Kästchen „Kontrollfamilien, aus anderen Gründen ausgeschlossen“, in Abbildung 3.1). Damit stehen **1402-6=1396 Kontrollen** aus der Auswertung von

Teil 1 zur Verfügung. Hinzu kommen **61 Kontrollfamilien** von der beschriebenen „Ersatzbank“ (Kapitel 2.2.2).

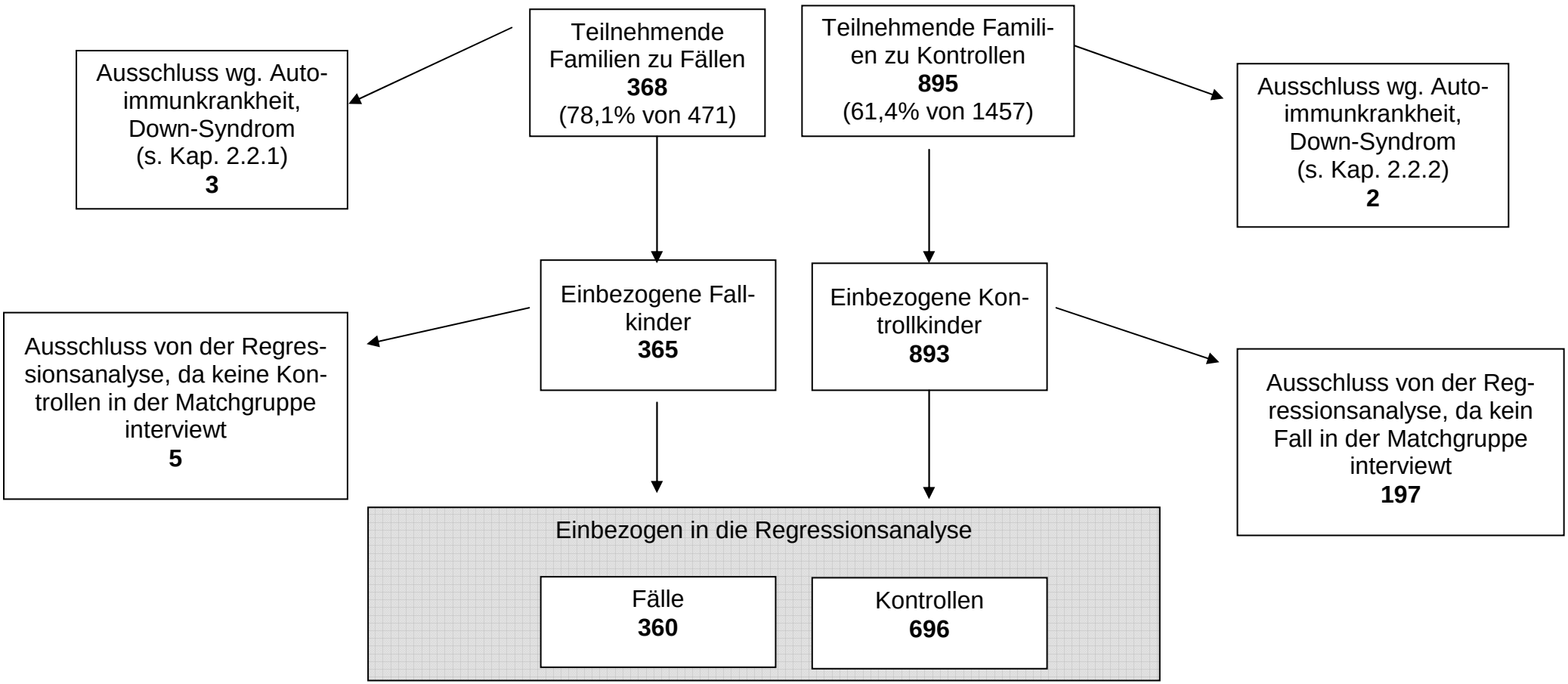
Alle in Teil 1 in die Auswertung einbezogenen **471 Fälle** konnten auch angeschrieben werden.

Letztlich wurden zu **1928** Kindern die Familien **(471 Fall-/1457=1396+61 Kontrollfamilien**) angeschrieben, die auf Basis von Teil 1 oder der vorab geplanten Nachziehung („Ersatzbank“) (s. Kapitel 2.2.2 und 3.1.3) auch hätten ausgewertet werden können (Abbildung 3.1).

Abbildung 3.1: Darstellung der ein- und ausgeschlossenen Fall- und Kontrollfamilien beim Übergang von Teil 1 zu Teil 2:



Fortsetzung der Abbildung 3.1:



Von allen Angeschriebenen wurden zu 369 Kindern die Fallfamilien und zu 903 die Kontrollfamilien interviewt, davon zu **368 Fällen und 895 Kontrollen** aus den 1928 Fällen und Kontrollen, die dafür in Frage kamen. Daraus ergeben sich bezogen auf 471 in Frage kommende Fälle und 1457 (=1396+61) in Frage kommende Kontrollkinder jeweils eine **Teilnahmebereitschaft von 78,1% und 61,4%**.
Nach der Durchführung der Interviews wurden, wie geplant, Probanden mit einer vorliegenden Autoimmunerkrankung oder einem Down-Syndrom von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, dies waren 5 Kinder (3 Fallkinder / 2 Kontrollkinder).
Es konnten damit Interviews von **365 Fall- und 893 Kontrollfamilien** einbezogen werden (77% und 61%) (Abbildung 3.1).
Da die Regressionsanalyse nur für Matchgruppen durchführbar ist, die mindestens einen Fall und eine Kontrolle enthalten, verbleiben für die Regressionsanalyse **360 Fälle und 696 Kontrollen** (Abbildung 3.1, Einzelheiten siehe Kapitel 3.1.4). Damit können 5 Fälle und 197 Kontrollen nicht in die Regressionsanalyse einbezogen werden.
Für die Auswertung der Kurzfragebögen (Kap 3.2.1) wurden alle 1141 eingegangenen Bögen ausgewertet.

3.1.2 Besonderheiten bei den Fallfamilien

Unter den **103 Nichtteilnehmern** sind auch Familien von 9 Fallkindern, bei denen trotz intensiver, mehrfacher Adressrecherche ein Brief letztlich nicht zugestellt werden konnte (Abbildung 3.1).

3.1.3 Besonderheiten bei den Kontrollfamilien

Gegen Ende der Befragung stellte sich heraus, dass für 27 interviewte Fallfamilien keine der in Teil 2 eingeschlossenen Kontrollfamilien zur Teilnahme am Interview bereit gewesen war. Daher wurden entsprechend der Planung die zu diesen Fällen gehörenden, in Teil 1 nicht einbezogenen Ersatzkontrollen angeschrieben, dies waren 61 Kontrollfamilien (Abbildung 3.1).
Zu 2 dieser Fallfamilien lagen keine Ersatzkontrollen vor. Von diesen 61 Ersatzkontrollfamilien haben 38 Familien an der Befragung teilgenommen, so dass am Ende aufgrund von fehlenden Kontrollinterviews nur noch 5 Fallfamilien von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten (Abbildung 3.1).

Unter den **562 Nichtteilnehmern** unter den Kontrollen sind auch 42 Kontrollfamilien, bei denen trotz intensiver, mehrfacher Adressrecherche ein Brief letztlich nicht zugestellt werden konnte.

3.1.4 Fallzahl für die Regressionsanalyse

Tabelle 3.1 schlüsselt die einbezogenen 365 Fälle und 893 Kontrollen (Abbildung 3.1) weiter nach Matchgruppenzusammensetzung auf. Damit ergeben sich 360 in der gematchten Regressionsanalyse einbezogene Fälle und 696 Kontrollen (76% und 48% von den vorgesehenen) (Abbildung 3.1).
Durchschnittlich standen 1,9 Kontrollkinder für ein Fallkind zur Verfügung, was fast dem angestrebten Matchverhältnis von 1:2 für die Auswertung von Teil 2 entspricht *(siehe Operationshandbuch zu Teil 2 Kapitel 3.5.1 und Auswerteplan Kapitel 1.2)*.

Tabelle 3.1: Darstellung der zustande gekommenen Matchgruppen aufgrund der Interviews und sich daraus ergebender Ausschlüsse

Anzahl Fallkinder	Anzahl Kontrollkinder	Anzahl Matchgruppen	In Regressionsanalyse einbezogen
0	1	24	Nein
0	2	61	Nein
0	3	17	Nein
1	0	5	Nein
1	1	108	Ja
1	2	168	Ja
1	3	84	Ja

3.1.5 Demografische Beschreibung der Probandenfamilien

Die Ergebnisse der Analyse über die Verteilung von Alter, Geschlecht und Krebsentität bei den befragten Fall- und Kontrollkindern sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst. Dabei wird die Beschreibung doppelt durchgeführt, einmal für alle einbezogenen Fälle und Kontrollen und einmal für diejenigen, die in die logistische Regression eingehen können (Tabelle 3.2a und b).
Insgesamt gab es bezüglich der demographischen Variablen zwischen Fall- und Kontrollkindern keine wesentlichen Unterschiede, wobei, wie zu erwarten, bei den vollständigen Matchgruppen (Tabelle 3.2b) die Übereinstimmung insgesamt noch etwas besser war.

Tabelle 3.2 a: Verteilung von einbezogenen Fall- und Kontrollkindern

	Fallkind		Kontrollkind	
	absolut	%	absolut	%
Jungen	189	51,8	458	51,2
Mädchen	176	48,2	435	48,7
Alter 0 bis unter 1	38	10,4	100	11,2
Alter 1 bis unter 2	64	17,5	166	18,6
Alter 2 bis unter 3	98	26,9	230	25,8
Alter 3 bis unter 4	92	25,2	219	24,5
Alter 4 bis unter 5	73	20,0	173	19,4
Alter 5 bis unter 6	0	0,0	5	0,6
1 Leukämien	242	66,3	583	65,3
1.1 akute lymphatische Leukämien	213	58,4	485	54,3
1.2 akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	227	62,2	522	58,5
3 ZNS-Tumoren	102	28,0	254	28,4
	365	100,0	893	100,0

Tabelle 3.2 b: Verteilung von in der logistischen Regression einbezogenen Fall- und Kontrollkindern

	Fallkind		Kontrollkind	
	absolut	%	absolut	%
Jungen	186	51,7	348	50,0
Mädchen	174	48,3	348	50,0
Alter 0 bis unter 1	37	10,3	78	11,2
Alter 1 bis unter 2	64	17,8	118	17,0
Alter 2 bis unter 3	98	27,2	187	26,9
Alter 3 bis unter 4	89	24,7	176	25,3
Alter 4 bis unter 5	72	20,0	133	19,1
Alter 5 bis unter 6	0	0,0	4	0,6
1 Leukämien	237	65,8	463	66,5
1.1 akute lymphatische Leukämien	208	57,8	402	57,8
1.2 akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	222	61,7	426	61,2
3 ZNS-Tumoren	102	28,3	196	28,2
	360	100,0	696	100,0

3.1.6 Charakteristik der Interviewpartner

Wie geplant, wurden die meisten Interviews mit den leiblichen Müttern geführt.

Tabelle 3.3: Interviewpartner bei einbezogenen Fall- und Kontrollfamilien

	Gesamt N= Angabe in %	Fallfamilie N= Angabe in %	Kontrollfamilie N= Angabe in %
leibliche Mutter	1164 (92,5%)	333 (91,2%)	831 (93,1%)
leiblicher Vater	86	29	57
Pflegeeltern	1	0	1
Sonstige Bezugs-personen	7	3	4
Gesamt	1258	365	893

3.1.7 Abstandsdaten

Bei der Beschreibung des Abstandes von Wohnadresse zum nächstgelegenen Kernkraftwerk werden, wie im Auswerteplan vorgesehen, nur die Daten der in der bedingten logistischen Regression einbezogenen Fall- und Kontrollkinder berücksichtigt, d.h. Probanden aus 360 Fall- und 696 Kontrollfamilien (Abbildung 3.2, Tabelle 3.4-3.5).

Abbildung 3.2: Histogramm Abstand von Wohnadresse zum nächstgelegenen Kernkraftwerk getrennt für Fall- und Kontrollkinder, die in der bedingten logistischen Regression berücksichtigt werden

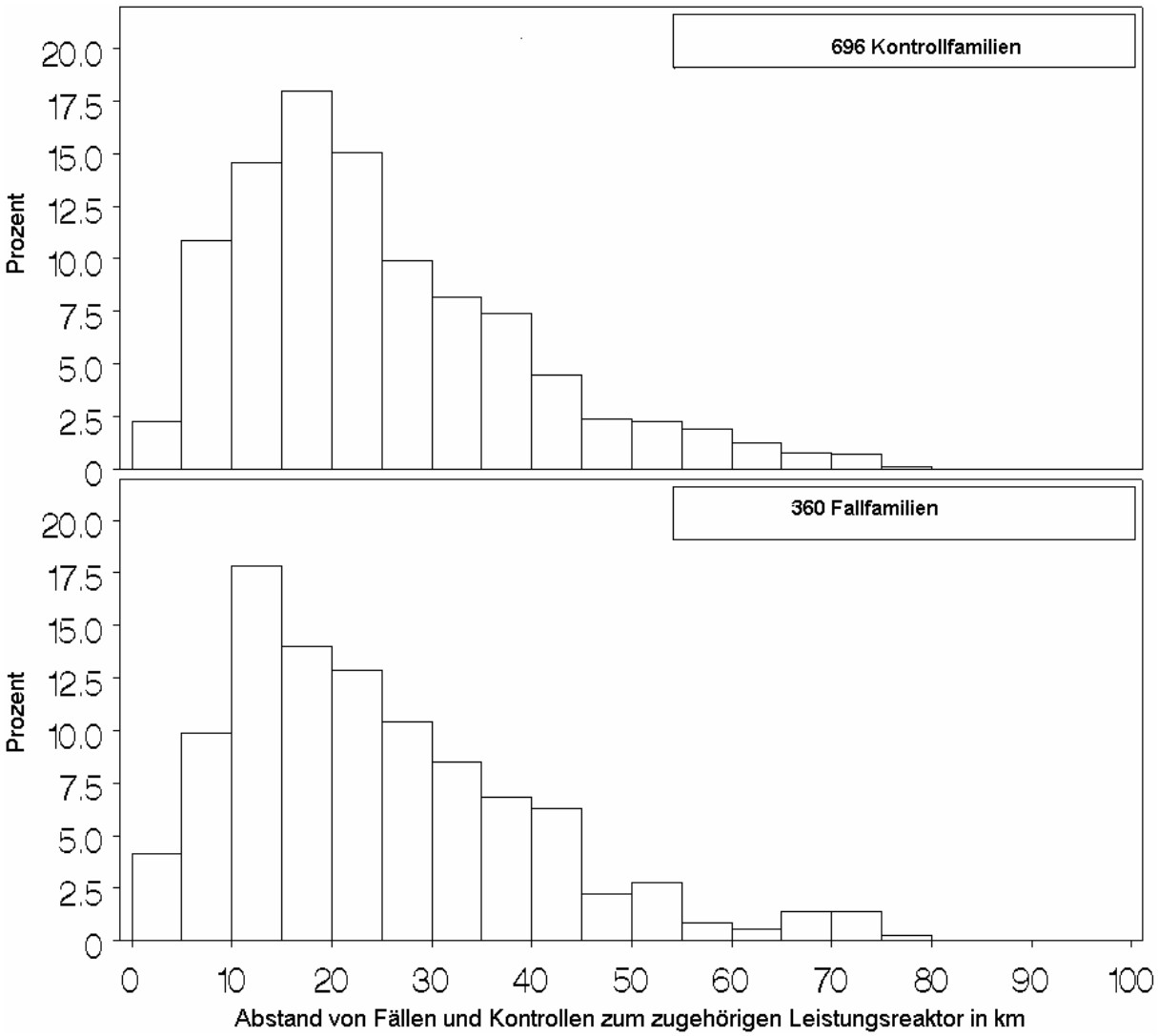


Tabelle 3.4: Verteilung in Abstandskategorien der einbezogenen Fälle und Kontrollen aus Teil 2

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
0 bis ≤5km	15	4,1	20	2,2
5 bis ≤10km	36	9,9	97	10,9
10 bis ≤20km	116	31,8	290	32,5
20 bis ≤30km	85	23,3	223	25,0
30 bis ≤40km	56	15,3	139	15,6
40 bis ≤50km	31	8,5	61	6,8
>50km	26	7,1	63	7,1
	365	100,0	893	100,0

Tabelle 3.5: Verteilung in Abstandskategorien der Fälle und Kontrollen aus Teil 2, die in die bedingte logistische Regression einbezogen werden können

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
0 bis ≤5km	14	3,9	19	2,7
5 bis ≤10km	36	10,0	75	10,8
10 bis ≤20km	115	31,9	222	31,9
20 bis ≤30km	83	23,1	181	26,0
30 bis ≤40km	56	15,6	111	16,0
40 bis ≤50km	31	8,6	45	6,5
>50km	25	6,9	43	6,2
	360	100,0	696	100,0

Bei den in die Regressionsanalyse einbezogenen Fall- und Kontrollfamilien beträgt der mediane Abstand von Abluftkamin zu der Wohnadresse bei den Fallfamilien 21,0km (mittlerer Abstand: 24,6km), bei den Kontrollfamilien 21,3km (mittlerer Abstand: 24,2km). In Teil 1 wurde die gleiche Differenz zwischen den medianen Abständen beobachtet.

3.1.8 Geokodierung der Angaben aus der Wohnhistorie

Nach Abschluss der Interviews mussten aufgrund der zusätzlich erhobenen neuen Adressen 1751 Wohnadressen geokodiert werden.

Adressen von außerhalb des Studiengebietes wurden jedoch dabei nicht geokodiert.

Wie in Teil 1 liegen die Koordinaten in verschiedenen Qualitätskategorien vor (Haus-

koordinate, Straßenmittelpunkt, Orts- und Postleitzahlen-Bereichs-Mittelpunkt) und sind entsprechend in nachfolgender Tabelle 3.6 aufgeführt.

Es lässt sich feststellen, dass im Vergleich zur Qualität der Koordinaten in Teil 1 der Studie, bei der über 90% der Koordinaten auf Hauskoordinaten der Landesvermessungsämter beruhten, hier eine leicht schlechtere Qualität zu verzeichnen ist. Es wird vermutet, dass Probanden im Interview sich gelegentlich nicht mehr an die exakte Adresse erinnern konnten oder keine exakten Angaben machten. Nur bei korrekten Angaben zur Schreibweise des Straßennamens und existierender Hausnummer kann eine Adresse geokodiert werden.

Tabelle 3.6: Qualität der Adresskoordinaten bei der Wohnhistorie: Adressen auf Basis der Selbstangaben der Probanden

	Fallfamilien		Kontrollfamilien	
Koordinate	**Absolut**	**%**	**Absolut**	**%**
Haus Qualität A	414	89,2	918	87,2
Haus Qualität B	-		-	
Straßenmittelpunkt	43	9,3	112	10,6
Orts/PLZ-Mittelpunkt	7	1,5	23	2,2
Zwischensumme	464	100	1053	100
Keine Koordinate, da Adresse außerhalb des Studiengebietes	47		187	
Summe	511		1240	

Bei der Auswertung der Anzahl der erfolgten Umzüge zeigte sich, dass circa ein Drittel aller Familien (sowohl Fall- als auch Kontrollfamilien) zwischen Konzeption und Stichtag (Diagnosedatum des Fallkindes) umgezogen waren. Im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollfamilien gibt es keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Umzugshäufigkeit bei den einbezogenen Fällen und Kontrollen

	Fallfamilien		Kontrollfamilien	
Anzahl Umzüge (zwischen Konzeption und Stichtag (Diagnosezeitpunkt))	**Absolut**	**%**	**Absolut**	**%**
0	240	65,8	601	67,3
1	108	29,6	250	28,0
2	13	3,6	32	3,6
3	4	1,1	9	1,0
4	0	0	1	0,1
	365		893	

Bei Adressangaben wurden für die Auswertung der Wohnhistorie immer den Angaben im Fragebogen vertraut, auch dann, wenn sich diese Adressen z.B. bei den Fallfamilien von den „bekannten“ Diagnoseadressen unterschieden.

Die Berücksichtigung der Wohnhistorie erlaubt eine alternative Abschätzung des Abstandsmaßes. Für die folgende Darstellung wurden die gemittelten Abstandsmaße der Wohnhistorie zurückgerechnet auf eine Entfernung zum Abluftkamin des dazugehörigen nächstgelegenen Kernkraftwerks. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle 3.8 aufgeführt.

Im Vergleich mit Tabelle 3.5, welche nur die Diagnosewohnung berücksichtigt, fällt auf, dass weniger Personen innerhalb der 5km-Zone bei Fällen und Kontrollen verbleiben. Gleichzeitig fallen aber auch deutlich mehr Personen in die Kategorie über 50km. Die zwei Fälle außerhalb des Studiengebietes sind auf fehlerhafte Adressangaben im Kinderkrebsregister zurückzuführen. Die 5% Kontrollen, die nach eigener Angabe vor dem Stichtag nie im Studiengebiet gewohnt haben, gehen vermutlich auf Fehler der Einwohnermeldeämter bei der Kontrollziehung zurück. Hierauf wird in Kapitel 3.8 noch näher eingegangen.

Tabelle 3.8: Verteilung der Abstände der Fall- und Kontrollfamilien aus der bedingten logistischen Regression nach Rückrechnung des Abstandsmaßes aus der Wohnhistorie

	Fallkinder		Kontrollkinder	
	N	%	N	%
0 bis ≤5km	11	3,1	16	2,3
5 bis ≤10km	34	9,4	64	9,2
10 bis ≤20km	107	29,7	184	26,4
20 bis ≤30km	65	18,1	143	20,5
30 bis ≤40km	60	16,7	94	13,5
40 bis ≤50km	20	5,6	46	6,6
>50km	61	16,9	114	16,4
außerhalb	2	0,6	35	5,0
	360	100,0	696	100,0

3.2 Auswertung der Teilnahmebereitschaft

3.2.1 Auswertung des Kurzfragebogens

Der Kurzfragebogen sollte dazu dienen, die Gründe für eine Nichtteilnahme am telefonischen Interview zu klären und der Frage nachzugehen, ob sich Teilnehmer und Nichtteilnehmer wesentlich unterscheiden. Zusätzlich wurden diesbezüglich Hinweise auf Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollfamilien erwartet. Eine ausführliche Beschreibung der im Kurzfragebogen erhobenen Variablen findet sich in Kapitel 2.5.2.1. Insgesamt haben 1.141, das sind 57% aller angeschriebenen Familien, einen Kurzfragebogen ausgefüllt. Familien, die am telefonischen Interview (CATI) teilgenommen hatten, haben auch mehrheitlich (79%) einen Kurzfragebogen ausgefüllt. Die fehlenden 21% sind auf die telefonische Rekrutierung eines Teils der Probanden (Kapitel 2.4.2.2) zurückzuführen. Von dieser Gruppe waren nur wenige bereit, zusätzlich noch der Bitte nachzukommen, einen Kurzfragebogen auszufüllen. Lediglich 16% der Familien, die nicht am telefonischen Interview (CATI) teilnahmen, haben einen Kurzfragebogen ausgefüllt. Bei den Nichtteilnehmern am telefonischen Interview hat von den Fallfamilien ein höherer Anteil (28%) einen Kurzfragebogen ausgefüllt als dies bei Kontrollfamilien (14%) der Fall war. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Aussagen für die Nichtteilnehmer am telefonischen Interview nicht repräsentativ (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: Ausgefüllte Kurzfragebögen nach Teilnehmern und Nichtteilnehmern, Fällen und Kontrollen

	Gesamt				Fälle				Kontrollen			
	Teilnehmer am CATI (N= 1.306)		Nicht-teilnehmer am CATI (N=685)		Teilnehmer am CATI (N=371)		Nicht-teilnehmer am CATI (N=103)		Teilneh-mer am CATI (N=935)		Nicht-teilnehmer am CATI (N=582)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Kurzfrage-bogen ausgefüllt	1.030	79	111	16	327	88	29	28	701	75	84	14

3.2.1.1 Allgemeine Angaben zum Kind aus dem Kurzfragebogen

Das mediane Alter der Kinder zum Stichtag liegt bei Familien von Teilnehmern, die einen Kurzfragebogen ausgefüllt haben unterhalb des Alters von Kindern aus Famili-

en, die sich nicht am telefonischen Interview beteiligt haben, aber einen Kurzfragebogen ausfüllten (Abbildung 3.3.). Kinder aus Fallfamilien, die sich am telefonischen Interview beteiligten, waren zum Stichtag älter als Kinder aus Fallfamilien, mit denen kein Interview geführt wurde. Bei den Kontrollfamilien kehrt sich dieses Verhältnis um: Die Kinder der Interviewteilnehmer waren zum Stichtag älter als die Kinder aus Kontrollfamilien, die nicht am Interview teilnahmen (Tabelle 3.10, Abbildung 3.3). Da Alter ein Matchkriterium war und Tabelle 3.2 keine Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen aufweist, kann dies nur an der Selbstselektion der Ausfüller liegen.

Im Bezug auf die Zusammensetzung der Gruppen nach Geschlecht des Kindes zeigten sich zwischen Fall- und Kontrollfamilien keine wesentlichen Unterschiede. Dies gilt auch für den Vergleich zwischen den Fall- und Kontrollfamilien der Interviewteilnehmer. Diese beiden Untergruppen entsprechen in ihrer Geschlechtszusammensetzung weitgehend der Gesamtzahl. Auffallend oft fehlt die Angabe bei den Nichtteilnehmern (Tabelle 3.10).

Die überwiegende Mehrheit der Kinder aus Fall- und Kontrollfamilien (82% bzw. 86%) hat die deutsche Staatsangehörigkeit. Im Vergleich zu den Anteilen an der Wohnbevölkerung (in Westdeutschland zwischen 1993 und 2004 ca. 10%) sind ausländische Familien in beiden Gruppen unterrepräsentiert. Dieser Befund wird allerdings angesichts des hohen Anteils von Familien, die in ländlichen Regionen leben (Tabelle 3.20), relativiert: die ausländische Bevölkerung konzentriert sich in der Bundesrepublik Deutschland auf Großstädte und wirtschaftliche Ballungszentren [10].

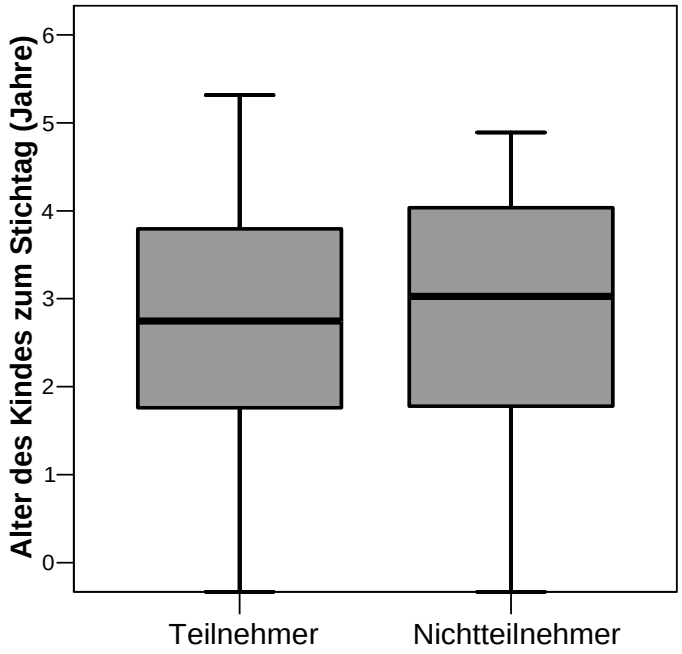
Bei der Betrachtung der Interview-Nichtteilnehmer, die einen Kurzfragebogen ausgefüllt haben, wird jedoch sowohl bei Fall- als auch bei Kontrollfamilien deutlich, dass ausländische Familien deutlich überrepräsentiert sind (15% bzw. 11%). Aufgrund mangelnder Sprachkenntnisse haben manche ausländische Familien größere Barrieren bei Befragungen zu überwinden als die deutsche Bevölkerung.

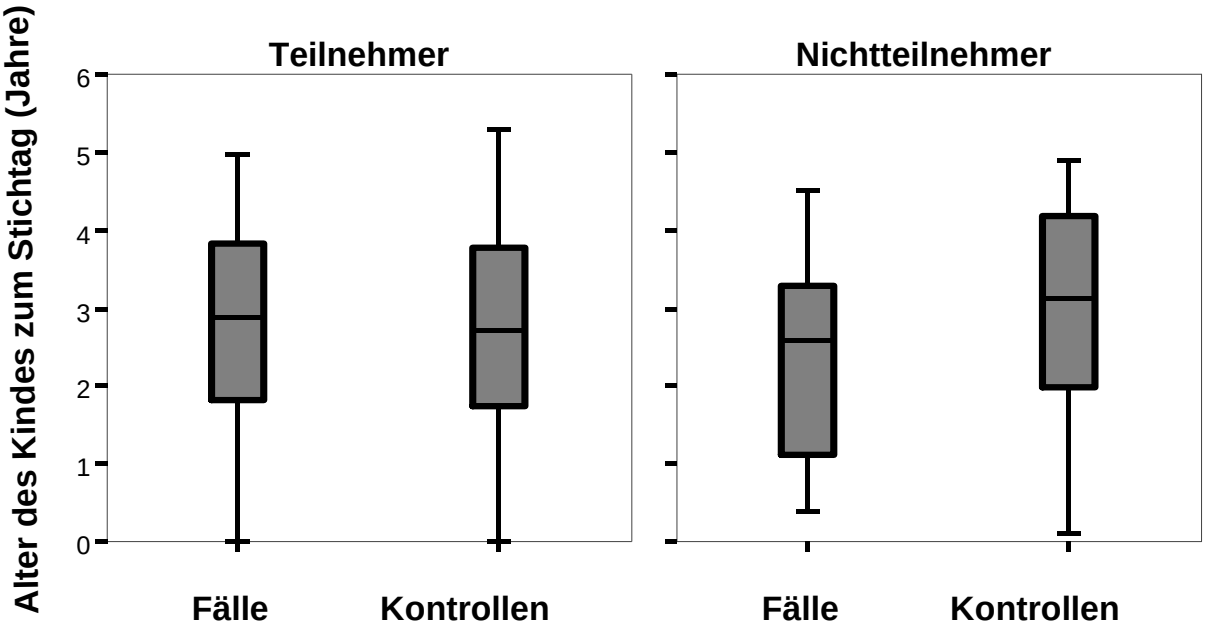
Tabelle 3.10: Allgemeine Angaben zum Kind aus dem Kurzfragebogen

	Gesamt	Fälle	Fälle		Kontrollen	Kontrollen	
			Teilnehmer am CATI	Nichtteilnehmer am CATI	Kontrollen	Teilnehmer am CATI	Nichtteilnehmer am CATI
	N=1.141	N=356	N=329	N=27	N=785	N=701	N=84
Alter zum Diagnosezeitpunkt							
0 - < 1	12%	11%	11%	11%	12%	13%	8%
1 - < 2	18%	19%	18%	30%	17%	18%	13%
2 - < 3	25%	25%	26%	19%	25%	26%	13%
3 - < 4	24%	25%	25%	26%	23%	23%	21%
4 - < 5	19%	19%	20%	7%	19%	18%	26%
5 - < 6	< 1%	0%	0%	0%	1%	1%	0%
Fehlt	2%	1%	0%	7%	3%	1%	18%
Geschlecht:							
Männlich	51%	51%	52%	44%	51%	52%	45%
Weiblich	47%	48%	48%	48%	47%	48%	38%
Fehlt	2%	1%	0%	7%	2%	0%	17%
Nationalität:							
Deutsch	84%	82%	83%	67%	86%	88%	67%
Nicht deutsch/ Ausländer	3%	3%	2%	15%	3%	2%	11%
Doppelte Staats-angehörigkeit	2%	1%	1%	0%	2%	2%	1%
Fehlt	11%	14%	14%	19%	10%	9%	21%

Anmerkung Kategorien „Alter zum Diagnosezeitpunkt“: Der Datensatz enthielt Kontrollfamilien (n=6), bei denen das Diagnosedatum des zugeordneten Fallkindes vor dem Geburtsdatum der Kontrollkindes lag. Diese Angaben wurden zusätzlich zu anderen fehlenden Angaben unter der Kategorie „Fehlend“ in die Analyse einbezogen.

Abbildung 3.3: Alter des Kindes zum Stichtag nach Angabe aus dem Kurzfragebogen





3.2.1.2 Alter der Eltern

Das Alter der Eltern variiert zwischen Fall- und Kontrollfamilien kaum. Die Angaben der Interview-Nichtteilnehmer werden sowohl bei Fall- als auch bei Kontrollfamilien durch den hohen Anteil fehlender Werte verzerrt, so dass ein Rückschluss auf die

tatsächliche Altersverteilung der beiden Untergruppen nicht möglich ist. Der Anteil junger Mütter bzw. junger Väter (≤ 30 Jahre) ist bei den Nichtteilnehmern des telefonischen Interviews auffallend hoch. Dieser Befund gilt sowohl für Fall- als auch für Kontroll-Nichtteilnehmer.

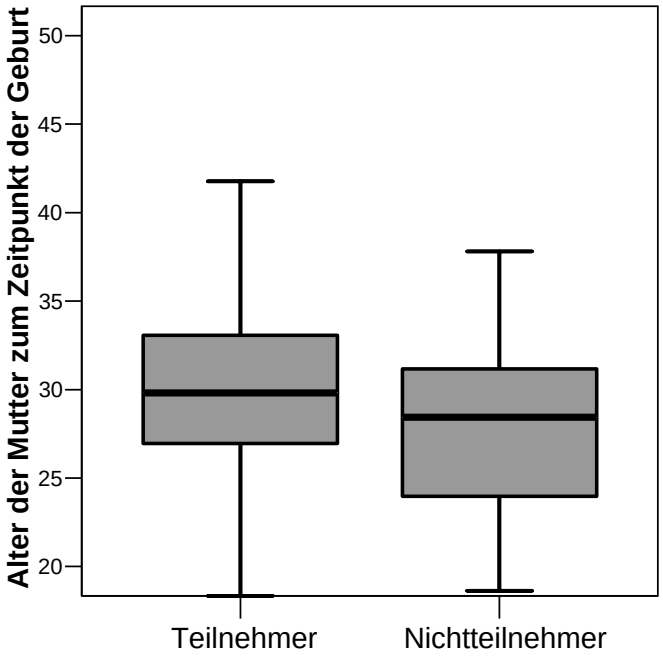
Ähnliches zeigt sich auch im Hinblick auf das Alter der Mutter zum Geburtszeitpunkt: hier weisen die Fallfamilien unter den Interviewteilnehmern einen geringeren Anteil junger Mütter zum Zeitpunkt der Niederkunft (<20 Jahre) auf. Gleichzeitig ist in dieser Gruppe im Vergleich zu den Interview-Nichtteilnehmern der Fallfamilien aber auch ein geringer Anteil an spätgebärenden Müttern (>35 Jahre) zu beobachten (Tabelle 3.11). Das mediane Alter der Mütter zum Geburtszeitpunkt liegt bei Interview-Teilnehmern, die einen Kurzfragebogen ausfüllten im Vergleich zu Müttern, die nicht am Interview teilnahmen aber einen Kurzfragebogen ausfüllten, um 1-2 Jahre höher (Abbildung 3.4). Inwieweit bei den Nichtteilnehmern der Fall- und Kontrollfamilien Verzerrungen aufgrund des relativ hohen Anteils fehlender Werte (11% bzw. 19%) eine Rolle spielen, kann auf der Grundlage von Tabelle 3.11 nicht geklärt werden; dies ist aber mit einiger Wahrscheinlichkeit zu vermuten.

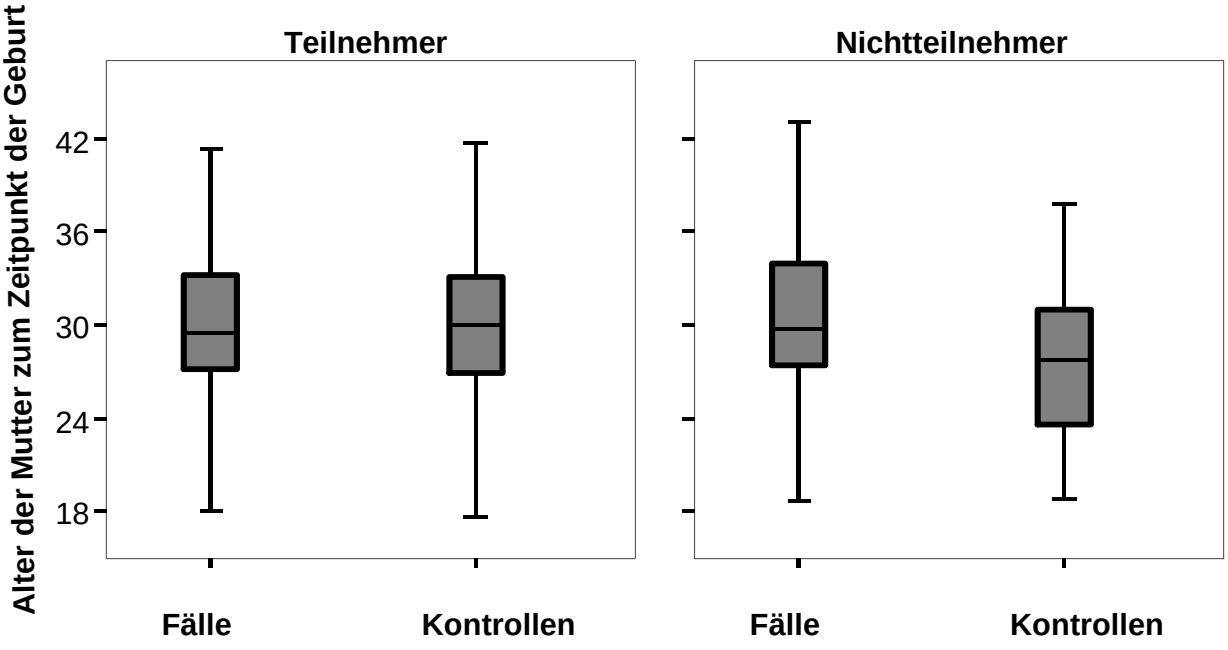
Tabelle 3.11: Alter der Eltern nach Angabe im Kurzfragebogen

	Gesamt	Fälle	Fälle		Kontrollen	Kontrollen	
			Teilnehmer am CATI	Nichtteilnehmer am CATI	Kontrollen	Teilnehmer am CATI	Nichtteilnehmer am CATI
	N=1.141	N=356	N=329	N=27	N=785	N=701	N=84
Alter des Vaters zum Zeitpunkt der Befragung:							
≤ 30 Jahre	2%	2%	2%	4%	2%	2%	6%
31 - 40 Jahre	39%	41%	42%	30%	38%	38%	35%
41 - 50 Jahre	49%	46%	46%	41%	50%	52%	35%
> 50 Jahre	7%	9%	9%	4%	6%	6%	5%
Fehlt	4%	3%	1%	22%	4%	2%	20%
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Befragung:							
≤ 30 Jahre	5%	5%	5%	7%	5%	4%	8%
31 - 40 Jahre	54%	56%	57%	44%	53%	54%	44%
41 - 50 Jahre	37%	36%	36%	33%	38%	39%	27%
> 50 Jahre	1%	1%	1%	4%	1%	1%	1%
Fehlt	2%	1%	1%	11%	3%	1%	19%
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt des Indexkindes:							
< 20 Jahre	1%	1%	< 1%	7%	1%	1%	1%
20 - 35 Jahre	80%	82%	83%	59%	79%	80%	71%
> 35 Jahre	17%	16%	16%	22%	18%	19%	8%
Fehlt	3%	1%	1%	11%	3%	1%	19%

Anmerkungen:
Angaben addieren sich über die Spalten zu 100%; Prozentwerte auf ganze Zahlen gerundet

Abbildung 3.4: Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt nach Teilnehmer-Nichtteilnehmer- und Fall-Kontroll-Status aus dem Kurzfragebogen





3.2.1.3 Angaben zu leiblichen Geschwistern

Nichtteilnehmer bei den Fall- und Kontrollfamilien weisen einerseits einen höheren Anteil von Einzelkindern auf. Andererseits ist bei Fallfamilien auch der Anteil der Kinder mit zwei bis vier Geschwistern (44%) und bei den Kontrollfamilien der Anteil der Kinder mit fünf oder mehr Geschwistern höher.

Wie bereits anhand der Angaben der Tabelle 3.10 und Tabelle 3.11 deutlich wurde, sind die Anteile fehlender Werte bei denjenigen Probanden, die sich nicht am telefonischen Interview beteiligt hatten deutlich höher, als in den übrigen Gruppen. Diese Beobachtung trifft in Tabelle 3.12 vor allem für Interview-Nichtteilnehmer der Kontrollfamilien zu: In dieser Gruppe fehlt nahezu jede fünfte Angabe (19%).

Tabelle 3.12: Angaben zu leiblichen Geschwistern aus dem Kurzfragebogen

	Gesamt	Fälle	Fälle		Kontrollen	Kontrollen	
			Teilnehmer am CATI	Nichtteilnehmer am CATI		Teilnehmer am CATI	Nichtteilnehmer am CATI
	N=1.141	N=356	N=329	N=27	N=785	N=701	N=84
Geschwister (a):							
0	14%	16%	16%	19%	13%	13%	14%
1	51%	49%	51%	26%	52%	54%	39%
2 – 4	31%	33%	32%	44%	30%	31%	24%
≥ 5	1%	1%	1%	0%	2%	1%	4%
Fehlt	2%	2%	1%	11%	3%	1%	19%

Anmerkungen:
Angaben addieren sich über die Spalten zu 100% ; Prozentwerte auf ganze Zahlen gerundet
(a) Kategorien: Anzahl der Geschwister

3.2.1.4 Wohnsituation

Unter den Fall- und Kontrollfamilien, die sich nicht am telefonischen Interview beteiligt hatten, lebte im Vergleich zu den übrigen Gruppen ein geringerer Anteil in Reihenhäusern, Doppelhaushälften oder Zwei-Familienhäusern (15% bei Fall-, 19% bei Kontrollfamilien). Besonders viele Kontrollfamilien, die nicht am Interview teilnahmen, lebten in Mehrfamilienhäusern (39%) (Tabelle 3.13).

Es ist allerdings zu vermuten, dass diese Angaben aufgrund des deutlich höheren Anteils fehlender Werte bei Probanden, die nicht am telefonischen Interview teilgenommen haben im Vergleich zu den Anteilen der Interviewteilnehmer verzerrt sind. Besonders bei Kontrollfamilien ist dies zu erwarten: Unter den Kontrollfamilien, die

sich nicht am CATI beteiligten, haben 17% keine Angaben zur Wohnsituation gemacht.

Die Angaben zur Anzahl der Wohnungen im Haus bzw. Wohnräume in der Wohnung beziehen sich ausschließlich auf Bewohner von Mehrfamilienhäusern. Es lassen sich jedoch keine konsistenten gruppenspezifischen Aussagen zur Anzahl der Wohnungen bzw. der Wohnräume machen (Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Wohnsituation und Anzahl der Wohnräume und Wohnungen im Haus nach Angabe im Kurzfragebogen

		Gesamt	Fälle	Fälle		Kontrollen	Kontrollen	
				Teilnehmer an CATI	Nichtteilnehmer am CATI		Teilnehmer an CATI	Nicht-Teilnehmer am CATI
		N=1.141	N=356	N=329	N=27	N=785	N=701	N=84
Wohnsituation								
Einfamilienhaus		48%	53%	53%	52%	46%	48%	25%
Reihenhaus/ Doppelhaushälfte/ 2-Familienhaus		28%	24%	25%	15%	29%	30%	19%
Mehrfamilienhaus		23%	23%	23%	26%	22%	20%	39%
	Mehrfamilienhaus: Anzahl der Wohnräume							
	2 - 4	19%	19%	18%	26%	19%	17%	33%
	> 5	4%	4%	4%	0%	4%	3%	5%
	Mehrfamilienhaus: Anzahl der Wohnungen							
	1 - 3	9%	9%	9%	4%	8%	8%	10%
	4 - 6	7%	8%	8%	7%	6%	6%	16%
	7 - 10	3%	3%	2%	7%	4%	3%	6%
	> 10	4%	4%	4%	7%	4%	3%	8%
Angabe fehlt		2%	1%	< 1%	7%	3%	1%	17%

Anmerkungen:
Angaben addieren sich über die Spalten zu 100%; Prozentwerte auf ganze Zahlen gerundet

3.2.1.5 Indizes (Kapitel 2.5.2.1) aus dem Kurzfragebogen

Wie in Kapitel 2.5.2.1 beschrieben, wurden die Angaben aus dem Kurzfragebogen zu einigen vorab definierten Indizes zusammengefasst. Bei einigen Indizes (Alter der Eltern zum Zeitpunkt der Befragung, Anzahl der Kinder bei jüngeren Eltern und Sozi-

alindikator) sind die Anteile fehlender Werte bei Interview-Nichtteilnehmern der Fall- und Kontrollfamilien im Vergleich zu den übrigen Gruppen deutlich höher. Beim Vergleich zwischen Interview-Nichtteilnehmern der Fall- und Kontrollfamilien für die Indizes „Alter der Eltern zum Zeitpunkt der Befragung“ und dem Sozialindikator können weitaus höhere Anteile fehlender Werte bei Kontrollfamilien beobachtet werden.

Das Geburtsgewicht des Kindes weist bei Fall- und Kontrollfamilien, die sich nicht am CATI beteiligt hatten, im Vergleich zu den Interviewteilnehmern bzw. den Gesamtzahlen einen höheren Anteil an Neugeborenen >4000 gr. auf. Unter den Interview-Nichtteilnehmern der Fallfamilien finden sich keine Probanden, deren Kind bei der Geburt unter <1500 gr. war. Im Unterschied hierzu ist diese Kategorie unter den Interview-Nichtteilnehmern der Kontrollfamilien stärker besetzt (4%). Ein weitere Besonderheit unter den Interview-Nichtteilnehmern der Kontrollfamilien sind die im Vergleich zu den übrigen Gruppen deutlich geringeren Anteile von Kindern mit einem Geburtsgewicht von 2500-4000 gr.

Bei der Kinderbetreuung werden Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollfamilien sichtbar: Während bei 60% der befragten Fallfamilien das Kind ausschließlich von den leiblichen Eltern betreut wird, sind dies bei Kontrollfamilien lediglich 45%. Die Betreuung des Kindes durch ein Familienmitglied, Tagesmutter, Kinderkrippe oder durch einen Kindergarten wurde innerhalb der Kontrollfamilien im Vergleich zu Fallfamilien somit deutlich häufiger genannt.

Innerhalb der Kontrollfamilien, die sich nicht am CATI beteiligt hatten, gleicht sich die Verteilung den Werten der Fallfamilien an: Innerhalb der Interview-Nichtteilnehmer der Kontrollfamilien gaben 70% der Befragten eine Betreuung des Kindes ausschließlich durch die leiblichen Eltern an. Somit erreicht dieser Wert ein vergleichbares Niveau zu den Nichtteilnehmern der Fallfamilien (67%) (Tabelle 3.14).

Tabelle 3.14: Häufigkeitsverteilung der Indizes (Kapitel 2.5.2.1) aus dem Kurzfragebogen

	Gesamt	Fälle	Fälle		Kontrollen	Kontrollen	
			Teilnehmer am CATI	Nichtteilnehmer am CATI		Teilnehmer am CATI	Nichtteilnehmer am CATI
	N=1.141	N=356	N=329	N=27	*N=785*	N=701	N=84
Alter der Eltern							
Beide Eltern über 25	98%	98%	99%	85%	98%	99%	82%
Mind. einer unter 25 oder Mutter < 20 bei Geburt	< 1%	1%	< 1%	4%	< 1%	< 1%	0%
Fehlt	2%	1%	< 1%	11%	2%	< 1%	18%
Anzahl der Kinder bei jüngeren Eltern:							
Elternteil < 33 mit ab 3 Kindern	3%	4%	4%	0%	3%	2%	9%
Elternteil < 33 mit bis zu 2 Kindern	7%	9%	8%	12%	7%	7%	10%
Beide Eltern 33+ mit ab 3 Kindern	30%	31%	29%	48%	30%	30%	27%
Beide Eltern 33+ mit bis zu 2 Kindern	58%	57%	58%	36%	60%	60%	53%
Fehlt	2%	1%	< 1%	4%	1%	< 1%	1%
Geburtsgewicht:							
<1500 gr.	1%	1%	1%	0%	1%	1%	4%
1500-2500 gr.	5%	5%	5%	0%	5%	5%	5%
2500-4000 gr.	78%	77%	77%	74%	78%	80%	62%
>4000 gr.	16%	18%	17%	26%	16%	14%	26%
Fehlt	< 1%	0%	0%	0%	< 1%	0%	4%
Kinderbetreuung:							
Ja	49%	36%	36%	33%	55%	58%	30%
Nein	51%	64%	64%	67%	45%	42%	70%
Sozialindikator:							
Niedrig	79%	76%	76%	74%	80%	83%	54%
Hoch	17%	16%	16%	11%	18%	17%	29%
Fehlt	4%	8%	7%	15%	2%	0%	18%

Anmerkungen:
Angaben addieren sich über die Spalten zu 100%; Prozentwerte auf ganze Zahlen gerundet
Die Kategorien sind in Kapitel 2.5.2.1 definiert.

3.2.1.6 Zusammenfassung Kurzfragebogen

Insgesamt haben nur 57% der angeschriebenen Familien einen Kurzfragebogen ausgefüllt. Lediglich 79% der Teilnehmer am telefonischen Interview haben zusätzlich einen Kurzfragebogen ausgefüllt. Dieser relativ geringe Anteil ist wahrscheinlich auf die telefonische Rekrutierung eines Teils der Teilnehmer zurückzuführen. Unter den Probanden, die nicht am telefonischen Interview teilnahmen, haben nur 16% einen Kurzfragebogen ausgefüllt. Daher bilden die Nichtteilnehmer der Fall- und Kontrollfamilien, zu denen Angaben aus dem Kurzfragebogen vorliegen, keine repräsentative Untergruppe.

Bei allen erfragten Angaben des Kurzfragebogens weisen die Teilnehmer des telefonischen Interviews die geringsten Anteile „fehlender Werte“ auf. Dies gilt für Fälle und Kontrollen gleichermaßen. Bei den Nichtteilnehmern sind die Anteile fehlender Werte erheblich.

Teilnehmer am telefonischen Interview weisen einen deutlich geringeren Ausländeranteil auf. Dies gilt für Fall- und Kontrollfamilien in ähnlicher Weise.

Unter den Teilnehmern am telefonischen Interview sind beide Elternteile tendenziell älter als in Familien, die nicht am CATI teilgenommen haben. Dies gilt bei Kontrollfamilien auch für das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt des Indexkindes.

Interview-Nichtteilnehmer bei Kontrollfamilien weisen einen auffällig hohen Prozentsatz (70%) von Kindern auf, die ausschließlich durch ihre leiblichen Eltern betreut wurden. Diese Gruppe weist auch einen vergleichsweise hohen Anteil von Familien mit hohem Sozialstatus auf.

Insgesamt deuten die Befunde auf erhebliche nicht näher quantifizierbare Mechanismen der Selbstselektion innerhalb der Stichprobe hin, die sich vor allem bei Kontrollfamilien zeigen. Da lediglich 57% der Angeschriebenen einen ausgefüllten Kurzfragebogen zurückgeschickt haben, können auf dieser Grundlage keine generalisierbaren und konsistenten Aussagen zu Gründen der Nichtteilnahme am telefonischen Interview getroffen werden.

3.2.2 Vergleich von Teilnehmern- und Nichtteilnehmern

3.2.2.1 Methode

Der Kurzfragebogen wurde nur von einem Teil der Teilnehmer und einem sehr kleinen Teil der Nichtteilnehmer ausgefüllt. Aufgrund des Studiendesigns liegt jedoch eine Reihe von Informationen unabhängig von der Teilnahmebereitschaft vor *(Teil 1)*. Auf Basis der Datenlage von Teil 1 können folgende Faktoren für den Vergleich zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern des telefonischen Interviews ausgewertet werden:

- Der Abstand der Diagnosewohnung/Stichtagswohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk in Kilometern
- Das Geschlecht des Kindes
- Das Alter des Kindes zum Stichtag
- Die in der Auswertung von Teil 2 vorgesehenen Diagnoseuntergruppen (Leukämien, akute lymphatische Leukämien (ALL) mit und ohne Non-Hodgkin-Lymphom sowie ZNS-Tumoren) (Kapitel 2.2.1).
- Das Jahr des Stichtags/der Diagnose: Die Daten wurden in drei Zeiträume (1993 bis 1995, 1996 bis 1999 und 2000 bis 2003) unterteilt
- Charakterisierung des siedlungsstrukturellen Gebietstyps auf Basis der Wohnortgemeinde in drei Kategorien (ländlich, gemischt und urban) (Kapitel 2.6.1).
- Die geographische Region des Kernkraftwerks differenziert nach Standort in Nord- oder Süddeutschland. Den norddeutschen Kernkraftwerken wurden Brunsbüttel, Brokdorf, Krümmel, Stade, Unterweser, Emsland, Grohnde und Würgassen zugeordnet. Grafenrheinfeld, Biblis, Obrigheim, Neckarwestheim, Philippsburg, Isar und Grundremmingen wurden den süddeutschen Standorten zugerechnet.

Im Folgenden werden die genannten Faktoren nach Teilnahme bzw. Nichtteilnahme am telefonischen Interview und dem Fall-Kontroll-Status beschrieben.

Wie bereits aus Abbildung 3.1 hervorgeht, weisen Kontrollfamilien mit 61,4% eine insgesamt geringere Teilnahmebereitschaft auf als Fallfamilien (78,1%) (Kapitel 3.1.1).

In einem weiteren Schritt werden diese Faktoren als unabhängige Variable in ein multiples binär logistisches Regressionsmodell aufgenommen. Die abhängige Variable ist die Teilnahme am telefonischen Interview.

In Analogie zu Abbildung 3.1 und Tabellen 3.2a und 3.2b werden die Teilnehmer des telefonischen Interviews (Fall- und Kontrollfamilien) in zwei Varianten betrachtet:

- die „einbezogenen“ Teilnehmer. Diese Gruppe umfasst 365 Fall- und 893 Kontrollfamilien (Kapitel 3.1.1, Abbildung 3.1).
- die in die Regressionsanalyse einbezogenen Teilnehmer: Diese Gruppe umfasst 360 Fall- und 696 Kontrollfamilien, dies ist eine Untermenge der einbezogenen (Kapitel 3.1.4, Abbildung 3.1).

Bei den hier verwendeten Nichtteilnehmern handelt es sich um eine Untergruppe aus den angeschriebenen Probanden (1928 Familien, davon 471 Fall- und 1457 Kontrollfamilien), die aus verschiedenen Gründen nicht am telefonischen Interview teilnahmen. Die Nichtteilnehmer am telefonischen Interview umfassen 103 Fälle und 562 Kontrollen (Abbildung 3.1 sowie Kapitel 3.1.2 und 3.1.3). Von der Analyse ausgeschlossene Fälle und Kontrollen werden auch von diesen Betrachtungen ausgeschlossen.

Die Teilnahmebereitschaft am telefonischen Interview (Tabellen 3.16-3.19, Tabelle 3.21) wurde für die einbezogenen als auch für die in die Regressionsanalyse einbezogenen Probanden jeweils folgendermaßen berechnet:

$$\text{Teilnahmebereitschaft} = \frac{\text{Anzahl der Teilnehmer}}{\text{Anzahl der Teilnehmer} + \text{Anzahl der Nichtteilnehmer}} \cdot 100$$

Die meisten Betrachtungen erfolgen doppelt jeweils für die einbezogenen Teilnehmer und für die in die Regressionsanalyse einbezogenen Teilnehmer um überprüfen zu können, ob die Ausschlüsse wegen fehlender Matchpartner (5 Fälle und 197 Kontrollen, Abbildung 3.1) eventuell eine Selektion hinsichtlich eines wichtigen Merkmals darstellen.

3.2.2.2 Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern nach demographischen und geographischen Merkmalen

Analog zu den Tabellen 3.2a und 3.2b (Kapitel 3.1.5), die die Angaben zu den Teilnehmern enthalten, werden die demographischen Angaben der Nichtteilnehmer am

telefonischen Interview in der folgenden Tabelle 3.15 beschrieben.

Familien, die zu Jungen befragt werden sollten, sind unter den Nichtteilnehmern am telefonischen Interview überrepräsentiert. Beim Vergleich zwischen Teilnehmern (Tabellen 3.2a/b) und Nichtteilnehmern der Fallfamilien sind bei Letzteren deutlich geringere Anteile von Kindern mit akuten lymphatischen Leukämien mit und ohne Non-Hodgkin-Lymphom zu beobachten (47,6% bzw. 53,4%) (Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15: Verteilung der Nichtteilnehmer am telefonischen Interview nach demographischen Merkmalen der Fall- und Kontrollkinder. Analog zu den Teilnehmern in Tabellen 3.2a und 3.2b.

	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
Jungen	56	54,4	301	53,6
Mädchen	47	45,6	261	46,4
Alter 0 bis unter 1	11	10,7	52	9,3
Alter 1 bis unter 2	23	22,3	97	17,3
Alter 2 bis unter 3	24	23,3	139	24,7
Alter 3 bis unter 4	22	21,4	131	23,3
Alter 4 bis unter 5	23	22,3	143	25,4
Alter 5 bis unter 6	0	0,0	0	0,0
1 Leukämien	64	62,1	374	66,6
1.1 Akute lymphatische Leukämien (ALL)	49	47,6	329	58,5
1.2 Akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	55	53,4	355	63,2
2 ZNS-Tumoren	30	29,1	151	26,9
Gesamt	103	100,0	562	100,0

Bei den in Tabellen 3.15a und 3.15b untersuchten Untergruppen der Teilnehmer am telefonischen Interview („einbezogene“ Probanden und in die Regressionsanalyse einbezogene Probanden, Abbildung 3.1) lagen die Diagnosedaten bzw. Stichtage besonders häufig zwischen den Jahren 1996 und 1999 (42,2% bei Fallfamilien und 40,2% bzw. 42,8% bei Kontrollfamilien). Fälle wohnen öfter ländlich als Kontrollen.

Tabelle 3.15a: Verteilung von einbezogenen Fällen und Kontrollen (Teilnehmer) nach Diagnosejahr, Gebietstyp und geographische Region des Kernkraftwerks

	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
Jahr der Diagnose/des Stichtags				
1993-1995	105	28,8	277	31,0
1996-1999	154	42,2	359	40,2
2000-2003	106	29,0	257	28,8
Gebietstyp				
ländlich	84	23,0	144	16,1
gemischt	139	38,1	379	42,4
städtisch	142	38,9	370	41,4
Geographische Region des Kernkraftwerks				
Norddeutschland	163	44,7	369	41,3
Süddeutschland	202	55,3	524	58,7
Gesamt	365	100,0	893	100,0

Tabelle 3.15b: Verteilung von in die logistische Regression einbezogenen Fällen und Kontrollen (Teilnehmer) nach Diagnosejahr, Gebietstyp und geographische Region des Kernkraftwerks

	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
Jahr der Diagnose/des Stichtags				
1993-1995	103	28,6	196	28,2
1996-1999	152	42,2	298	42,8
2000-2003	105	29,2	202	29,0
Gebietstyp				
ländlich	84	23,3	124	17,8
gemischt	136	37,8	281	40,4
städtisch	140	38,9	291	41,8
Geographische Region des Kernkraftwerks				
Norddeutschland	162	45,0	303	43,5
Süddeutschland	198	55,0	393	56,5
Gesamt	360	100,0	696	100,0

Bei dem Indexkind der nicht am telefonischen Interview teilnehmenden Fallfamilien wurde die Diagnose besonders häufig zwischen 1993 und 1995 gestellt (41,7%) (Tabelle 3.15c). Im Vergleich zu den Teilnehmern am telefonischen Interview (Tabellen 3.15a/b) kommen bei den Nichtteilnehmern einerseits Mischgebiete (Fallfamilien) andererseits auch städtische Gebiete (Kontrollfamilien) besonders häufig vor (Tabelle 3.15c). Bezüglich der Regionen gab es keine Unterschiede.

Tabelle 3.15c: Verteilung der Nichtteilnehmer nach Fällen und Kontrollen auf Diagnosejahr, Gebietstyp und geographische Region des Kernkraftwerks

	Fälle absolut	%	Kontrollen absolut	%
Jahr der Diagnose/des Stichtags				
1993-1995	43	41,7	183	32,6
1996-1999	29	28,2	207	36,8
2000-2003	31	30,1	172	30,6
Gebietstyp				
ländlich	18	17,5	102	18,2
gemischt	52	50,5	236	42,0
städtisch	33	32,0	224	39,9
Geographische Region des Kernkraftwerks				
Norddeutschland	47	45,6	263	46,8
Süddeutschland	56	54,4	299	53,2
Gesamt	103	100,0	562	100,0

3.2.2.3 Generelle Teilnahmebereitschaft

Bei Kontrollfamilien nimmt die Teilnahmebereitschaft mit höherem Alter des Kindes zum Stichtag tendenziell ab. Bei Fallfamilien ist dies nicht zu beobachten. Beim Vergleich der Teilnahmebereitschaft zwischen den Diagnosegruppen sind nur geringe Unterschiede zu beobachten (Tabelle 3.16).

Die höchste Teilnahmebereitschaft bei Fällen und Kontrollen ist zu beobachten, wenn der Diagnosezeitpunkt der kindlichen Krebserkrankung zwischen 1996 und 1999 (bei Kontrollfamilien ist das Jahr der Diagnose des zugeordneten Fallkindes maßgebend) lag. Fallfamilien, bei denen der Diagnosezeitpunkt des Kindes zeitlich relativ weit vom Interviewdatum entfernt liegt (zwischen 1993 und 1995) weisen eine ebenso vergleichsweise geringe Teilnahmebereitschaft auf wie Fallfamilien, bei denen der Zeitpunkt der Krebsdiagnose des Kindes zeitlich relativ nahe an der Befragung lag (zwischen 2000 und 2003). Ein ähnliches – wenn auch im Vergleich zu den Fallfamilien schwächer ausgeprägtes – Muster zeigt sich bei der Teilnahmebereitschaft der Kontrollfamilien im Zusammenhang mit den zugeordneten Diagnosezeiträumen.

Charakteristika des Gebietstyps haben einen deutlichen Einfluss auf die Teilnahmebereitschaft. Hier sind deutliche Unterschiede zwischen der Teilnahmebereitschaft der Fall- und Kontrollfamilien zu beobachten. Fallfamilien, die in Regionen mit städ-

tisch-ländlich-durchmischten Gebieten lebten, weisen eine vergleichsweise geringe Teilnahmebereitschaft auf. Bei Kontrollfamilien ist dieses Muster nicht zu finden.
Wesentliche Unterschiede zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern am telefonischen Interview werden durch die geographische Einteilung der Studienregion in nord- und süddeutsche Standorte nicht sichtbar.

Tabelle 3.16: Teilnahmebereitschaft der befragten Probanden nach demographischen Merkmalen der Fall- und Kontrollkinder

N=Teilnehmer+Nichtteilnehmer	Einbezogene Probanden Fallkind N=365+103 %	Einbezogene Probanden Kontrollkind N=893+562 %
Jungen	77,1	60,3
Mädchen	78,9	62,5
Alter 0 bis unter 1	77,6	67,6
Alter 1 bis unter 2	73,6	62,2
Alter 2 bis unter 3	80,3	61,7
Alter 3 bis unter 4	80,7	62,6
Alter 4 bis unter 5	76,0	55,4
Alter 5 bis unter 6	0,0	100,0
1 Leukämien	79,1	60,9
1.1 Akute lymphatische Leukämien (ALL)	81,3	59,6
1.2 Akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	80,5	59,5
2 ZNS-Tumoren	77,3	62,1
Jahr der Diagnose/des Stichtags		
1993-1995	70,9	60,2
1996-1999	84,2	63,4
2000-2003	77,4	59,9
Gebietstyp		
ländlich	82,4	58,5
gemischt	72,4	61,6
städtisch	81,1	62,3
Geographische Region des Kernkraftwerks		
Norddeutschland	77,6	58,4
Süddeutschland	78,3	63,7
Gesamt	77,9	61,4

Die wichtigste Frage beim Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern ist die nach einer möglichen Abhängigkeit der Teilnahmebereitschaft vom Abstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk.
In den Tabellen 3.17-3.19 ist bei Fällen und Kontrollen eine deutlich geringere Bereitschaft zur Teilnahme in der inneren 5km-Zone zu erkennen. Ein darüber hinaus-

gehender Trend der Teilnahmebereitschaft in Abhängigkeit des Abstandes vom Kernkraftwerk lässt sich weder bei Fall- noch bei Kontrollfamilien feststellen. Die Beobachtung ist unabhängig davon, ob man alle einbezogenen oder nur die in die Regressionsanalyse einbezogenen Teilnehmer berücksichtigt.

Tabelle 3.17: Teilnahmebereitschaft der befragten Probanden nach Abstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk

N=Teilnehmer +Nichtteilnehmer	Einbezogene Probanden Fälle N=468 %	Einbezogene Probanden Kontrollen N=1455 %	In die Regressionsanalyse einbezogene Probanden Fälle N=463 %	In die Regressionsanalyse einbezogene Probanden Kontrollen N=1258 %
0 - ≤ 5km	62,5	45,5	60,8	44,2
5 – ≤ 10km	78,3	62,6	78,3	56,4
10 – ≤ 20km	80,0	58,7	79,9	52,1
20 – ≤ 30km	75,2	65,6	74,8	60,7
30 – ≤ 40km	78,9	60,2	78,9	54,7
40 – ≤ 50km	81,6	61,6	81,6	54,2
> 50km	83,9	68,5	83,3	59,7
Gesamt	78,0	61,4	77,8	55,3

Tabelle 3.18: Teilnahmebereitschaft der befragten Probanden aufgeteilt nach Wohnung innerhalb / außerhalb der inneren 5km-Zone um das jeweilige Kernkraftwerk

	N=Teilnehmer +Nichtteilnehmer	Einbezogene Probanden Fälle N=468 %	Einbezogene Probanden Kontrollen N=1455 %	In die Regressionsanalyse einbezogene Probanden Fälle N=463 %	In die Regressionsanalyse einbezogene Probanden Kontrollen N=1258 %
5km-Zone	Innerhalb	62,5	45,5	60,8	44,2
	Außerhalb	78,8	61,9	78,6	55,7

Tabelle 3.19: Teilnahmebereitschaft der befragten Probanden aufgeteilt nach Wohnung innerhalb / außerhalb der inneren 10km-Zone um das jeweilige Kernkraftwerk

	N=Teilnehmer +Nichtteilnehmer	Einbezogene Probanden Fälle N=468 %	Einbezogene Probanden Kontrollen N=1455 %	In die Regressionsanalyse einbezogene Probanden Fälle N=463 %	In die Regressionsanalyse einbezogene Probanden Kontrollen N=1258 %
10km-Zone	Innerhalb	72,9	58,8	72,5	53,4
	Außerhalb	78,9	61,8	78,7	55,6

3.2.2.4 Teilnahme in der inneren 5km-Zone um das Kernkraftwerk

Es fiel auf, dass die Teilnahmebereitschaft in der inneren 5km Zone besonders gering war. Das gilt noch etwas deutlicher für die Kontrollfamilien. Probanden, die in der inneren 5km-Zone um das nächstgelegene Kernkraftwerk wohnten, werden in den folgenden Tabellen 3.20a und 3.20b hinsichtlich demographischer Merkmale des Kindes sowie der Wohnregion getrennt nach Teilnehmern und Nichtteilnehmern am telefonischen Interview beschrieben. Bei den Teilnehmern wurde die Gruppe der einbezogenen Probanden beschrieben (Tabelle 3.2a).

Auch innerhalb der inneren 5km-Zone zum nächstgelegenen Kernkraftwerk ist die Teilnahmebereitschaft unter den Kontrollfamilien insgesamt deutlich geringer ausgeprägt als unter Fallfamilien. Aufgrund der geringen Fallzahlen (24 Fall- und 44 Kontrollfamilien) in der inneren 5km-Zone haben die folgenden Angaben nur eine geringe Aussagekraft (Tabelle 3.21).

In Tabelle 3.21 ist eine geschlechtsabhängige Teilnahmebereitschaft in der inneren 5km-Zone zum Kernkraftwerk erkennbar. Diese ist bei Fall- und Kontrollfamilien, die zu einem Mädchen befragt werden sollten nahezu doppelt so hoch wie unter Familien mit einem Jungen als Indexkind. Beim Alter der Kinder und der Diagnose lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl kein Muster erkennen.

Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen der Teilnahme am telefonischen Interview und dem Zeitraum der Krebsdiagnose ist bei der Gruppe der Probanden innerhalb der inneren 5km-Zone das gleiche Muster wie bei den einbezogenen bzw. den in die Regressionsanalyse einbezogenen Probanden (Tabellen 3.15a, 3.15b) zu beobachten: Fallfamilien beteiligten sich häufiger am telefonischen Interview, falls die Krebsdiagnose des Kindes zwischen 1996 und 1999 lag (Tabelle 3.20a). Unter den nicht am Interview teilnehmenden Fallfamilien wurde die Krebsdiagnose zwischen 1993 und 1995 am häufigsten (67%) gestellt (Tabelle 3.20b). Zusammengefasst wird hieraus ersichtlich, dass Fallfamilien, bei deren Kindern die Krebsdiagnose im Zeitraum zwischen 1993 und 1995 gestellt wurde, die weitaus niedrigste Teilnahmerate aufweisen (40%) (Tabelle 3.21).

Unter den nicht teilnehmenden Fall- und Kontrollfamilien, die innerhalb der 5km-Zone um den Kernkraftwerk lebten, sind städtisch-ländlich-gemischte Gebietstypen im Vergleich zu den Teilnehmern am telefonischen Interview deutlich überrepräsentiert. Dies zeigt sich vor allem für nicht teilnehmende Fallfamilien: Diese Probanden lebten zu ca. 78% in Mischgebieten (Tabelle 3.20b). Bei den am Interview teilnehmenden

Fallfamilien waren dies 46,7% (Tabelle 3.20a). Im Vergleich der Teilnahmeraten nach Gebietstypen weisen die städtisch-ländlich-gemischten Regionen sowohl bei Fall- als auch bei Kontrollfamilien die niedrigsten Anteile auf (Tabelle 3.21). Dies zeigt sich für die Gruppe der Probanden der inneren 5km-Zone zum nächstgelegenen Kernkraftwerk noch weitaus deutlicher als für die einbezogenen bzw. die in die Regressionsanalyse einbezogenen Probanden (Tabelle 3.16).

Tabelle 3.20a: Demographische Merkmale von einbezogenen Teilnehmern am telefonischen Interview in der inneren 5km-Zone zum Kernkraftwerk

	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
Jungen	8	53,3	7	35,0
Mädchen	7	46,7	13	65,0
Alter 0 bis unter 1	1	6,7	1	5,0
Alter 1 bis unter 2	2	13,3	3	15,0
Alter 2 bis unter 3	3	20,0	4	20,0
Alter 3 bis unter 4	6	40,0	6	30,0
Alter 4 bis unter 5	3	20,0	6	30,0
Alter 5 bis unter 6	0	0,0	0	0,0
1 Leukämien	13	86,7	16	80,0
1.1 Akute lymphatische Leukämien (ALL)	12	80,0	14	70,0
1.2 Akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	13	86,7	14	70,0
2 ZNS-Tumoren	1	6,7	4	20,0
Jahr der Diagnose/des Stichtags				
1993-1995	4	26,7	7	35,0
1996-1999	8	53,3	7	35,0
2000-2003	3	20,0	6	30,0
Gebietstyp				
ländlich	4	26,7	5	25,0
gemischt	7	46,7	8	40,0
städtisch	4	26,7	7	35,0
Gesamt	15	100,0	20	100,0

Tabelle 3.20b: Demographische Merkmale von Nichtteilnehmern am telefonischen Interview in der inneren 5km-Zone zum Kernkraftwerk

	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
Jungen	8	88,9	16	66,7
Mädchen	1	11,1	8	33,3
Alter 0 bis unter 1	0	0,0	3	12,5
Alter 1 bis unter 2	4	44,4	4	16,7
Alter 2 bis unter 3	4	44,4	7	29,2
Alter 3 bis unter 4	1	11,1	2	8,3
Alter 4 bis unter 5	0	0,0	8	33,3
Alter 5 bis unter 6	0	0,0	0	0,0
1 Leukämien	7	77,8	18	75,0
1.1 Akute lymphatische Leukämien (ALL)	5	55,6	13	54,2
1.2 Akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	6	66,7	13	54,2
2 ZNS-Tumoren	0	0,0	6	25,0
Jahr der Diagnose/des Stichtags				
1993-1995	6	66,7	6	25,0
1996-1999	3	33,3	13	54,2
2000-2003	0	0,0	5	20,8
Gebietstyp				
ländlich	1	11,1	5	20,8
gemischt	7	77,8	13	54,2
städtisch	1	11,1	6	25,0
Gesamt	9	100,0	24	100,0

Tabelle 3.21: Teilnahmebereitschaft nach demographischen Merkmalen in der inneren 5km-Zone zum Kernkraftwerk;
Zusammenfassung der Tabellen 3.20a und 3.20b
Je Kategorie Anteil der Teilnehmer (Tab 3.20b bezogen auf die Summe aus Tab 3.20a und 3.20b)
N = Anzahl der Teilnehmer+Anzahl der Nichtteilnehmer
Angaben, die sich auf weniger als 5 Teilnehmer+Nichtteilnehmer beziehen in Klammern

	Fälle N=24 %	Kontrollen N=44 %
Jungen	50,0	30,4
Mädchen	87,5	61,9
Alter 0 bis unter 1	(100,0)	(25,0)
Alter 1 bis unter 2	33,3	42,9
Alter 2 bis unter 3	42,9	36,4
Alter 3 bis unter 4	85,7	75,0
Alter 4 bis unter 5	(100,0)	42,9
Alter 5 bis unter 6	(0,0)	(0,0)
1 Leukämien	65,0	47,1
1.1 Akute lymphatische Leukämien (ALL)	70,6	51,9
1.2 Akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	68,4	51,9
2 ZNS-Tumoren	(100,0)	40,0
Jahr der Diagnose/des Stichtag		
1993-1995	40,0	53,8
1996-1999	72,7	36,8
2000-2003	(100,0)	54,5
Gebietstyp		
ländlich	80,0	50,0
gemischt	50,0	38,1
städtisch	80,0	53,9
Gesamt	62,5	45,5

3.2.2.5 Multiple Regressionsanalyse der Teilnahmebereitschaft

Der Fall-Kontroll-Status der angeschriebenen Familien, die in Tabelle 3.20 enthaltenen demographischen Merkmale der Fall- und Kontrollkinder, das Jahr der Diagnose/des Stichtags, der Gebietstyp (Tabellen 3.15a-c) und Abstandskategorien der Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk (Tabellen 3.18 und 3.19) wurden als dichotomisierte Prädiktorvariablen (Indikatoren) in multiplen binär logistischen Regressionsverfahren getestet. Die abhängige Variable ist die Teilnahme am telefonischen Interview. Den Berechnungen der Koeffizienten in den folgenden Modellen

liegen die in die Regressionsanalyse einbezogenen Probanden (360 Fall- und 696 Kontrollfamilien) sowie die Nichtteilnehmer am telefonischen Interview (103 Fall- und 562 Kontrollfamilien) zugrunde (Abbildung 3.1). Im ersten Schritt wurden die demographischen Merkmale der Fall- und Kontrollkinder und der Gebietstyp ohne Abstandskategorien als unabhängige Variablen in das Regressionsmodell aufgenommen (Tabelle 3.22). In zwei weiteren Schritten wurden jeweils die Abstandskategorien ≤5km im Vergleich zu >5km und ≤10km im Vergleich zu >10km, als unabhängige Variablen den Regressionsmodellen hinzugefügt (Tabelle 3.23).

Probanden aus Fallfamilien weisen im Vergleich zu Probanden aus Kontrollfamilien eine höhere Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio = 2,87; p<0,0001) einer Teilnahme am telefonischen Interview auf (Tabelle 3.22). Die multiplen Modelle zeigen keinen Einfluss von Alter bei Diagnose, Diagnose und Gebietstyp auf die Teilnahmebereitschaft. Ein Einfluss der Diagnose war bei den Kontrollen, denen die Diagnose des Falls, zu dem sie gematcht wurden, auch nicht bekannt war, ohnehin nicht zu erwarten. Insbesondere beim Gebietstyp fiel rein deskriptiv ja eine nach Fällen und Kontrollen unterschiedliche Abhängigkeit der Teilnahmebereitschaft auf (Tabelle 3.16).

Der Zeitpunkt der Diagnose/des Stichtags beeinflusst die Wahrscheinlichkeit einer Teilnahme statistisch signifikant. Die Teilnahme am telefonischen Interview war besonders bei Probanden wahrscheinlich, bei deren Kind das Jahr der Diagnose/des Stichtags zwischen 1996 und 1999 lag (Tabelle 3.22). Wohnen innerhalb der inneren 5km-Zone vom Kernkraftwerk reduzierte die Wahrscheinlichkeit, dass die Probanden am telefonischen Interview teilnahmen im Vergleich zu den Abständen größer als 5km, statistisch signifikant (Odds Ratio = 0,56) (Tabelle 3.23).

Tabelle 3.22: Modellierung der Wahrscheinlichkeit der Teilnahme am telefonischen Interview mittels binär logistischer Regression in Abhängigkeit vom Fall-Kontroll-Status, den demographischen Merkmalen der Fall- und Kontrollkinder, dem Jahr der Diagnose/des Stichtags sowie vom Gebietstyp N=1056 Teilnehmer, 665 Nichtteilnehmer.

	OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Kontrollen	1,00	-	<0,0001
Fälle	2,87	(2,24; 3,68)	
Jungen	1,00	-	0,1771
Mädchen	1,15	(0,94; 1,41)	
Alter 0 bis unter 1	1,00	-	0,2319
Alter 1 bis unter 2	0,83	(0,56; 1,23)	
Alter 2 bis unter 3	0,97	(0,66; 1,40)	
Alter 3 bis unter 4	0,96	(0,66; 1,40)	
Alter 4 bis unter 6	0,73	(0,50; 1,07)	
Lymphome	1,00	-	0,6364
Leukämien	1,21	(0,79; 1,84)	
ZNS-Tumoren	1,24	(0,79; 1,94)	
Jahr der Diagnose/des Stichtags			
1993-1995	1,00	-	0,0048
1996-1999	1,47	(1,16; 1,87)	
2000-2003	1,12	(0,86; 1,44)	
Gebietstyp			
Ländlich	1,00	-	0,2072
Gemischt	0,83	(0,62; 1,10)	
Urban	1,00	(0,75; 1,32)	

OR: Odds Ratio

Tabelle 3.23: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalysen mit Entfernungskategorien ≤ 5km im Vergleich zu > 5km und ≤ 10km im Vergleich zu > 10km, jeweils korrigiert für die Einflussfaktoren aus Tabelle 3.22 N=1056 Teilnehmer, 665 Nichtteilnehmer.

	OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
0 - ≤ 5km	0,56	(0,34; 0,94)	0,0268
> 5km	1,00	-	
0 - ≤ 10km	0,89	(0,67; 1,19)	0,4427
> 10km	1,00	-	

3.2.2.6 Gründe für die Nichtteilnahme am telefonischen Interview

Von den Nichtteilnehmern hatten 289 Personen eine Gelegenheit, Gründe für die Nichtteilnahme am telefonischen Interview anzugeben (Kapitel 2.4.2.2). Um die

Gründe für die Nichtteilnahme auswerten zu können, wurden insgesamt folgende Kategorien gebildet:

- *kein telefonischer Kontakt möglich*
- *keine Angabe*
- *Verweigerung*: Probanden haben die Teilnahme grundsätzlich verweigert (z.B. „Ich möchte nicht an einem solchen Interview teilnehmen“).
- *Familiäre Belastung*: In diese Kategorie werden Angaben wie z.B. Tod des Kindes oder Erkrankung in der Familie aufgenommen.
- *Bedenken wegen des Datenschutzes.*
- Mangelnde *Sprachkenntnisse*.
- Gründe im Zusammenhang mit Fehlern der *Einwohnermeldeämter* bei der Bereitstellung von Kontrolladressen (Kapitel 3.1.8, *Bericht Teil 1 Kapitel 3.5.3*). In diese Kategorie fallen auch Familien, deren Kind im Ausland lebt(e).

Bei der Mehrheit der Nichtteilnehmer (60,2% der Fall- und 55,9% der Kontrollfamilien) war kein telefonischer Kontakt möglich (Tabelle 3.24). Es handelt sich sowohl um Probanden, deren Telefonnummer recherchiert wurde, aber auch nach mehreren Anrufen nicht erreicht werden konnten, als auch um Probanden, deren Telefonnummer nicht recherchierbar war und die auch auf ein zweites Erinnerungsschreiben nicht reagiert hatten (Kapitel 2.4.2.2). Der Anteil grundsätzlicher Verweigerungen des telefonischen Interviews ist unter den Kontrollfamilien mit 23,3% deutlich höher als unter den Fallfamilien (12,6%) (Tabelle 3.24). Fallfamilien geben häufiger familiäre Belastungen als Grund für eine Nichtteilnahme am Interview an (12,6% gegenüber 5,9% bei den Kontrollfamilien). Vor dem Hintergrund der Belastungen, die in Folge der Krebserkrankung des Kindes in Fallfamilien auftreten, erscheinen diese Angaben plausibel. Die Anteile der Probanden, die aufgrund von Datenschutzbedenken oder mangelnder Sprachkenntnisse das Interview verweigerten, sind bei Fall- und Kontrollfamilien vergleichsweise gering, zwischen 2,9% und 1,0% (Tabelle 3.24). In wenigen Fällen (1,8%) sind die Gründe für eine Nichtteilnahme auch Fehlern der Einwohnermeldeämter bei der Bereitstellung von Kontrolladressen oder dem Wohnort des Kindes im Ausland (siehe auch Kapitel 2.4.2.3, Kapitel 3.1.8) zuzurechnen.

Tabelle 3.24: Von den Nichtteilnehmern angegebene Gründe für Nichtteilnahme am telefonischen Interview

	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
Kein telefonischer Kontakt möglich	62	60,2	314	55,9
Keine Angabe	11	10,7	55	9,8
Grundsätzliche Verweigerung	13	12,6	131	23,3
Familiäre Belastung	13	12,6	33	5,9
Datenschutzbedenken	1	1,0	5	1,0
Mangelnde Sprachkenntnisse	3	2,9	14	2,5
Fehler der EMAs / Kind lebt(e) im Ausland	0	0,0	10	1,8
Gesamt	103	100	562	100

3.2.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Analyse der Teilnahmebereitschaft

Dem Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern am telefonischen Interview lagen die verfügbaren Daten aus Teil 1 zugrunde, sowie der für alle Orte für den Zeitraum von Teil 2 erhobene Gebietstyp.

Die Teilnahmebereitschaft ist unter Fallfamilien durchgehend stärker ausgeprägt als unter Kontrollfamilien (Tabellen 3.16-3.18). Dies gilt auch für Probanden innerhalb der inneren 5km-Zone zum Kernkraftwerk (Tabelle 3.21). Die multiple Regression zeigt, dass dieser Unterschied nicht durch andere Faktoren erklärt wird (Tabelle 3.22).

Probanden, bei denen der Stichtag zwischen den Jahren 1996 und 1999 lag, weisen im Vergleich zu Probanden mit früheren Stichtagen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Teilnahme am telefonischen Interview auf (Tabelle 3.22).

Die Teilnahmebereitschaft ist in der inneren 5km-Zone zum Kernkraftwerk im Vergleich zu weiter entfernten Wohnungen deutlich geringer (Tabellen 3.17, 3.18). Wohnen innerhalb der inneren 5km-Zone des Kernkraftwerks reduzierte die Wahrscheinlichkeit, dass die Probanden am telefonischen Interview teilnahmen im Vergleich zu den Abständen größer als 5km statistisch signifikant (Odds Ratio = 0,56) (Tabelle 3.23). Auch dies ist durch keine der anderen potenziellen Einflussgrößen erklärbar.

3.3 Deskription der erhobenen Daten bei den einzelnen Confoundern

3.3.1 Tabellarische Darstelllung

In diesem Abschnitt werden deskriptiv die Ausprägungen der einzelnen Confoundervariablen innerhalb der Confounderblöcke (Tabelle 2.1) für Fall- und Kontrollfamilien tabellarisch dargestellt. Bei der Darstellung kann das Matching nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 3.25: Übersicht über Ausprägung der Confoundervariablen in Confounderblöcken. Hier sind nur die in die Regressionsanalyse einbezogenen Fälle und Kontrollen (360 Fälle/696 Kontrollen) enthalten

			niedrig		**hoch**		**fehlt**	
Block 1 Soziale Schicht	Soziale Schicht	Kontrollen	236	33,9%	429	61,6%	31	4, 5%
		Fälle	146	40,6%	200	55,6%	14	3,9%
Block 2 (Zusätzliche) Strahlenexposition			**Nein**		**Ja**		**Fehlt**	
	Elterliche Strahlenexposition im Beruf	Kontrollen	674	96,8%	4	0,6%	18	2,6%
		Fälle	346	96,1%	0	0	14	3,9%
	Röntgen/ CT des Kindes und der Mutter in der Schwangerschaft	Kontrollen	442	63,5%	183	26,3%	71	10,2%
		Fälle	207	57,5%	110	30,6%	43	11,9%
Block 3 Andere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren	Fungizide	Kontrollen	578	83,1%	115	16,5%	3	0,4%
		Fälle	304	84,4%	49	13,6%	7	1,9%
	Pestizide und Herbizide	Kontrollen	6	0,9%	259	37,2%	431	61,9%
		Fälle	5	1,4%	118	32,8%	237	65,8%

Fortsetzung der Tabelle 3.25: Übersicht über Ausprägung der Confoundervariablen in Confounderblöcken Hier sind nur die in die Regressionsanalyse einbezogenen Fälle und Kontrollen (360 Fälle/696 Kontrollen) enthalten

			nein		**ja**		**fehlt**	
Block 3 Andere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren	Hormone zur Fertilitätsbehandlung	Kontrollen	605	86,9%	41	5,9%	50	7,2%
		Fälle	311	86,4%	19	5,3%	30	8,3%
	Infektion der Mutter	Kontrollen	389	55,9%	74	10,6%	233	33,5%
		Fälle	186	51,7%	40	11,1%	134	37,2%
	Chemisches Haare färben	Kontrollen	513	73,7%	61	8,8%	122	17,5%
		Fälle	253	70,3%	31	8,6%	76	21,1%
	Einnahme Anti-Allergika w. Schwangerschaft	Kontrollen	636	91,4%	6	0,9%	54	7,8%
		Fälle	280	77,8%	2	0,6%	78	21,7%
	Behandlungsmittel gegen Kopfläuse	Kontrollen	671	96,4%	14	2,0%	11	1,6%
		Fälle	347	96,4%	10	2,8%	3	0,8%

Fortsetzung der Tabelle 3.25: Übersicht über Ausprägung der Confoundervariablen in Confounderblöcken Hier sind nur die in die Regressionsanalyse einbezogenen Fälle und Kontrollen (360 Fälle/696 Kontrollen) enthalten

Block 3 Andere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren			**SGA***		**normal**		**LGA***	
	Geburtsumstände (SGA, LGA) *SGA = small for gestational age *LGA = large for gestational age	Kontrollen	84	12,1%	560	80,5%	52	7,5%
		Fälle	42	11,6%	281	78,1%	37	10,3%
Block 4 Spezifische Faktoren im Zusammenhang mit der immunologischen Situation des Kindes			**Nein**		**Ja**		**Fehlt**	
	Kontakt mit Tieren	Kontrollen	1	0,1%	375	53,9%	320	46,0%
		Fälle	0		192	53,3%	168	46,7%
	Allergie	Kontrollen	0		535	76,9%	161	23,1%
		Fälle	1	0,3%	272	75,6%	87	24,2%
	Ältere Geschwister	Kontrollen	314	45,1%	374	53,7%	8	1,2%
		Fälle	168	46,7%	188	52,2%	4	1,1%

Fortsetzung der Tabelle 3.25: Übersicht über Ausprägung der Confoundervariablen in Confounderblöcken Hier sind nur die in die Regressionsanalyse einbezogenen Fälle und Kontrollen (360 Fälle/696 Kontrollen) enthalten

			nein		**ja**		**Fehlt**	
Block 4 Spezifische Faktoren im Zusammenhang mit der immunologischen Situation des Kindes	Stillen	Kontrollen	200	28,7%	494	71,0%	2	0,3%
		Fälle	111	30,8%	249	69,2%	0	
	Impfungen	Kontrollen	8	1,2%	666	95,7%	22	3,3%
		Fälle	8	2,2%	334	92,8%	18	5,0%
	Soziale Kontakte	Kontrollen	62	8,9%	625	89,8%	9	1,3%
		Fälle	57	15,8%	301	83,6%	2	0,6%
			normal		**hoch**		**Fehlt**	
	Anzahl Erwachsene im Haushalt	Kontrollen	613	88,1%	83	11,9%	0	
		Fälle	318	88,3%	41	11,4%	1	0,3%

Fortsetzung der Tabelle 3.25: Übersicht über Ausprägung der Confoundervariablen in Confounderblöcken Hier sind nur die in die Regressionsanalyse einbezogenen Fälle und Kontrollen (360 Fälle/696 Kontrollen) enthalten

			nein		**ja**		**fehlt**	
Block 5 Sonstiges	Folsäure w. Schwangerschaft	Kontrollen	471	67,7%	148	21,3%	77	11,1%
		Fälle	205	56,9%	67	18,6%	88	24,4%
			Ländlich		**Gemischt**		**Urban**	
	Stadt/Land	Kontrollen	124	17,8%	281	40,4%	291	41,8%
		Fälle	84	23,3%	136	37,8%	140	38,9%

3.3.2 Erläuterungen zu Ergebnissen einzelner Confoundervariablen (Tabelle 3.25)

- **Block 1: Soziale Schicht**

  Im Gegensatz zu den teilnehmenden Fallfamilien war der Anteil der niedrigen sozialen Schicht bei den teilnehmenden Kontrollfamilien geringer. Die geringere Teilnahme von Kontrollfamilien mit niedrigem Sozialstatus bestätigt das Teilnahmeverhalten aus anderen Fall-Kontrollstudien [25;54;57] .Aus der Analyse des Kurzfragebogens hatten sich ähnliche Hinweise ergeben.

- **Block 2: (Zusätzliche) Strahlenexposition**
  - Elterliche Strahlenexposition im Beruf

  Bei den interviewten Fallfamilien trafen diese Bedingungen auf keine Fallfamilie zu. Die Anzahl der beruflich exponierten Eltern bei den Kontrollfamilien war mit 4 Familien klein.
  - Röntgen/CT des Kindes und der Mutter in der Schwangerschaft

  Da die Prävalenz dieser Confoundervariablen bei der Mutter lediglich 4% betrug, wurde Röntgen der Mutter während der Schwangerschaft mit Röntgen beim Kind postnatal - wie im Auswerteplan vorgesehen - für die Analyse zusammengefasst *(Auswerteplan Kapitel 6.3.2)*.

  Im Interview wurde darauf hingewiesen, dass Röntgenuntersuchungen oder Computertomografien, die im Zusammenhang mit der Diagnose standen, nicht genannt werden sollten. Im Vergleich zu den Kontrollfamilien erscheint der Anteil der postnatalen Röntgenuntersuchungen bei den Fallfamilien hoch, so dass hier nicht ausgeschlossen ist, dass Eltern von Fallkindern doch versehentlich Röntgenuntersuchungen im Rahmen der Diagnostik für das Krebsleiden angegeben haben.

- **Block 3: Andere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren**
  - Pestizide und Herbizide

  Obwohl im Fragebogen Fragen zur Anwendung von Herbiziden und Pestiziden einen großen Raum einnahmen, ist der hohe Anteil fehlender Werte auffällig. Wahrscheinlich war für die Probanden (Fall- und Kontrollfamilien) eine sichere Differenzierung bei der Anwendung von Pestiziden bzw. Herbiziden nicht möglich. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sollte auch ein möglicher Recallbias berücksichtigt werden.
  - Infektion der Mutter (während der Schwangerschaft)

Während des Interviews konnten viele Probandinnen keine genauen Angaben über die Infektion oder die Einnahme eines Antibiotikums bzw. Antimykotikums geben. Da jedoch nur positive Angaben als „Infektion ja“ bewertet werden sollte, erscheint der Anteil fehlender Werte mit 33% bzw. 37% plausibel.

- Chemisches Haare färben

Leider kann diese zusammengefasste Confoundervariable nicht in der geplanten Form ausgewertet werden, da die Probandinnen bei Anwendung keine Angaben über aminehaltigen Haartönungs- oder färbemittel machen konnten. Viele Teilnehmerinnen konnten noch nicht einmal angeben, ob es sich bei Benutzung eines Haarfärbemittels um ein chemisches Haarfärbemittel gehandelt hatte.

- Einnahme von Anti-Allergika während der Schwangerschaft

Auffällig ist hier der geringe Anteil an Einnahme von Anti-Allergika während der Schwangerschaft in beiden Gruppen.

- Geburtsumstände (SGA, LGA)

Bei den Fallkindern ist im Vergleich der Anteil der schweren Neugeborenen (**l**arge for **g**estational **a**ge) höher als bei den Kontrollkindern.

- Behandlungsmittel gegen Kopfläuse

Die Angaben über Kopflausinfektionen und damit verbunden die Anwendung von speziellen Shampoos bzw. Tinkturen erscheint mit knapp 3% sehr gering und zeigt damit gegensätzliche Ergebnisse zu den Ergebnissen einer Fall-Kontrollstudie aus Frankreich, die 2006 veröffentlicht wurde [38]. Es liegt nahe zu vermuten, dass trotz des standardisierten Einleitungstextes durch den Interviewer die meisten Probandenfamilien sozial erwünschte Antworten gaben.

- **Block 4: Spezifische Faktoren in Zusammenhang mit der immunologischen Situation des Kindes**
  - Kontakt mit Tieren

Der hohe Anteil fehlender Werte von ca. 46% liegt in der Definition der Confoundervariable begründet, da diese Variable auf fehlend gesetzt wurde, sobald bei den Fragen 3.4 und 3.8a-3.8f mindestens einmal die Angabe „Fehlend“ gemacht worden war *(Auswerteplan Kapitel 6.3.4).*

- Allergie

Bei der Auswertung der Antworten ist auffällig, dass der Anteil der Allergien in den Probandenfamilien mit mehr als 75% sehr hoch ist. Dies lässt sich nur

dadurch erklären, dass bei der Analyse und Zusammenfassung der Confoundervariablen diese auf „Ja“ gesetzt wurde *(Auswerteplan Kapitel 6.3.1)*, sobald nur eine der Bedingungen zutraf. Der hohe Anteil der fehlenden Werte lässt darauf schließen, dass oft Angaben über nähere Bezeichnung der Allergie oder „Diagnose durch den Arzt“ fehlen.

- Impfungen

Bei der Bildung der Confoundervariablen wurde Impfen gleich „Ja“ gesetzt, sobald nur eine Impfung beim Kind erfolgt war. Ausschlaggebend war allerdings immer der Zeitraum bis zum Stichtag. Auffällig bei der Ausprägung dieser Confoundervariablen ist der geringe Anteil von „Nein“-Antworten bzw. fehlenden Angaben.

- Soziale Kontakte

Werden soziale Kontakte von Fall- mit Kontrollkindern verglichen, ist der Anteil der Fallkinder, die frühkindlich weniger Kontakte mit anderen Kindern hatten, höher als bei Kontrollkindern.

- **Block 5: Sonstiges**
  - Folsäure während der Schwangerschaft

  Auffällig bei den Antworten ist der hohe Anteil an „Nein“-Antworten sowie an fehlenden Angaben bei den Fallfamilien. Es könnte ein Erfassungsartefakt vorliegen, da Folsäure offensichtlich in vielen Kombinationspräparaten mit Eisen verabreicht wurde. Auch waren die vorgegebenen Klassifikationen der Medikamente für eine spezifische Erhebung zu grob und ungenau.

  - Stadt/ Land/ gemischt

  Auffällig ist hier, dass teilnehmende Fallfamilien im Vergleich zu Kontrollfamilien vermehrt in ländlichen Gebieten wohnen.

3.4 Validierung mit medizinischen Unterlagen

In der deutschen Fall-Kontrollstudie zu Leukämien zeigte sich bezüglich der Frage nach durchgeführten Schutzimpfungen bei den Auswertungen ein starker protektiver Effekt. Dies wurde von der Studiengruppe auf einen Befragungseffekt zurückgeführt [52]. Bei der Konzeption des Fragebogens für die vorliegende Studie wurde daher entschieden, die Angaben zu durchgeführten möglichen Impfungen mit medizinischen Unterlagen zu validieren. Bei einer zufällig ausgewählten Stichprobe von etwa

10% der Teilnehmer, möglichst aber mindestens 100 Familien, sollten Mutterpass, Impfausweis und Kinderuntersuchungsheft erbeten werden. Dazu sollte nach Abschluss des Interviews gefragt werden, ob die Familie bereit sei, entsprechende Kopien zuzusenden. Technisch wurde die Stichprobe so gelöst, dass das CATI-Programm dem Interviewer die Frage bei jedem 7. Interview, später geändert auf jedes 6. Interview, anzeigte.

3.4.1 Deskriptive Auswertung der Validierung mit medizinischen Unterlagen

Insgesamt wurden 197 Familien um eine Zusendung gebeten, was in den meisten Fällen auch zugesagt, aber nur teilweise eingehalten wurde. Es lagen Unterlagen von 97 Familien vor, wenn auch nicht immer alle drei.

Beim folgenden Abgleich der zugesendeten Kopien mit dem CATI sind alle Interviewteilnehmer inklusive einiger weniger später von der weiteren Confounderanalyse ausgeschlossenen Probanden enthalten. Dies ist sinnvoll, um die geringe Zahl vorliegender Daten möglichst nutzen zu können. Die Ausschlussgründe (siehe Kapitel 3.1) sollten unabhängig davon sein, wie die Angaben zu den Unterlagen in Beziehung stehen, was an dieser Stelle untersucht werden soll.

- **Mutterpass**

  Sobald eine Schwangerschaft offiziell von einem Arzt festgestellt wird, erhält jede schwangere Frau in Deutschland einen Mutterpass [1]. In diesem sollen bis zur Geburt des Kindes alle relevanten Daten zur Gesundheit der Mutter, zum Zustand des Kindes (Lage des Fetus) und der voraussichtliche Geburtstermin eingetragen werden. Auch sollen die Ergebnisse der freiwilligen und gesetzlich geregelten Vorsorgeuntersuchungen dokumentiert werden. In Notfällen kann anhand des Mutterpasses schnell und medizinisch adäquat reagiert werden. Daher wird empfohlen, dass Schwangere den Mutterpass während der Schwangerschaft stets bei sich tragen.

  In vorliegender Studie sollte der Mutterpass dazu dienen, mütterliche Faktoren, die im Zusammenhang mit der Schwangerschaft und der Geburt standen, zu überprüfen. Auch sollte versucht werden, Angaben über Infektionen während der Schwangerschaft und Art der eingenommenen Medikamente zu validieren.

- **Impfausweis**

  Mit Hilfe des Impfausweises sollten die Angaben über durchgeführten Impfungen beim Indexkind bis zum Stichtag überprüft werden. Es stellte sich jedoch schon

während der Interviews heraus, dass einige Familien bei der Frage nach den Impfungen den Interviewer darum baten, im Impfausweis nachgucken zu dürfen.

- **Untersuchungsheft**

  Das Vorsorge-Untersuchungsheft des Kindes sollte ebenfalls Aufschluss über die Richtigkeit der Angaben bezüglich der Geburt des Kindes zu geben. Auch sollten Antworten zu Allergien des Indexkindes validiert werden.

In der nachfolgenden Tabelle 3.26 sind die Anzahl der erfragten, zugesagten und zugesendeten Unterlagen aufgeführt. Dabei ist die Zusendung der Kopien von Mutterpass, Impfbuch und Untersuchungsheft jeweils getrennt dargestellt.

Nur wenige Teilnehmer lehnten die Zusendung von Kopien beim Interview ab. Aus der Gruppe der Kontrollen lehnten mehr Probanden die Zusendung des Mutterpasses ab. Allerdings hatten bis zum Ende der Feldphase nur 40 bis 50% der angefragten Teilnehmer die Unterlagen der Studiengruppe tatsächlich zugesandt. Auch hier schickten Kontrollfamilien im Vergleich die wenigsten Kopien von Mutterpässen zu (38,5%).

Tabelle 3.26: Übersicht über die Anzahl der erfragten, zugesagten und zugesendeten Kopien

		Gefragt	zugesagt	zugesagt %	geschickt	geschickt %
Gesamt (mindestens eine Unterlage)	Fälle	50	48	96,0	25	50,0
	Kontrollen	148	130	87,8	72	48,7
	gesamt	198	178	89,9	97	49,0
Mutterpass	Fälle	50	44	88,0	24	48,0
	Kontrollen	148	117	79,1	57	38,5
	Gesamt	198	161	81,3	81	40,9
Impfbuch	Fälle	50	45	90,0	24	48,0
	Kontrollen	148	128	86,5	68	46,0
	Gesamt	198	173	87,4	92	46,5
U-Heft	Fälle	50	47	94,0	24	48,0
	Kontrollen	148	125	84,5	66	44,6
	Gesamt	198	172	86,9	90	45,5

In den folgenden Tabellen 3.27 und 3.28 sind die Merkmale der Fall- und Kontrollfamilien, die nach Kopien gefragt wurden bzw. Kopien zugesendet haben, analog zu Tabelle 3.2 dargestellt. Beim Vergleich der Gruppe, die um die Zusendung der Kopien gebeten wurde und der Gruppe, die Kopien zugesendet hat, ergeben sich in den einzelnen Altersgruppen und Krebsentitäten keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 3.27: Verteilung von Fall- und Kontrollkindern, die nach Kopien gefragt wurden, nach Kategorien

	Fälle		Kontrollen	
	absolut	%	absolut	%
Jungen	28	56,0	81	54,7
Mädchen	22	44,0	67	45,3
Alter 0 bis unter 1	5	10,0	19	12,8
Alter 1 bis unter 2	9	18,0	23	15,5
Alter 2 bis unter 3	18	36,0	37	25,0
Alter 3 bis unter 4	14	28,0	42	28,4
Alter 4 bis unter 5	4	8,0	26	17,6
Alter 5 bis unter 6	0	0,0	1	0,7
1 Leukämien	35	70,0	97	65,5
1.1 akute lymphatische Leukämien	30	60,0	84	56,8
1.2 akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	31	62,0	88	59,5
3 ZNS-Tumoren	14	28,0	40	27,0
	50	100,0	148	100,0

Tabelle 3.28: Verteilung von Fall- und Kontrollkindern, die mindestens eine Kopie geschickt haben, nach Kategorien

	Fallkind		Kontrollkind	
	absolut	%	absolut	%
Jungen	15	60,0	37	51,4
Mädchen	10	40,0	35	48,6
Alter 0 bis unter 1	2	8,0	10	13,9
Alter 1 bis unter 2	7	28,0	15	20,8
Alter 2 bis unter 3	7	28,0	25	34,7
Alter 3 bis unter 4	8	32,0	10	13,9
Alter 4 bis unter 5	1	4,0	12	16,7
Alter 5 bis unter 6	0	0,0	0	0,0
1 Leukämien	18	72,0	51	70,8
1.1 akute lymphatische Leukämien	17	68,0	43	59,7
1.2 akute lymphatische Leukämien inkl. NHL	18	72,0	44	61,1
3 ZNS-Tumoren	6	24,0	17	23,6
	25	100,0	72	100,0

In den folgenden Tabellen 3.29-3.31 wird der Abgleich der Interviewangaben mit den Angaben aus den Unterlagen zusammengefasst. Zunächst betrachten wir den Mutterpass.

Die beste Übereinstimmung zwischen Mutterpass und den Angaben im Interview gab es bei Geburtsgröße und Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, wobei der Anteil der richtigen Antworten bei den Müttern von Fallkindern noch höher war.

Die Gewichtszunahme wurde allerdings auch nur in groben Kategorien (<10 kg, 10-20 kg, >20 kg) erfragt. Bei der Frage nach der Schwangerschaftswoche, in dem das Indexkind geboren war, sowie bei der Frage nach dem Stillen stimmten die Angaben zwischen Interview und Mutterpass nur in 50% überein. Hier gab es keinen Unterschied zwischen Fall- und Kontrollmüttern. Bei der Schwangerschaftswoche könnten die Differenzen in der unterschiedlichen Berechnung von Gynäkologen und Laien begründet sein. So rechnen die Gynäkologen die Dauer der Schwangerschaft in abgeschlossenen Wochen plus der abgelaufenen Tage. D.h. die 36. SSW könnte auch 35. Woche plus drei Tage sein. Für den Laien wäre dies dagegen die 35. Schwangerschaftswoche.

Allerdings betrug auch im Interview der Anteil der fehlenden Antworten bei der Frage nach der Einnahme von Folsäure 24% bei den Fallmüttern und 11% bei den Kontrollmüttern.

Bei durchgemachten Infektionen während der Schwangerschaft konnten im Interview circa ein Drittel der Fallmütter und Kontrollmütter keine Angaben dazu machen. In den entsprechenden Mutterpässen fanden sich bei Fall- und Kontrollmüttern in mehr als 60% bis >90% keinerlei Angaben, so dass keine Validierung der erhobenen Daten möglich war (Tabelle 3.29).

Tabelle 3.29: Übersicht über die Resultate der eingebetteten Validierungsstudie zu Elternangaben auf Basis des Mutterpasses (24 Fälle, 57 Kontrollen)

Mutterpass			**Gleich**		**Ungleich**		**Keine Angaben in den Unterlagen**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Faktoren im Zusammenhang mit Geburt	Schwangerschaftswoche	Kontrollen	29	50,9	22	38,6	6	10,5
		Fälle	12	50,0	8	33,3	4	16,7
	Geburtsgewicht (+/- 50g)	Kontrollen	30	52,6	22	38,6	5	8,8
		Fälle	20	83,3	3	12,5	1	4,2
	Geburtsgröße	Kontrollen	36	63,2	16	28,1	5	8,8
		Fälle	21	87,5	2	8,3	1	4,2
	Stillen	Kontrollen	33	57,9	21	36,9	3	5,3
		Fälle	12	50,0	10	41,7	2	8,3
	Gewichtszunahme w. d. Schwangerschaft (Frage nur an Mütter, in 10 kg-Kategorien)	Kontrollen	44	77,2	11	19,3	2	3,5
		Fälle	19	79,2	5	20,8	0	0,0

Infektionen vor und während der Schwangerschaft	Toxoplasmose	Kontrollen	23	40,4	2	3,5	32	56,1
		Fälle	7	29,2	2	8,3	15	62,5
	Windpocken	Kontrollen	4	7,0	0	0,0	53	93,0
		Fälle	1	4,2	0	0,0	23	95,8
	Herpes genitalis	Kontrollen	2	3,5	0	0,0	55	96,5
		Fälle	0	0,0	0	0,0	24	100,0
	Hepatitis	Kontrollen	21	36,8	1	1,8	35	61,4
		Fälle	9	37,5	0	0,0	15	62,5
	Harnwegsinfekt	Kontrollen	41	71,9	6	10,5	10	17,5
		Fälle	18	75,0	4	16,7	2	8,3
	Vaginalpilz	Kontrollen	1	1,8	0	0,0	56	98,3
		Fälle	0	0,0	0	0,0	24	100,0
	Bronchitis	Kontrollen	3	5,3	0	0,0	54	94,7
		Fälle	0	0,0	0	0,0	24	100,0
	Erkältung	Kontrollen	1	1,8	2	3,5	54	94,7
		Fälle	0	0,0	1	4,2	23	95,8
	Andere Infektionen (z.B. Chlamydien, Staph.aureus)	Kontrollen	0	0,0	6	10,5	51	89,5
		Fälle	0	0,0	0	0,0	24	100,0
Medikamente während Schwangerschaft	Anti-Allergika	Kontrollen	2	3,5	0	0,0	55	96,5
		Fälle	1	4,2	0	0,0	23	95,8
	Vitamine	Kontrollen	5	8,8	2	3,5	50	87,7
		Fälle	2	8,3	0	0,0	22	91,7
	Eisen	Kontrollen	14	24,6	5	8,8	38	66,7
		Fälle	4	16,8	5	20,8	15	62,5
	Mineralstoffe	Kontrollen	9	15,8	9	15,8	39	68,4
		Fälle	2	8,3	7	29,2	15	62,5
	Folsäure	Kontrollen	6	10,5	9	15,8	42	73,7
		Fälle	1	4,2	4	16,7	19	79,2
	Kombipräparate	Kontrollen	1	1,8	1	1,8	55	96,5
		Fälle	0	0,0	0	0,0	24	100,0

Der Impfausweis wurde von besonders vielen Familien zugesandt. Laut Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) gehört zu der Impfung durch einen Arzt auch die Dokumentation der Impfung in einem Impfausweis bzw. das Ausstellen einer Impfbescheinigung [49]. Bei der Auswertung der Frage nach erfolgten Impfun-

gen war der Anteil an nicht durchgeführten Impfungen bei Fall- und Kontrollkindern mit 2,22% bzw. 1,15% auch im Vergleich zur Vorgängerstudie sehr gering.

Da die Impfung gegen Hirnhautentzündung (Haemophilus) erst seit 1990 von der STIKO empfohlen wird, könnte die geringere Impfhäufigkeit mit 69% bei den Kontrollkindern und 37% bei den Fallkindern darauf zurückzuführen sein. Der Unterschied in der Impfhäufigkeit gegen Keuchhusten und Röteln bei Fall- und Kontrollfamilien könnte darin begründet sein, dass bei den Fallkindern aufgrund von Prodromalsymptomen der Krankheit geplante Impfungen nicht erfolgten.

Bei den Impfungen gegen Hepatitis B sowie gegen Windpocken handelt es sich um Impfungen, die erst seit 1995 bzw. 2004 von der STIKO empfohlen werden. Bei Impfungen gegen Hepatitis A und FSME handelt es sich um Impfungen, die nur in Endemiegebieten oder bei besonders gefährdeten Personen empfohlen werden.

Die Übereinstimmungen zwischen den Antworten im Interview als auch den Angaben im Impfausweis liegt bei ≥ 80% bei Fall- und Kontrollkindern. Der Grund hierfür ist sicher teilweise darauf zurückzuführen, dass offenbar schon während des Interviews der Impfausweis immer mal wieder zu Rate gezogen wurde (Tabelle 3.30).

Tabelle 3.30: Übersicht über die Resultate der eingebetteten Validierungsstudie zu Elternangaben auf Basis der kindlichen Impfausweises (24 Fälle, 68 Kontrollen)

Impfausweis			**Gleich**		**Ungleich**		**Keine Angaben in den Unterlagen**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Impfungen	Diphtherie	Kontrollen	64	94,1	3	4,4	1	1,5
		Fälle	21	87,5	3	12,5	0	0,0
	Keuchhusten (Pertussis)	Kontrollen	58	85,3	9	13,2	1	1,5
		Fälle	18	75,0	6	25,0	0	0,0
	Wundstarrkrampf (Tetanus)	Kontrollen	64	94,1	3	4,4	1	1,5
		Fälle	22	91,7	2	8,3	0	0,0
	Masern	Kontrollen	56	82,4	11	16,2	1	1,5
		Fälle	18	75,0	6	25,0	0	0,0
	Hirnhautentzündung	Kontrollen	47	69,1	20	29,4	1	1,5
		Fälle	9	37,5	15	62,5	0	0,0
	Ziegenpeter (Mumps)	Kontrollen	56	82,4	11	16,2	1	1,5
		Fälle	18	75,0	6	25,0	0	0,0

Röteln	Kontrollen	52	76,5	15	22,1	1	1,5
	Fälle	16	66,7	8	33,3	0	0,0
Kinderlähmung	Kontrollen	64	94,1	3	4,4	1	1,5
	Fälle	20	83,3	4	16,7	0	0,0
Echte Pocken	Kontrollen	59	86,8	8	11,8	1	1,5
	Fälle	20	83,3	4	16,7	0	0,0
Sonstige Impfungen (z.B.Hepatitis A, Hepatitis B, FSME, Windpocken)	Kontrollen	35	51,5	29	42,7	4	5,9
	Fälle	9	37,5	13	54,2	2	8,3

Seit 1991 gibt es für jedes neu geborene Kind in Deutschland bis zum Alter von 15 10 Früherkennungsuntersuchungen. Die Teilnahme wird empfohlen, um frühzeitig Entwicklungsverzögerungen, Fehlbildungen oder andere Erkrankungen im Kindesalter rechtzeitig erkennen zu können. Im Untersuchungsheft sollte nach diesen Untersuchungen jeweils Größe, Gewicht sowie Fehlbildungen oder Entwicklungsstörungen vom Arzt vermerkt werden. Während die 1. und 2. Früherkennungsuntersuchung (Geburt und 3. bis 10. Tag postnatal) bei den allermeisten Kindern durchgeführt wird, nimmt die Inanspruchnahme mit zunehmendem Alter des Kindes kontinuierlich ab.
Beim Untersuchungsheft wollten wir lediglich die Angaben zu Geburtsgewicht- und Größe und die Schwangerschaftswoche bei Geburt überprüfen. Auch sollten Angaben zu möglichen Allergien beim Indexkind validiert werden.
Während die Angaben zu Geburtsgewicht und -größe in einem großen Anteil übereinstimmten, war bei Allergien nur bei einem Probandenkind eine Kuhmilchallergie dokumentiert, obwohl 75% der interviewten Familien eine Allergie beim Indexkind angegeben hatten (Tabelle 3.31).

Tabelle 3.31: Übersicht über die Resultate der eingebetteten Validierungsstudie zu Elternangaben auf Basis des Untersuchungsheftes (24 Fälle, 66 Kontrollen)

Untersuchungsheft			Gleich N	Gleich %	Ungleich N	Ungleich %	Keine Angaben in den Unterlagen N	Keine Angaben in den Unterlagen %
Faktoren im Zusammenhang mit Geburt	Schwangerschaftswoche	Kontrollen	45	68,2	20	30,3	1	1,5
		Fälle	13	54,2	10	41,7	1	4,2
	Geburtsgewicht (+/- 50g)	Kontrollen	51	77,3	14	21,2	1	1,5
		Fälle	22	91,7	2	8,3	0	0,0
	Geburtsgröße	Kontrollen	48	72,7	17	25,8	1	1,5
		Fälle	22	91,7	2	8,3	0	0,0

3.4.2 Zusammenfassung der Validierungsstudie

Obwohl 198 Familien gebeten wurden, Kopien von Mutterpass, Untersuchungsheft und Impfausweis der Studiengruppe zuzusenden, war die Anzahl der tatsächlich erhaltenen Kopien mit 97 (49%) geringer als erwartet. Dies zeichnete sich schon im Verlauf der Feldphase ab, so dass wir zwischenzeitlich die Nachfragehäufigkeit erhöhten. Da mehr als 80% der gefragten Familien zugesagt hatten, Kopien zuzusenden, lässt die geringe Anzahl mit knapp 50% von tatsächlich zugesendeten Kopien auf eine sozial erwünschte Antwort schließen.

Die Zusendung einer Kopie des Impfausweises des Indexkindes erfolgte mit insgesamt 92 (46,46%) am häufigsten. Hier war die Übereinstimmung der Angaben mit denen im CATI hoch (75% bis 94%). Auch hatten schon während des Interviews viele teilnehmende Familien bei der Frage nach erfolgten Impfungen den Impfausweis zu Hilfe geholt, so dass die Angaben im CATI als valide anzusehen sind. Dazu kommt auch, dass der Arzt verpflichtet ist, beim Impfen die Art der durchgeführten Impfung auch entsprechend im Impfausweis zu dokumentieren.

Beim Vergleich der Angaben aus dem Interview und Mutterpass stellte sich heraus, dass Angaben über mögliche rezeptierte Medikamente und diagnostizierte Infektionen bei der schwangeren Frau sehr unzureichend dokumentiert worden waren, obwohl in den Mutterschafts-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Dokumentation zum Schutz der Schwangeren vorgeschrieben wird.

Relativ zuverlässig scheint die Angabe zur mütterlichen Gewichtszunahme mit über 70% zu sein. Bei den Angaben der Schwangerschaftswochen lassen sich die unter-

schiedlichen Angaben zum großen Teil auf den unterschiedlichen Sprachgebrauch von Laien und Ärzten zurückführen. Bei Geburtsgewicht und –größe variierten die Angaben der Kontrollfamilien höher als bei den Fallfamilien. Beim Stillen gab es im Vergleich nur bei der Hälfte der eingesendeten Mutterpässe Übereinstimmung mit dem CATI. Allerdings wurde die Variable „Stillen“ für die Analyse der Confounder nur auf „Ja“ gesetzt, wenn länger als 1 Monat gestillt worden war. Die Abschlussuntersuchung nach Geburt wird jedoch meistens schon 2 bis 3 Wochen nach Geburt durchgeführt.

Im Untersuchungsheft werden Geburtsgewicht und -größe sowie Schwangerschaftswochen bis auf wenige Ausnahmen gut dokumentiert. Doch wichen die dort gemachten Angaben von den Angaben im Interview in 8% bis 40% der Probanden ab. Bei der Angabe der Schwangerschaftswoche liegen die Unterschiede in den unterschiedlichen Angaben von Laien und Ärzten begründet. Bei Geburtsgewicht und -größe war die Übereinstimmung bei Fallfamilien größer als bei Kontrollfamilien.

Andere Angaben zu Beschwerden, Hinweise auf Krankheiten oder Allergien beim Kind ließen sich kaum finden, so dass auch hier eine unzureichende Dokumentation vermutet werden kann.

3.5 Vergleich Regressionsergebnis Teil 1 mit Teil 2 (Kapitel 2.6.4)

Berücksichtigt man die Fallkinder von Teil 1 mit den in Teil 2 ausgewählten Diagnosen, verbleiben von 6.327 (1.592 Fallkinder, 4.735 Kontrollkinder) noch 3.542 (891 Fallkinder, 2.651 Kontrollkinder) (Abbildung 3.1). Mit dieser Anzahl an Personen wurde die Bezugsregression für Teil 2 gerechnet. Um feststellen zu können, ob ein zu großer Selektionsbias bei den Probanden, die bei dem CATI mitgemacht haben, im Vergleich zu den potenziellen Probanden hinsichtlich des Abstandsmaßes vorlag, wurde im Vorhinein als Grenze das 90%-KI des Regressionskoeffizienten der Bezugsregression festgelegt (Kapitel 2.6.4).

Das 90%-KI (Vergleichsintervall) der Bezugsregression ist: [0,53; 2,43] (Parameter 1,48).

Die Regression für die Probanden von Teil 2 der KiKK-Studie ohne Berücksichtigung der Confounder ergibt einen Regressionskoeffizienten von 0,37. Dieser liegt nicht im 90%-KI der Bezugsregression.

Die Parameterschätzung auf Basis der Teilnehmer am CATI weicht damit mehr als das vorab als akzeptabel definierte Maß von dem Wert der Bezugsregression ab.

Damit ist eine Bewertung der Confounder im Sinne einer Interpretationshilfe für Teil 1 nicht möglich.
Der Grund hierfür ist aller Wahrscheinlichkeit nach in der in Tabelle 3.17 beschriebenen selektiven Teilnahmebereitschaft nach Entfernung vom nächstgelegenen Kernkraftwerk zu finden.

Da Teil 2 auch für sich ausgewertet werden soll, wird das Vorgehen zusätzlich für die vorab definierten Diagnoseuntergruppen wiederholt. Dabei ist anzumerken, dass die untere Grenze des 90%-Konfidenzintervalls einer unteren einseitigen 95%-Konfidenzgrenze, wie in Teil 1 gewöhnlich angegeben, entspricht.
Tabelle 3.32 lässt bei allen Untergruppen erhebliche Abweichungen der Parameter der Teil 2-Regression von der entsprechenden Diagnosegruppe aus Teil 1 in Richtung der Null erkennen. Bei den größeren Gruppen (alle Teilnehmer, alle Leukämien) liegen diese außerhalb des vorab als noch akzeptable definierten Bereichs, bei den kleineren Subgruppen knapp nicht (Tabelle 3.32).
In Teil 1 (*Bericht Teil 1 Kapitel 3.3.4.4 Tabelle 3.21*) wurde untersucht, ob die Auswahl der für die Befragung in Teil 2 in Frage kommenden Fälle und Kontrollen eine hinsichtlich der Abstandsbeziehung stark selektierte Gruppe darstellt. Dies konnte eindeutig verneint werden. Die hier beobachtete Abweichung ist daher ausschließlich auf die Selektion zurückzuführen, die die Bereitschaft zur Teilnahme darstellt.
Wählt man alternativ eine von Teil 1 unabhängige Betrachtungsweise, so ist festzustellen, dass bei den Teilnehmern von Teil 2 weder gesamt noch in einer Untergruppe zum einseitigen Niveau 5% ein Effekt des Wohnens in der Nähe eines Kernkraftwerks auf das Krebsrisiko erkennbar ist (Tabelle 3.32).

Tabelle 3.32*:* Vergleich Regressionsergebnis Teil 1 mit Teil 2

Gruppe	Datengrundlage	Parameter-schätzer	90%-Konfidenz-intervall	Fälle	Kontrollen	Schlussfolgerung
Gesamt (Leukämien, Lymphome, ZNS-Tumoren)	Teil 1	1,48	[0,53;2,43]	891	2651	Parameter Teil 2 <u>außerhalb</u> des Vergleichsintervalls auf Basis von Teil 1
	Teil 2, Teilnehmer	0,37	[-1,61;2,35]	360	696	
Leukämien	Teil 1	1,75	[0,65;2,84]	593	1766	…“… <u>außerhalb</u> …“…
	Teil 2, Teilnehmer	0,44	[-1,86;2,74]	237	463	
Akute lymphatische Leukämien	Teil 1	1,63	[0,39;2,87]	512	1523	…“… <u>innerhalb</u> …“…
	Teil 2, Teilnehmer	0,50	[-1,95;2,95]	208	402	
akute lymphatische Leukämien zusammen mit Non-Hodgkin-Lymphomen	Teil 1	1,74	[0,52;2,97]	524	1559	…“… <u>innerhalb</u> …“…
	Teil 2, Teilnehmer	0,63	[-1,77;3,03]	222	426	
ZNS-Tumoren	Teil 1	-1,02	[-3,40;1,35]	242	720	…“… <u>innerhalb</u> …“…
	Teil 2, Teilnehmer	-0,40	[-4,62;3,81]	102	196	

Das 90%-Konfidenzintervall der jeweiligen Rechnung auf der Datengrundlage von Teil 1 stellt das Vergleichsintervall für den Parameterschätzer auf der Datengrundlage der Teilnehmer von Teil 2 dar.

3.6 Bewertung des „Change-in-Estimate“ des Abstandsmaßes durch die Confounder

3.6.1 Change-in-Estimate Analyse

Entsprechend dem in Kapitel 2.6.2 beschriebenen Vorgehen wird die Veränderung des Parameterschätzers für das Abstandsmaß durch Berücksichtigung der anderen potenziellen Risikofaktoren (Confounder) mit einer vorgegebenen Grenze (Parameter ± 1 Standardabweichung) überprüft. Dies erfolgte entsprechend dem Auswerteplan für alle Teilnehmer, sowie für die Subgruppen Leukämien inkl. Non-Hodgkin Lymphom und ZNS-Tumoren.

Der Parameterschätzer für die Gesamtgruppe betrug 0,37±1,20 (siehe auch Tabelle 3.32) (gerundete Angabe, dem Bereich in der Tabelle 3.33 liegt die auf 4 Nachkommastellen genaue Angabe zugrunde). Die Berücksichtigung von Confoundern hat bei allen Teilnehmern von Teil 2 keinen Einfluss auf den Parameterschätzer oberhalb der vorgegebenen erlaubten Schwankungsbreite (Tabelle 3.33).

In den Block „Sonstiges“ fällt der Gebietstyp, zu dem in Tabelle 3.16 eine bei Fällen und Kontrollen erheblich unterschiedliche Gebietstypabhängige Teilnahmebereitschaft beschrieben wurde. So ist im ländlichen Raum die Teilnahmebereitschaft bei den Fällen überdurchschnittlich und bei den Kontrollen unterdurchschnittlich.

Tabelle 3.33: Veränderung des Regressionskoeffizienten von Teil 2 (Leukämien, Lymphome und ZNS) durch Berücksichtigung von Confoundern (CIE=Change-in-Estimate).

Block	Vergleichsintervall	Geschätzter Regressionsparameter	Fälle	Kontrollen	Bewertung
1 Soziale Schicht	[-0,83; 1,57]	0,30	360	696	Kein CIE
2 (Zusätzliche) Strahlenexposition	[-0,83; 1,57]	0,54	360	696	Kein CIE
3 Andere i.d. Lit. disk. Risikofaktoren	[-0,83; 1,57]	0,40	360	696	Kein CIE
4 Immunologische Situation des Kindes	[-0,83; 1,57]	0,23	360	696	Kein CIE
5 Sonstiges	[-0,83; 1,57]	-0,25	360	696	Kein CIE

Der Parameterschätzer für die Gruppe der Leukämien inkl. Non-Hodgkin Lymphom betrug 0,56±1,37 (siehe auch Tabelle 3.32) (gerundete Angabe, dem Bereich in der Tabelle 3.34 liegt die auf 4 Nachkommastellen genaue Angabe zugrunde). Die Berücksichtigung von Confoundern hat bei den Teilnehmern in der Gruppe der Fälle mit

Leukämie oder Non-Hodgkin Lymphom keinen Einfluss oberhalb der vorgegebenen erlaubten Schwankungsbreite auf den Parameterschätzer (Tabelle 3.34).

Tabelle 3.34: Veränderung des Regressionskoeffizienten von Teil 2 (Leukämien inkl. Non-Hodgkin Lymphom) durch Berücksichtigung von Confoundern (CIE=Change-in-Estimate).

Block	Vergleichs-intervall	Geschätzter Regressions-parameter	Fälle	Kontrollen	Bewertung
1 Soziale Schicht	[-0,81; 1,93]	0,50	251	487	Kein CIE
2 (Zusätzliche) Strahlenexposition	[-0,81; 1,93]	0,87	251	487	Kein CIE
3 Andere i.d. Lit. disk. Risikofaktoren	[-0,81; 1,93]	0,61	251	487	Kein CIE
4 Immunologische Situation des Kindes	[-0,81; 1,93]	0,51	251	487	Kein CIE
5 Sonstiges	[-0,81; 1,93]	0,05	251	487	Kein CIE

Der Parameterschätzer für die Gruppe der Fälle mit ZNS-Tumoren betrug -0,40±2,56 (siehe auch Tabelle 3.32) (gerundete Angabe, dem Bereich in der Tabelle 3.35 liegt die genauere, auf 4 Nachkommastellen gerundete Angabe zugrunde). Die kleine Zahl von Fällen und Kontrollen führt zu einem sehr breiten Vergleichsintervall. Die Berücksichtigung von Confoundern hat bei den Teilnehmern in der Gruppe der Fälle mit ZNS keinen Einfluss oberhalb der vorgegebenen erlaubten Schwankungsbreite auf den Parameterschätzer (Tabelle 3.35).

Tabelle 3.35: Veränderung des Regressionskoeffizienten von Teil 2 (ZNS-Tumoren) durch Berücksichtigung von Confoundern (CIE=Change-in-Estimate).

Block	Vergleichs-intervall	Geschätzter Regressions-parameter	Fälle	Kontrollen	Bewertung
1 Soziale Schicht	[-2,97; 2,16]	-0,23	102	196	Kein CIE
2 (Zusätzliche) Strahlenexposition	[-2,97; 2,16]	-0,69	102	196	Kein CIE
3 Andere i.d. Lit. disk. Risikofaktoren	[-2,97; 2,16]	0,90	102	196	Kein CIE
4 Immunologische Situation des Kindes	[-2,97; 2,16]	-1,33	102	196	Kein CIE
5 Sonstiges	[-2,97; 2,16]	-1,55	102	196	Kein CIE

3.6.2 Zusammenfassung der Change in Estimate Analyse

In der Untergruppe der Teilnehmer am telefonischen Interview bewirkt die Berücksichtigung von Confoundern keine nennenswerte Veränderung (entsprechend dem vorgegebenen Kriterium) in der Beziehung zwischen Krebsrisiko und Entfernung vom nächstgelegenen Kernkraftwerk zum Zeitpunkt der Diagnose. Dies gilt auch für die diagnostischen Untergruppen. Es ist offen, ob diese Beobachtung auf Teil 1 (alle Fälle von 1980-2003) übertragen werden kann, da die Teilnehmer eine bezüglich der Entfernung vom nächstgelegenen Kernkraftwerk stark selektierte Gruppe darstellen: Probanden, besonders ausgeprägt die Kontrollen, die in weniger als 5km Entfernung von einem Kernkraftwerk leben, haben mehrheitlich die Teilnahme an der Befragung verweigert (Tabelle 3.17).

3.7 Bewertung anderer potenzieller Risikofaktoren

Die Selbstselektion bezüglich der Entfernung vom nächstgelegenen Kernkraftwerk sollte die Beziehung zwischen Einflussfaktor und Risiko nicht wesentlich beeinflussen wenn dieser nicht mit der Entfernung korreliert ist. Dies rechtfertigt eine, rein explorativ zu verstehende, Betrachtung der erhobenen anderen potenziellen Risikofaktoren, ohne dabei das Abstandsmaß in das Modell aufzunehmen.

Dies wurde für Diagnoseuntergruppen wie in Kap 2.4.7 beschrieben durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass viele der erhobenen Risikofaktoren aufgrund vieler fehlender Werte schwer zu bewerten sind (siehe auch Tabelle 3.25). Dies galt bei der Interpretation der Ergebnisse insbesondere für Fungizide, Hormone zur Fertilitätsbehandlung, Einnahme von Anti-Allergika während der Schwangerschaft und Folsäure während der Schwangerschaft.

Ein Effekt des Gebietstyps wird für alle berücksichtigten Diagnosen gemeinsam und die Untergruppe Leukämie inkl. Non-Hodgkin Lymphom beobachtet. Er ist eindeutig auf die oben beschrieben bei Fällen und Kontrollen unterschiedliche Gebietstypabhängige Teilnahmebereitschaft zurückzuführen (Tabelle 3.16). Im ländlichen Raum ist die Teilnahmebereitschaft bei den Fällen überdurchschnittlich und bei den Kontrollen unterdurchschnittlich.

Vergleichsweise deutliche Risikofaktoren für die Erkrankung im Alter von unter 5 Jahren an einer Leukämie, einem Lymphom oder einem ZNS-Tumor sind: keine Impfung

und wenige soziale Kontakte. Höhere soziale Schicht hat möglicherweise einen protektiven Effekt auf das Risiko, im Alter von unter 5 an Leukämie oder Non-Hodgkin Lymphom zu erkranken, geringes Geburtsgewicht (SGA) auch, während es Hinweise darauf gibt, dass ein hohes Geburtsgewicht (LGA) zu einem erhöhten Risiko für eine Leukämie oder Non-Hodgkin Lymphom im Alter von unter 5 Jahren führt.
Häufigere soziale Kontakte und höher als übliche Anzahl von Erwachsenen im Haushalt haben möglicherweise einen protektiven Effekt in Bezug auf das Risiko, im Alter von unter 5 Jahren an einem Tumor des zentralen Nervensystems zu erkranken.
Eine Gesamtbewertung der Confoundereffekte im Zusammenhang mit dem, was aus der Literatur bereits bekannt ist, findet sich in der Diskussion (Kapitel 4).

3.8 Auswertung der Wohnhistorie

Die Adressen der Wohnungen der Probanden vor dem Stichtag wurden im Rahmen des Interviews erfragt und anschließend geokodiert, soweit sie im Studiengebiet lagen. Daraus wurde ein „durchschnittliches“ Abstandsmaß des Kindes zwischen Konzeption und Stichtag errechnet. Dem liegt die Überlegung zugrunde, dass dies besser sein müsste als die ausschließliche Betrachtung des Abstands zum Stichtag. Wie in Kapitel 3.1.8 beschrieben, sind etwa 1/3 aller Probanden zwischen Konzeption und Stichtag umgezogen (Tabelle 3.7). Der Regressionskoeffizient des Wohnhistorie-korrigierten Abstandsmaßes wird, wie im Auswerteplan vorgesehen, mit dem auf Basis des Abstandsmaßes zum Stichtag verglichen (Kapitel 3.8.1).
Die Deskription der in der Wohnhistorie erhobenen Daten ergab allerdings den überraschenden Befund, dass rund 5% aller Kontrollen vor dem Stichtag nicht im Studiengebiet gewohnt haben (Tabelle 3.8). Diese Probanden hätten von vornherein nicht in die Studie eingeschlossen werden dürfen. Dieser Befund führte auch zu einer Erweiterung von Teil 1 um eine Überprüfung eines Teils aller Probandenadressen (teils aus vorliegenden Unterlagen, teils durch direkte Nachfrage bei den Einwohnermeldeämtern, siehe *Bericht Teil 1 Kapitel 3.5.3*).
Wir führten in Teil 2 zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse zur Wohnhistorie der Interview-Teilnehmer, die nie im Studiengebiet gewohnt hatten, durch. Ergänzend wurde mit den validierten Daten aus Teil 1 (unter Ausschluss der Probanden, die zum Stichtag nicht im Studiengebiet gewohnt hatten) eine erneute Bezugsregression analog zu Tabelle 3.32 in Kapitel 3.5 vorgenommen (Kapitel 3.8.2).

3.8.1 Auswertung der Wohnhistorie nach Auswerteplan

Die Anteile der Wohnzeit und die jeweiligen Abstände zum nächstgelegenen Kernkraftwerk wurden bestimmt. Daraus errechnet sich ein durchschnittliches Abstandsmaß, wobei Zeiträume außerhalb des Studiengebietes mit „0“ berücksichtigt werden. Die Parameterschätzer auf Basis des durchschnittlichen Abstands zum nächstgelegenen Kernkraftwerk unterscheiden sich von den Schätzern aus dem Abstand zum Diagnosezeitpunkt (vergleiche Tabelle 3.32) ganz erheblich (Tabelle 3.36). Wir beobachten relativ große, wenn auch nicht statistisch signifikante Effekte. Dies ist auf die ca. 1/3 umgezogenen Probanden zurückzuführen sowie auf diejenigen, die bei der Befragung eine andere Wohnadresse zum Stichtag angaben, als vorher ermittelt worden war. Dies kann auf eine Besonderheit der stark selektierten Teilnehmergruppe zurückzuführen sein, oder auf die Bedeutung der Berücksichtigung der Wohnhistorie.

Tabelle 3.36: Regressionsergebnis unter Verwendung des Wohnhistorie-korrigierten Abstandsmaßes

Alle Teilnehmer Teil 2

Gruppe	Parameter-schätzer	Untere 95%-Konfidenzgrenze	Fälle	Kontrollen
Gesamt (Leukämien, Lymphome, ZNS-Tumoren)	1,54	-0,46	360	696
Leukämien	1,19	-1,14	237	463
Akute lymphatische Leukämien	1,16	-1,29	208	402
akute lymphatische Leukämien zusammen mit Non-Hodgkin-Lymphomen	1,28	-1,13	222	426
ZNS-Tumoren	2,50	-1,71	102	196

3.8.2 Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zur Wohnhistorie

Ein durchschnittliches Abstandsmaß=0 bedeutet, dass der Proband bis zum Stichtag nie im Studiengebiet gewohnt hatte, also von vornherein nicht in die Studie hätte eingeschlossen werden dürfen. Diese Probanden wurden in Tabelle 3.8 in der letzten Zeile identifiziert. Im Folgenden werden sie von der Auswertung ausgeschlossen.

Die jeweils nach dem Ausschluss errechneten Regressionsparameter (Tabelle 3.37) unterscheiden sich erheblich, sowohl von dem Ergebnis, das für die Gruppe der Teilnehmer unter Verwendung des Abstandsmaßes zum Stichtag, wie er in Teil 1 vorlag (Tabelle 3.32), als auch von dem, was für alle Wohnhistorie-korrigierten Abstandsmaße errechnet wurde (Tabelle 3.36). Besonders in den relativ kleinen Untergruppen sind die Resultate instabil, obwohl hier nur wenige Pobanden (z.B. nur zwei Fälle mit ZNS-Tumoren) von der Auswertung ausgeschlossen wurden (Tabelle 3.37).

Tabelle 3.37: Regressionsergebnis unter Verwendung des Wohnhistorie-korrigierten Abstandsmaßes

Teilnehmer Teil 2 unter Ausschluss derer mit Abstandsmaß=0 (= nie im Studiengebiet gewohnt)

Gruppe	Parameter-schätzer	Untere 95%-Konfidenzgrenze	Fälle	Kontrollen
Gesamt (Leukämien, Lymphome, ZNS-Tumoren)	0,65	-1,47	350	657
Leukämien	0,33	-2,19	230	438
Akute lymphatische Leukämien	0,24	-2,44	201	378
akute lymphatische Leukämien zusammen mit Non-Hodgkin-Lymphomen	0,39	-2,21	214	400
ZNS-Tumoren	1,44	-2,77	100	185

Bei der Betrachtung an einer großen Zahl von Probanden in Teil 1 ergab sich, dass die durch eine kleine Untergruppe falscher Wohnortangaben entstehende Verzerrung vernachlässigbar ist *(Bericht Teil 1 Kap 3.5.3)*. Stellt man im Gegensatz dazu die Ergebnisse aus Teil 2, also nur von den Interviewteilnehmern, aus den Tabellen 3.32, 3.36 und 3.37 in ähnlicher Weise nebeneinander, so ergibt sich ein anderes Bild. Die Regressionskoeffizienten unterscheiden sich erheblich (Tabelle 3.38).

Tabelle 3.38: Regressionsergebnisse unter Verwendung verschiedener Definitionen für das Abstandsmaß

Alle Teilnehmer Teil 2, teilweise unter Ausschluss derer mit Abstandsmaß=0 (= nie im Studiengebiet gewohnt)

Einflussvariable	Ausschlüsse	Parameterschätzer	Untere 95%-Konfidenzgrenze	Fälle	Kontrollen
Abstandsmaß wie in Teil 1 definiert	-	0,37	-1,61	360	696
Abstandsmaß unter Berücksichtigung der Wohnhistorie	-	1,54	-0,46	360	696
	Ausschluss von Probanden, die nie im Studiengebiet gewohnt haben	0,65	-1,47	350	657

Ergibt sich bei einer Sensitivitätsanalyse ganz allgemein, dass das Ergebnis nur geringfügig von dem der Hauptanalyse abweicht, so kann dies als Bestätigung des Gesamtergebnisses gewertet werden. Im vorliegenden Fall führen jedoch schon relativ kleine Änderungen zu erheblichen Veränderungen des Parameters, so dass nicht entscheidbar ist, welches Ergebnis denn nun „richtig“ ist. Wir schlussfolgern daher, dass die Resultate in Teil 2 insgesamt instabil und augenscheinlich in hohem Maße durch die Selbstselektion der Probanden in unmittelbarer Umgebung der Kernkraftwerke beeinflusst sind. Von einer inhaltliche Bewertung der Ergebnisse wird abgesehen.

Da die Beobachtung falscher Adressen zum Zeitpunkt der Diagnose zu einer Nachrecherche in Teil 1 geführt hat, ist es weiterhin sinnvoll, die Überprüfung der Selbstselektion (Bezugsregression, siehe Kapitel 3.5 und Tabelle 3.32) nochmals mit den entsprechenden Ausschlüssen in Teil 1 durchzuführen. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen, die in den Subgruppen nach der Überprüfung der Adressen übrig bleiben, kann die Selbstselektion im Vergleich mit Tabelle 3.32 jetzt nicht mehr mit Sicherheit belegt werden (Tabelle 3.39).

Tabelle 3.39: Vergleichsrechnung unter Berücksichtigung falsch gelieferter Wohnadressen

Teil 1 ohne Probanden, die zum Zeitpunkt der Diagnose (des Stichtags) nicht unter der angegebenen Adresse gewohnt haben.

Vergleiche Teil 1, Tabellen 3.31, 3.33

Gruppe	Parameter-schätzer	90%-Konfidenzintervall	Fälle	Kontrollen
Gesamt (Leukämien, Lymphome, ZNS-Tumoren)	1,05	-0,26-2,36	639	1007
Leukämien	1,09	-0,44-2,63	415	656
Akute lymphatische Leukämien	0,86	-0,82-2,56	362	574
akute lymphatische Leukämien zusammen mit Non-Hodgkin-Lymphomen	0,93	-0,73-2,59	373	588
ZNS-Tumoren	-1,28	-4,38-1,82	180	283

4 Diskussion Teil 2

Während wir in Teil 1 der Studie beobachten konnten, dass der Abstand des Wohnhauses zum Kernkraftwerk zum Stichtag eine statistisch signifikante Beziehung zum Krebsrisiko für unter fünfjährige Kinder hat, war es Aufgabe von Teil 2 der Frage nachzugehen, ob diese beobachtete Assoziation von potenziellen Confoundern beeinflusst wird. Dabei wurden nur solche potenziellen Confounder erhoben, von denen zurzeit vermutet wird, dass sie einen Einfluss auf die Entstehung von ausgewählten Krebserkrankungen im Kindesalter haben könnten.

4.1 Interviewdaten

Die Teilnahmerate an der Befragung in Teil 2 lag bei den Fällen bei 78%, bei den Kontrollen etwas darunter (61%) (Abbildung 3.1). Nach einer ersten schriftlichen Erinnerung wurde die ursprünglich vorgesehene zweite schriftliche Erinnerung, soweit möglich, durch eine telefonische Erinnerung, die eine höhere Erfolgsquote als die schriftliche Erinnerung hatte, ersetzt. Das angestrebte Verhältnis für Fälle und Kontrollen von 1:2 wurde mit 1:1,9 knapp erreicht.

Die im Auswerteplan festgelegten Regeln für die Zusammenfassung der Angaben aus dem Interview zu Confoundervariablen führten in einigen Fällen zu hohen Anteilen fehlender Werte (*Auswerteplan Kapitel 6.3)* (Tabelle 3.25).

Eine Validierung der Befragungsangaben mit Kopien von medizinischen Unterlagen (Mutterpass, Kinderuntersuchungsheft, Impfausweis), die von einer Zufallsstichprobe von Teilnehmern der Studiengruppe zugesendet worden waren, ließ eine gute Übereinstimmung für die Frage nach durchgeführten Impfungen und für Angaben von geburtsrelevanten Daten (Geburtsgewicht und –größe, Schwangerschaftswoche) mit den im Interview gemachten Angaben erkennen. Fragen zu Infektionen, Allergien und mütterlicher Medikamenteneinnahme ließen sich dagegen wegen fehlender Angaben in den Unterlagen nicht validieren (Tabellen 3.29-3.31).

Allen potenziellen Teilnehmern an der Befragung in Teil 2 wurde ein Kurzfragebogen zugeschickt mit der Bitte, diesen auf jeden Fall auszufüllen, auch wenn keine Teilnahme am Interview gewünscht wurde. Dieser Bogen liegt leider nur für einen Teil der Interviewteilnehmer vor (57%), die nicht am Interview Teilnehmenden waren zu einem noch geringeren Prozentsatz zum Ausfüllen bereit (16%). Damit ist dieser Bo-

gen nur sehr bedingt zur Bewertung der Selbstselektion der Interviewteilnehmer verwendbar. Es deutet sich an, dass Familien mit höherem Sozialstatus, speziell bei den Kontrollen, eher zur Teilnahme bereit sind. Dieses Phänomen ist aus anderen epidemiologischen und empirischen Studien (in Deutschland und international) bekannt [5] (Tabellen 3.9-3.14).

Beim Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern an der Befragung ergab sich eine etwas geringere Teilnahmebereitschaft bei Familien, bei denen der Befragungsstichtag (Diagnosezeitpunkt bei Fallkindern, entsprechender Stichtag bei Kontrollkindern) schon länger zurücklag (1993-1995, das sind rund 10 Jahre vor dem Interview), und eine Tendenz zu häufigerer Teilnahme beim Wohnen in ländlichen Gebieten (Fälle) und in der Stadt (Kontrollen). Der deutlichste Einfluss auf die Teilnahmebereitschaft war der Abstand zum nächstgelegenen Kernkraftwerk: (Tabellen 3.15-3-24). In der inneren 5km-Zone war die Teilnahmebereitschaft deutlich niedriger, bei Kontrollen (46% im Vergleich zu 62% außerhalb) noch ausgeprägter als bei Fällen (63% im Vergleich zu 79% außerhalb, Tabelle 3.19). Wir interpretieren das dahingehend, dass den Familien, die in unmittelbarer Umgebung eines Kernkraftwerks wohnen, dieser Umstand sehr wohl bewusst ist, und sie daher bei Befragungen eher zurückhaltend sind.
Diese unübersehbar mit der Einflussvariablen der Untersuchung korrelierte Selbstselektion macht alle Auswertungen der Befragten, die sich auf den Abstand beziehen, sehr fraglich.

4.2 Regressionsanalyse

4.2.1 Vergleich Regressionsergebnis Teil 1 mit Teil 2

Die Untergruppe von Fällen und Kontrollen aus Teil 1, 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 (*Bericht Teil 1 Tabelle 3.21*). Im Auswerteplan war ein statistisches Kriterium festgelegt worden, nach dem geprüft wurde, ob die Teilnehmer am telefonischen Interview (Teil 2) möglicherweise eine nicht repräsentative Selektion aus den Fällen mit entsprechender Diagnose von Teil 1 und den zugehörigen Kontrollen darstellten, so dass die Ergebnisse von Teil 2 zur Interpretation der Ergebnisse von Teil 1 in diesem Falle nicht herangezogen werden können. Dieses Kriterium war erfüllt, d.h. die Daten der Befragung in Teil 2 der Studie können nicht herangezogen werden, um zu über-

prüfen, ob die Ergebnisse von Teil 1 durch potenzielle Confounder verzerrt sind (Tabelle 3.32). Der Grund liegt vor allem in der geringen Teilnahmebereitschaft in der inneren 5km-Zone.

4.2.2 Confounder

Bei der Auswertung der Confoundervariablen als unabhängige Risikofaktoren zeigten sich nur wenige erwähnenswerte Beobachtungen. Dies war wegen der relativ geringen Power des Studienteils 2 zu erwarten. Die Gesamtgruppe der Teilnehmer an Teil 2 (Fälle mit Leukämie, Lymphom oder ZNS-Tumor im Alter von unter 5 Jahren) zeigte ein erhöhtes Risiko bei nicht geimpften Kindern und Kindern mit wenigen sozialen Kontakten im Kleinkindalter. Betrachtet man nur die Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphome, so zeigt sich ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko bei niedrigerem Sozialstatus und erhöhtem Geburtsgewicht. ZNS-Tumoren werden seltener beobachtet bei Kindern mit Kontakt zu Tieren, häufigeren sozialen Kontakten und einer höher als üblichen Zahl von Erwachsenen im Haushalt. Diese beobachteten Assoziationen stimmen mit Aussagen anderer epidemiologischer Studien, die Risikofaktoren zu den untersuchten Krebsentitäten untersucht haben, überein [11;17;18;36]. Bei der Konzeption des Fragebogens war darauf geachtet worden, einfache Fragen zu wenigen gut erfassbaren Risikofaktoren zu stellen. Um die Zuverlässigkeit der Angaben zu erhöhen, wurde bei den Interviews zusätzlich darauf geachtet, primär die Mutter als Interviewpartner zu gewinnen. Trotzdem stellte sich bei der Analyse der Antworten heraus, dass etliche weitere erfragte Risikofaktoren nicht bewertet und diskutiert werden können, da zu viele fehlende Werte vorlagen.

4.2.3 Abstandsbetrachtungen

Die Ergebnisse von Teil 2 können zur Interpretation der Ergebnisse von Teil 1 nicht herangezogen werden, da die Teilnahmebereitschaft in Abhängigkeit von der Wohnungsnähe zum Kernkraftwerk zu einer erheblichen Selektion geführt hat. Auf Wunsch des BfS und des beratenden Expertengremiums wurde dennoch eine multivariate Regressionsanalyse mit den erhobenen Variablen (Confounderanalyse) durchgeführt. Es wurde wie vorgesehen überprüft, ob die Berücksichtigung der potenziellen Confounder den Schätzer für den Regressionskoeffizienten des Abstandsmaßes verändert (Change-in-estimate Prinzip). Keine der Variablen führte zu

einer Veränderung des Schätzers, die die vorab festgelegte Größenordnung überschritt (Tabellen 3.33-3.35). Ohne Berücksichtigung der beschriebenen Selektion der Befragungsteilnehmer ließe sich hieraus schließen, dass der Regressionskoeffizient des Abstandmaßes nicht von einem konfundierenden Effekt eines bekannten oder vermuteten Risikofaktors verzerrt wurde. Dies zu überprüfen war seinerzeit die Motivation für die Durchführung von Studienteil 2.

Weiterhin wurde im Rahmen der Befragung die Wohnhistorie erhoben, um alternativ zum Abstand zum Stichtag ein durchschnittliches Abstandsmaß der gesamten Zeit von Konzeption bis zum Stichtag pro Proband errechnen zu können. Davon versprach man sich eine Bewertung der Frage, ob es ausreicht, den Abstand der Wohnung zum Diagnosezeitpunkt heranzuziehen oder ob die Wohnhistorie berücksichtigt werden muss. Dabei stellte sich auch heraus, dass insbesondere unter den Kontrollen ein Teil der von den Einwohnermeldeämtern zur Verfügung gestellten Adressen sich auf Personen bezog, die vor dem Stichtag nicht im Studiengebiet gewohnt hatten. Dies führte zu der Überprüfung vieler weiterer Adressen in Teil 1 *(Bericht Teil 1 Kapitel 3.5.3)*, sowie einer Reihe ursprünglich nicht vorgesehener Sensitivitätsauswertungen im vorliegenden Bericht (Tabellen 3.36-3.39).
Dabei ergaben sich je nach Aus- und Einschlüssen von Probanden bzw. Verwendung des Abstandsmaßes zum Diagnosezeitpunkt oder unter Berücksichtigung der Wohnhistorie teils sehr deutliche Unterschiede zwischen den Regressionsparametern, gesamt und für Diagnoseuntergruppen, so dass keiner dieser Parameter als verlässlich angesehen und interpretiert werden kann. Auf eine Angabe der Risikoschätzer wird in dieser Bewertung bewusst verzichtet. Zusammen mit der bereits beschriebenen erkennbaren Selbstselektion der Probanden müssen alle abstandsbezogenen Ergebnisse aus Teil 2 als verzerrt und nicht weiter interpretierbar angesehen werden.

Glossar

Abstandsmaß	Aus dem Abstand der Wohnung zum nächstgelegenen Kernkraftwerk abgeleitete Größe
AIC	Akaike Information Criterion
BEIR	Biological Effects of Ionizing Radiation
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BKG	Bundesamt für Kartographie und Geodäsie
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
CATI	Computer Assisted Telephone Interview
DGK5	Deutsche Grundkarte 1:5.000
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
Gemeindekennziffer	Amtlicher Gemeindeschlüssel
GKK	Gauß-Krüger-Koordinaten
Gy	Gray
ICCC	International Classification of Childhood Cancer
ID	Identifikationsnummer
KiKK-Studie	Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken
KKW	Kernkraftwerk
LvermA	Landesvermessungsamt
mSv	milli Sievert
NRW	Nordrhein-Westfalen
OR	Odds Ratio
p-Wert	Wahrscheinlichkeit, dass ein Wert einer Teststatistik unter der Nullhypothese größer oder gleich einem Wert ist
RR	Risk Ratio, Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
ZNS-Tumoren	Tumoren des zentralen Nervensystems. Klasse III in Teil 1 Anhang B

Literatur Teil 2

1. Bundesärztekammer. Richtlinien des bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Bundesanzeiger . 2003.

2. Chang ET, Montgomery SM, Richiardi L, Ehlin A, Ekbom A, Lambe M. Number of siblings and risk of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;* 2004; 13:1236-1243

3. Chen Z, Stewart PA, Davies S, Giller R, Krailo M, Davis M, Robison L, Shu XO. Parental occupational exposure to pesticides and childhood germ-cell tumors. *Am J Epidemiol;* 2005; 162:858-867

4. Daniels JL, Olshan AF, Pollock BH, Shah NR, Stram DO. Breast-feeding and neuroblastoma, USA and Canada. *Cancer Causes Control;* 2002; 13:401-405

5. Diekmann A. Empirische Sozialforschung. Grundlagen, Methoden, Anwendungen. 2001.

6. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol;* 2001; 30:1428-1437

7. Dockerty JD, Skegg DC, Elwood JM, Herbison GP, Becroft DM, Lewis ME. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer;* 1999; 80:1483-1489

8. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect;* 2001; 109:193-196

9. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, Sandler DP. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect;* 2004; 112:631-635

10. Geissler R. Die Sozialstruktur Deutschlands: zur gesellschaftlichen Entwicklung mit einer Bilanz zur Vereinigung. 4. Aufl. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften 2006.

11. Gilham C, Peto J, Simpson J, Roman E, Eden TO, Greaves MF, Alexander FE. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ;* 2005; 330:1294

12. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet;* 1997; 349:344-349

13. Groves FD, Gridley G, Wacholder S, Shu XO, Robison LL, Neglia JP, Linet MS. Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA. *Br J Cancer;* 1999; 81:175-178

14. Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, Hughes AM, Kricker A, Fritschi L, Turner JJ, Milliken S, Benke G, Armstrong BK. Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst;* 2005; 97:587-594

15. Guise JM, Austin D, Morris CD. Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukemia. *Pediatrics;* 2005; 116:e724-e731

16. Hardell L, Dreifaldt AC. Breast-feeding duration and the risk of malignant diseases in childhood in Sweden. *Eur J Clin Nutr;* 2001; 55:179-185

17. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, Westergaard T, Thomassen H, Forestier E, Gustafsson G, Kristinsson J, Melbye M, Schmiegelow K. Birth weight and risk for child-

hood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst;* 2004; 96:1549-1556

18. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, Engels EA. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol;* 2003; 158:724-735

19. Holly EA, Bracci PM, Hong MK, Mueller BA, Preston-Martin S. West Coast study of childhood brain tumours and maternal use of hair-colouring products. *Paediatr Perinat Epidemiol;* 2002; 16:226-235

20. Infante-Rivard C, Fortier I, Olson E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer;* 2000; 83:1559-1564

21. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajinovic M, Sinnett D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology;* 1999; 10:481-487

22. Jourdan-Da SN, Perel Y, Mechinaud F, Plouvier E, Gandemer V, Lutz P, Vannier JP, Lamagnere JL, Margueritte G, Boutard P, Robert A, Armari C, Munzer M, Millot F, De LL, Berthou C, Rialland X, Pautard B, Hemon D, Clavel J. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer;* 2004; 90:139-145

23. Jurewicz J, Hanke W, Johansson C, Lundqvist C, Ceccatelli S, Van Den HP, Saunders M, Zetterstrom R. Adverse health effects of children's exposure to pesticides: What do we really know and what can be done about it. *Acta Paediatr Suppl;* 2006; 95:71-80

24. 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; 9:529-533

25. Kaletsch U, Meinert R, Miesner A et al. Epidemiologische Studien zum Auftreten von Leukämieerkrankungen bei Kindern in Deutschland. Bundesministerium f.Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit . 1997.

26. Kramarova E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer;* 1996; 68:759-765

27. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Rep;* 2004; 119:521-535

28. Lehtinen M, Ogmundsdottir HM, Bloigu A, Hakulinen T, Hemminki E, Gudnadottir M, Kjartansdottir A, Paavonen J, Pukkala E, Tulinius H, Lehtinen T, Koskela P. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol;* 2005; 162:662-667

29. Little J. Epidemiology of Childhood Cancer. IARC Scientific Publicaitons 49. 1999.

30. Ma X, Buffler PA, Selvin S, Matthay KK, Wiencke JK, Wiemels JL, Reynolds P. Day-care attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer;* 2002; 86:1419-1424

31. Ma X, Does MB, Metayer C, Russo C, Wong A, Buffler PA. Vaccination history and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol;* 2005; 34:1100-1109

32. Ma X, Metayer C, Does MB, Buffler PA. Maternal pregnancy loss, birth characteristics, and childhood leukemia (United States). *Cancer Causes Control;* 2005; 16:1075-1083

33. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer;* 2005; 117:1020-1031

34. McCall EE, Olshan AF, Daniels JL. Maternal hair dye use and risk of neuroblastoma in offspring. *Cancer Causes Control;* 2005; 16:743-748

35. McKinney PA, Juszczak E, Findlay E, Smith K, Thomson CS. Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer;* 1999; 80:1844-1851

36. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Birth weight, maternal weight and childhood leukaemia. *Br J Cancer;* 2006; 94:1738-1744

37. Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol;* 2000; 151:639-646

38. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, Sommelet D, Hemon D, Clavel J. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med;* 2006; 63:131-134

39. Menegaux F, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH, Bondy ML. Day care, childhood infections, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol;* 2004; 159:843-851

40. 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

41. Mogren I, Damber L, Tavelin B, Hogberg U. Characteristics of pregnancy and birth and malignancy in the offspring (Sweden). *Cancer Causes Control;* 1999; 10:85-94

42. Nasterlack M. Do pesticides cause childhood cancer? *Int Arch Occup Environ Health;* 2006; 79:536-544

43. Neglia JP, Linet MS, Shu XO, Severson RK, Potter JD, Mertens AC, Wen W, Kersey JH, Robison LL. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer;* 2000; 82:234-240

44. Okcu MF, Goodman KJ, Carozza SE, Weiss NS, Burau KD, Bleyer WA, Cooper SP. Birth weight, ethnicity, and occurrence of cancer in children: a population-based, inci-

dent case-control study in the State of Texas, USA. *Cancer Causes Control;* 2002; 13:595-602

45. Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Schaison G, Sommelet D, Vilmer E, Hemon D. Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer;* 2002; 86:1064-1069

46. Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA, Williams M. Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol;* 2006; 20:312-322

47. Reynolds P, Von BJ, Elkin EP. Birth characteristics and leukemia in young children. *Am J Epidemiol;* 2002; 155:603-613

48. Reynolds P, Von BJ, Gunier R, Goldberg DE, Hertz A. Agricultural pesticides and lymphoproliferative childhood cancer in California. *Scand J Work Environ Health;* 2005; 31 Suppl 1:46-54

49. Robert-Koch-Institut. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommssion (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Robert-Koch-Institut . 2007.

50. Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML. Allergy and infectious disease histories and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol;* 2005; 19:152-164

51. Saddlemire S, Olshan AF, Daniels JL, Breslow NE, Bunin GR, Ross JA. Breast-feeding and Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Causes Control;* 2006; 17:687-693

52. Schuez J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system. *Br J Cancer;* 1999; 80:585-590

53. Schuez J, Morgan G, Bohler E, Kaatsch P, Michaelis J. Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer;* 2003; 105:255-260

54. Schuez J, Spector LG, Ross JA. Bias in studies of parental self-reported occupational exposure and childhood cancer. *Am J Epidemiol;* 2003; 158:710-716

55. Searles NS, Mueller BA, De Roos AJ, Viernes HM, Farin FM, Checkoway H. Risk of brain tumors in children and susceptibility to organophosphorus insecticides: the potential role of paraoxonase (PON1). *Environ Health Perspect;* 2005; 113:909-913

56. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, Potter JD, Reaman GH, Robison LL. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst;* 1999; 91:1765-1772

57. Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, Neglia JP, Trigg ME, Robison LL. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;* 2002; 11:177-185

58. Spector L, Groves F, DeStefano F, Liff J, Klein M, Mullooly J, Black S, Shinefield H, Ward J, Marcy M. Medically recorded allergies and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer;* 2004; 40:579-584

59. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet;* 2001; 358:1935-1940

60. von Behren J, Reynolds P. Birth characteristics and brain cancers in young children. *Int J Epidemiol;* 2003; 32:248-256

61. Wang H, Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy;* 2005; 60:1098-1111

62. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von ME, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J;* 2004; 24:406-412

63. Wen W, Shu XO, Linet MS, Neglia JP, Potter JD, Trigg ME, Robison LL. Allergic disorders and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (United States). *Cancer Causes Control;* 2000; 11:303-307

64. Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, Olsen JH, Frisch M, Sorensen HT, Wohlfahrt J, Melbye M. Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst;* 1997; 89:939-947

65. Yeni-Komshian H, Holly EA. Childhood brain tumours and exposure to animals and farm life: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol;* 2000; 14:248-256

Danksagungen

Die Autoren bedanken sich für die finanzielle Förderung der Studie beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und dem Bundesamt für Strahlenschutz.

Mitglieder des Expertengremiums

Dr. I. Brüske-Hohlfeld, München

Prof. Dr. E. Greiser, Bremen

Prof. Dr. W. Hoffmann, Greifswald

Prof. Dr. K.H. Jöckel, Essen

Dr. A. Körblein, München

PD Dr. H. Küchenhoff, München

Dr. S. Pflugbeil, Berlin

Dr. H. Scherb, Neuherberg

Dr. K. Straif, Lyon, Frankreich

Prof. Dr. J.U. Walther, München

Prof. Dr. S. Wirth, Wuppertal

Prof. Dr. Dr. H.-E. Wichmann, Neuherberg

K. Wurzbacher, München

Hilfe bei der Geokodierung und Erstellung der Landkarten

Geographisches Institut, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
Herr Dipl. Geogr. Hornbach
Herr Dr. Schäfer
Herr Spehs

Beratung bei der Fragebogenerstellung

Institut für Soziologie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
Herr Dr. Schiener

Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen (ZUMA), Mannheim
Herr PD Dr. Hoffmeyer-Zlotnik

Beratung in Fragen des Datenschutzes

Büro des Landesbeauftragten für den Datenschutz Rheinland-Pfalz, Mainz
Frau Kötterheinrich

Bereitstellung des Logos der Studie

Causa formalis, Agentur für Unternehmenskommunikation, Köln
Frau Heymans
Herr Wrede

Wir danken den Einwohnermeldeämtern und Rechenzentren, die uns Adressen zur Verfügung gestellt haben.

Wir danken allen Probandenfamilien, die an der Studie, insbesondere am Telefoninterview und durch Zusendung von Kopien medizinischer Unterlagen, teilgenommen haben.

Anhang Teil 2

A Meilensteine des Projekts II

B Bestimmungen des Datenschutzes IV

B.1 Allgemeine Maßnahmen IV
B.2 Datenschutz und Datensicherung im Bezug auf die Datenbanken IV
B.3 Datenschutz der Interviewernotebooks und USB-Sicherungsticks IV

C Datenmanagement VI

C.1 Die Basis-Datenbank VI
C.2 Die Geo-Datenbank VI
C.3 Befragungsdatenbank VII

D Einzelheiten zur Teilnahmerate VIII

E Fragebogen XV

F Befragungsunterlagen XVII

G Veröffentlichung des Studiendesigns XIX

A Meilensteine des Projekts

Ausgewählte Meilensteine zum formalen Projektablauf

27.11.2002	Projektbewilligung durch das BfS
18.3.2003	1. Sitzung des Expertengremiums, generelle Festlegung des Studiendesigns auf Basis des Projektangebots
1.9.2003	Projektbeginn
30.9.2003	2. Sitzung des Expertengremiums, Festlegung der Einzelheiten des Studiendesigns
6.2.2004	Erster Zwischenbericht
12.2.2004	3. Sitzung des Expertengremiums zum Fragebogen und Operations-Handbuch
1.10.2004	4. Sitzung des Expertengremiums zum Auswerteplan
14.2.2005	Zweiter Zwischenbericht
27.-29.9.2005	Datenaudit durch das Robert-Koch-Institut
12/2005; 2/2006	Erscheinen von Paper 1 (Schulze-Rath et al.) elektronisch; Papier
10.2.2006	Dritter Zwischenbericht
9/2006	Formales Projektende
12.10.2006	Mündliche grundsätzliche Zusage des BfS für die Finanzierung einer Zusatzerhebung
13.12.2006	Schriftlicher Antrag an das BfS zur Finanzierung der Zusatzerhebung
29.12.2006	Zusendung des Studienberichtes an das BfS (Fassung vom 29.12.2006)
1/2007	Versand Sachstandsbericht an das BfS
1.2.2007	5. Sitzung des Expertengremiums zu den vorläufigen Ergebnissen beider Teile, Ankündigung der formalen Aufforderung durch das BfS an den Projektnehmer zur Zusatzerhebung
Frühjahr 2007	Durchführung der Zusatzerhebung aus Eigenmitteln des Projektnehmers
15.6.2007	Aufforderung durch das BfS zur erneuten Antragstellung für die Zusatzerhebung
26.6.2007	Verzicht auf erneute Antragstellung durch Projektnehmer zur Vermeidung von weiterem Zeitverzug, weitere Projektabwicklung aus Eigenmitteln
9.7.2007	Informierung des BfS (Manuskriptzusendung) bezüglich Paper 2 (Spix et al.)
23.10.2007	Informierung des BfS (Manuskriptzusendung) bezüglich Paper 3 (Kaatsch et al.)
31.10.2007	Versand des pre-final Abschlussberichtes an das BfS
14.11.2007	Versand des fertigen Abschlussberichtes an das BfS

B Bestimmungen des Datenschutzes

B.1 Allgemeine Maßnahmen

Das Operationshandbuch für Teil 2 wurde vor Beginn der Feldphase dem Datenschutz-beauftragten des Landes Rheinland-Pfalz vorgelegt und nicht beanstandet.

Zu Beginn der Feldphase stellte sich heraus, dass viele der angeschriebenen Familien überhaupt nicht reagierten. Es wurde beschlossen, mit Hilfe der Interviewer telefonisch Kontakt mit den Familien aufzunehmen, um zu fragen, ob sie an dieser Studie teilnehmen würden. Viele Probandenfamilien ließen sich sofort interviewen. Diese Teilnahme wurde als Einverständnis gewertet. Daher wurde in diesen Sonderfällen auch nicht auf eine ausgefüllte Teilnahmeerklärung bestanden.

B.2 Datenschutz und Datensicherung im Bezug auf die Datenbanken

Die Datenbanken wurden zentral auf einem Server des IMBEI gespeichert. Damit galten alle Datenschutz- und Datensicherungsmaßnahmen des IMBEI auch für die Daten der KiKK-Studie. Der Server befindet sich in einem ständig geschlossen gehaltenen Raum, zu dem nur autorisierte Personen Zugang haben. Vor Zugriffen von außen war der Server durch eine Firewall und Passworte geschützt.

Die Daten befinden sich auf gespiegelten Festplatten (Raid-System) und wurden zusätzlich jede Nacht auf Magnetband gesichert. Die täglichen Sicherungen werden eine Woche lang aufbewahrt bevor sie überschrieben wurden. Monatlich wird ein so genanntes „Monatsband“ auf Magnetband erstellt und außerhalb, in einem anderen Gebäude, im Tresor des Klinikums gelagert.

B.3 Datenschutz der Interviewernotebooks und USB-Sicherungsticks

Jeder Interviewer hatte für die Interviews ein eigenes Notebook, das mit einer Minimalinstallation versehen war und ein Standard-Virusprogramm enthielt. Die Interviewer waren vor Beginn der Feldphase dahingehend geschult worden, keine Fremdsoftware zu installieren. Auch war es nicht erlaubt, Online-Verbindungen via Internet herzustellen bzw. zu nutzen. Es gab zusätzlich klare Anweisungen für den häuslichen Gebrauch. Das Gleiche galt für die Sicherung der erhobenen Daten, die auf

Festplatte und auf einem zur Verfügung gestellten USB-Sicherheitsstick gesichert werden musste. Zum Schutz der Erhebungsdaten dienten sowohl ein Passwort für das Windows-Login als auch die Verschlüsselung der jeweiligen Festplatte.

C Datenmanagement

Die Daten der Studie wurden in drei Datenbanken gehalten und gepflegt:

- Basis-Datenbank
- Geo-Datenbank
- Befragungsdatenbank

Die drei Datenbanken wurden mit MS Access und Visual Basic for Applications (VBA) programmiert. Alle Datenbanken sind kennwortgeschützt. Außerdem enthält jede Datenbank Benutzerkonten, die nur bestimmten Benutzern spezifische Zugriffsrechte zuweisen.

C.1 Die Basis-Datenbank

Zweck:

In der Basis-Datenbank wurden die für die Studie relevanten personenbezogenen Daten zu Fall- und Kontrollkindern für die Studie verwaltet. Sie diente der Organisation und Durchführung der Adressrecherchen, war die Basis für die Ziehung der Kontrollkinder. Aus dieser Datenbank wurden jeweils die entsprechenden Daten für die Geo-und Befragungsdatenbank ausgelesen.

Weitere Einzelheiten zum Aufbau und Struktur sind im OP-Handbuch Kapitel 7.4.2: zu finden.

C.2 Die Geo-Datenbank

Zweck:

In der Geo-Datenbank wurden die Adressen der Probandenfamilien gespeichert. Sie diente der Organisation und Durchführung der Ermittlung der Gauß-Krüger-Koordinaten durch die Landesvermessungsämter. Zudem wurde sie zur Berechnung der Distanzen der Probandenadressen zu den entsprechenden Kernkraftwerken eingesetzt

Wir verweisen zu Einzelheiten von Aufbau und Struktur auf die entsprechenden Kapitel im OP-Handbuch.

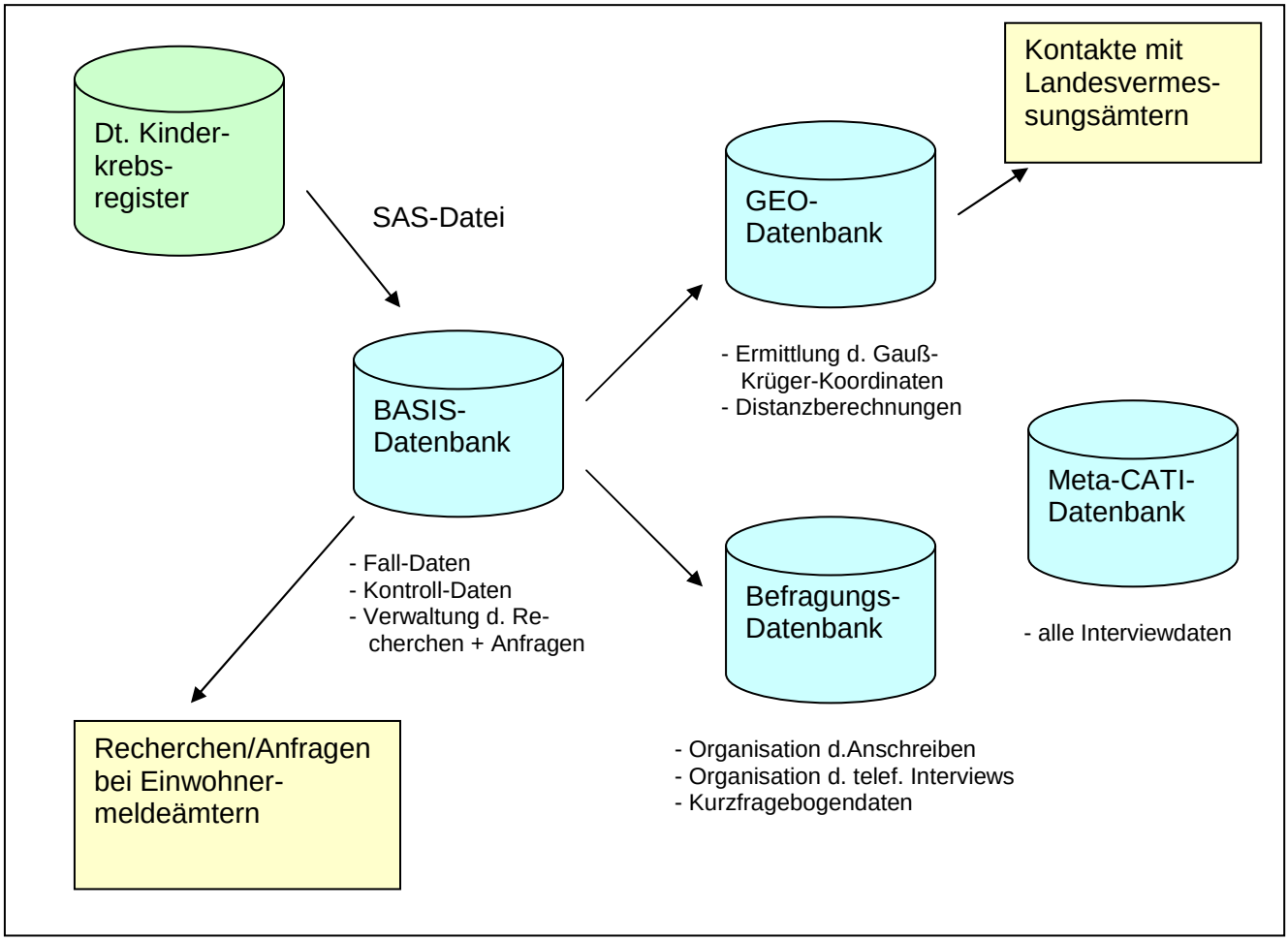
C.3 Befragungsdatenbank

Zweck:

In der Befragungsdatenbank waren die verschiedenen Möglichkeiten der Kontaktaufnahme organisiert. Auch enthält sie die durch das CATI erhobenen Daten.

Auch hier verweisen wir auf die Einzelheiten zu Aufbau und Struktur im OP-Handbuch 7.4.4

Abbildung C.1: Grafische Darstellung der verschiedenen Datenbanken

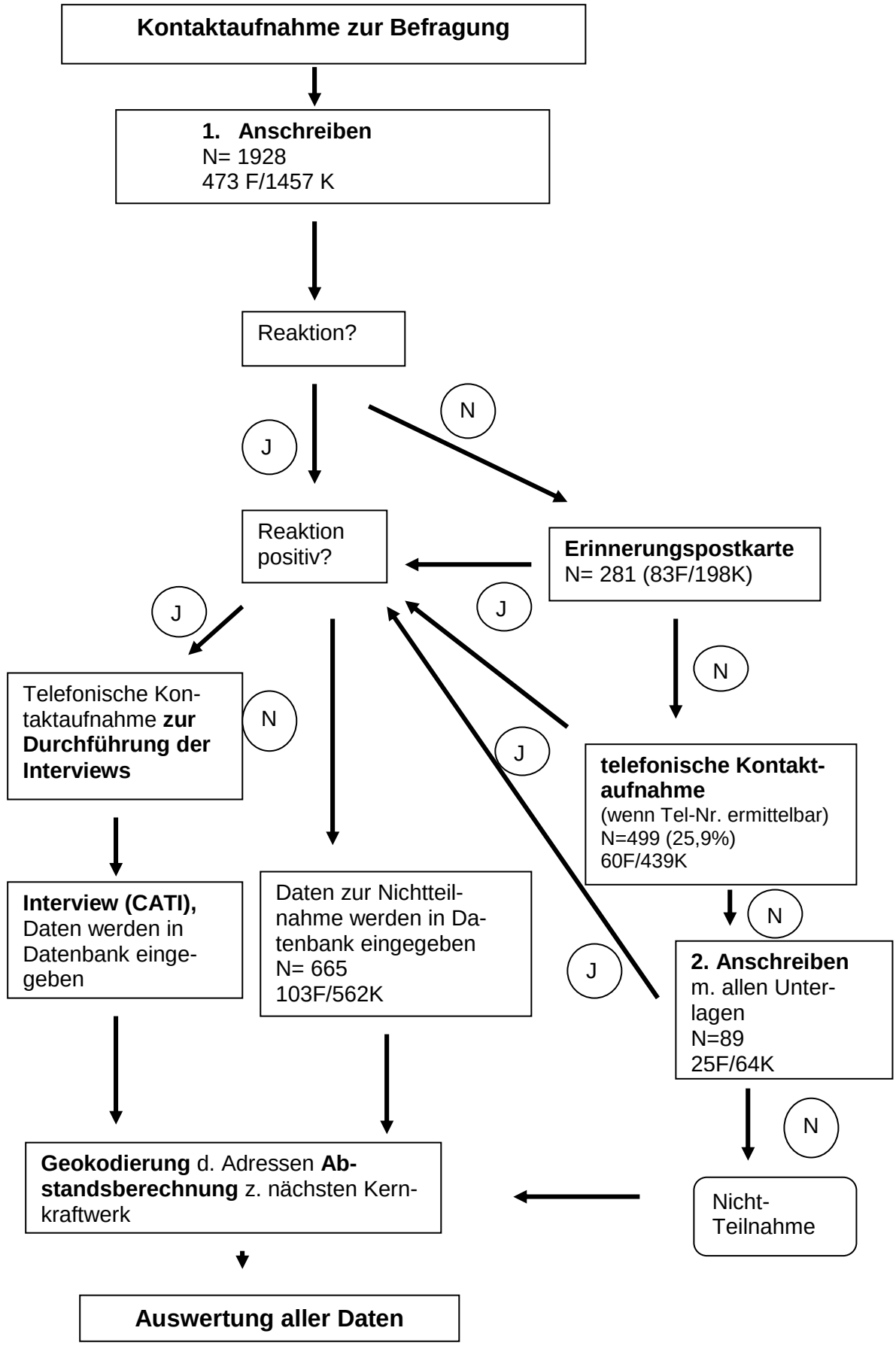


D Einzelheiten zur Teilnahmerate

Erstmalig wurden die Anschreiben am 14.09.2004 versendet. Die letzten Schreiben erfolgten am 17.01.2006.

Ursprünglich war geplant, alle 14 Tage ca. 130 Anschreiben zu versenden, wobei sich Fall– und Kontrollanschreiben im Verhältnis 1:3 abwechseln sollten. Ein Vierteljahr später wurde gemeinsam beschlossen, 14tägig 200 Anschreiben zu versenden, um die zeitliche Verzögerung, die Adressnachrecherchen und Erinnerungsschreiben mit sich brachten, zu kompensieren. Standen bei einem Turnus wegen Problemen bei der Adressbeschaffung von Kontrollen nicht ausreichend Kontrollfamilien für ein weiteres Anschreiben zur Verfügung, wurde gemeinsam das Procedere besprochen, ob weniger als geplant für eine Aktion angeschrieben werden oder ob noch gewartet werden sollte.

Abbildung D.1: Responserate pro einzelnen Erinnerungsschritt



Die Kurzfragebögen, die auch für die Bewertung für die Gründe der Nichtteilnahme herangezogen werden sollten, wurden von 106 Familien, die nicht am Interview teilnehmen wollten, zurückgeschickt. Nur 15 nichtteilnehmende Familien schickten einen leeren Kurzfragebogen zurück (2 Fallfamilien und 13 Kontrollfamilien).
Bei den Studienteilnehmern schickten 57% (1101) den Bogen an das DKKR zurück. 16 Probanden sendeten einen leeren Kurzfragebogen zurück. Dabei handelte es sich um 2 Fall- und 14 Kontrollfamilien. Zur besseren Übersicht werden die Daten zum Ausfüllen des Kurzfragebogens in einer Tabelle zusammengestellt (Tabelle D.1).

Tabelle D.1: Kurzfragebogen und relevante Prozesszahlen

	Gesamt Anzahl Angabe in %	**Fallfamilie** Anzahl Angabe in %	**Kontrollfamilie** Anzahl Angabe in %
Kurzfragebogen zurück	1100 (57,1%)	355 (75,4%)	745 (51,1 %)
Kurzfragebogen ausgefüllt	1084 (56,2%)	353 (74,9%)	731 (50,2%)
Kurzfragebogen leer	16	2	14
Teilnehmer			
Teilnehmer m. Kurzfragebogen	994 (78,7%)	327	667
Teilnehmer Kurzfragebogen ausgefüllt	993	327	666
Teilnehmer m. leerem Kurzfragebogen	1		1
Teilnehmer ohne Kurzfragebogen (da telefon. Kontakt)	269	41	228
Nichtteilnehmer			
N-teilnehmer mit Kurzfragebogen	106	28	78
N-teilnehmer Kurzfragebogen ausgefüllt	91	26	65
N-teilnehmer mit leerem Kurzfragebogen	15	2	13
N-teilnehmer ohne Kurzfragebogen	559	75	484

Viele Anschreiben wurden von der Post zurückgesandt, da der Empfänger unbekannt verzogen war. Hier mussten Einwohnermeldeamtsrecherchen durchgeführt werden

Nachfolgende Tabelle D.2 zeigt die Anzahl der jeweils erfolgten Adressrecherchen für Fall- und Kontrollfamilien.

Tabelle D.2: Einwohnermeldeamtsrecherchen

	Gesamt N=	Fallfamilie N=	Kontrollfamilie N=
Unbekannt verzogen	362	127	
1x recherchiert	282	95	187
2x recherchiert	65	24	41
3x recherchiert	13	6	7
4x recherchiert	1	1	
7x recherchiert	1	1	
Anzahl d. Recherchen insgesamt	462	172	290

Nachdem die Responserate trotz Versenden einer Erinnerungspostkarte nicht den Erwartungen entsprach, entschlossen wir uns mit Hilfe der Interviewer standardisiert bei den entsprechenden Probandenfamilien anzurufen und mündlich an die Studie zu erinnern.

Diese telefonische Kontakt durch die Interviewer verlief sehr erfolgreich. Viele Probandenfamilien hatten das Anschreiben als Werbung gewertet und ungeöffnet in den Papierkorb geworfen. Als sie von den Interviewern entsprechend informiert wurden, war die Bereitschaft, sich interviewen zu lassen groß (Tabelle C.3).

Tabelle D.3: Telefonische Kontaktaufnahme mit erfolgreich durchgeführten Interviews

	Gesamt Anzahl Angabe in %	**Fallfamilie** Anzahl Angabe in %	**Kontrollfamilie** N= Angabe in %
telefonische Erinnerung	523	63	460
mit Teilnahme	307 (58,7%)	49 (77,8%)	258 (56,1%)
ohne Teilnahme	216 (41,3%)	14 (22,2%)	202 (43,9%)

Wie vermutet, waren die Fallfamilien im Vergleich zu den Kontrollfamilien häufiger zu einer Teilnahme am CATI bereit. Trotzdem konnten aufgrund der telefonischen Informationen mehr als die Hälfte der angesprochenen Kontrollfamilien zu einer Teilnahme am Interview motiviert werden.

Bei der telefonischen Kontaktaufnahme baten 76 Probandenfamilien um eine erneute Zusendung der Unterlagen, da sie die Unterlagen nicht mehr hatten. Knapp die Hälfte der Familien sendeten nach Erhalt eine Teilnahmeerklärung mit Zusage zurück (Tabelle D.4).

Tabelle D.4: Reaktionen nach erneutem Zusenden der Unterlagen

	Gesamt Anzahl	**Fallfamilie** Anzahl	**Kontrollfamilie** Anzahl
erneut Unterlagen nach tel. Kontakt	75	12	63
Zusage	34	8	26
Absage	3		3
keine schriftl. Zusage aber Interview	24	4	20
keine Reaktion, kein Interview	2		2
mündliche Absage nach erneutem tel. Kontakt	12		12

E Fragebogen

Kurzfragebogen

CATI-Fragebogen

RÜCKANTWORT

Elternbefragung zu Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter

Wir haben im Folgenden einige wenige Fragen zu Ihnen und Ihrem Kind.
Wir möchten Sie bitten, diese zu beantworten und in dem beigefügten Briefumschlag an uns zurückzusenden.
Auch, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, bitten wir Sie, die Fragen zu beantworten!
Die Auswertung Ihrer Angaben erfolgt ohne Namensbezug. Die Teilnahmeerklärung auf der nächsten Seite wird vor der Auswertung abgetrennt und gesondert aufbewahrt.

1. Allgemeine Angaben zu Ihrem Kind <kind_nam>:

Geburtsdatum: |__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich

Geburtsort: |__|__|__|__|__| _____ _____ _____
Postleitzahl Ort Land (falls im Ausland geboren) Nationalität

Geburtsdaten der leiblichen Eltern:

Mutter: |__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| Vater:|__|__|.|__|__|.|__|__|__|__|

2. Hat Ihr Kind leibliche Geschwister?

☐ Nein ☐ Ja → Geschwisterzahl:|__|__|

3. Wie war das Geburtsgewicht Ihres Kindes? Gramm: |__|__|__|__|

4. Wie wird/wurde Ihr Kind betreut? (Mehrfachnennungen möglich)

☐ überwiegend von Ihnen (Vater und/oder Mutter)
☐ von einem Familienmitglied (z. B. Oma) ☐ von einer Tagesmutter
☐ in einer Kinderkrippe ☐ im Kindergarten

5. Wie wohnen Sie mit Ihrer Familie?

☐ im Einfamilienhaus
☐ im Reihenhaus/Doppelhaushälfte/2-Familienhaus
☐ im Mehrfamilienhaus → Anzahl der Wohnräume: |__|__|
(ohne Küche, Bad, Flur und Diele)
Anzahl der Wohnungen im Haus: |__|__|

6. Sind Sie zur Zeit berufstätig?

☐ Nein ☐ Ja → Wer? ☐ Vater
☐ Mutter
☐ beide

«STUDID»

Herzlichen Dank für Ihre Angaben!

Bereitschaft zur Teilnahme an der Elternbefragungsstudie
(bitte auch bei Nicht-Teilnahme im beigefügten Briefumschlag zurücksenden)

«STUDID»

Familie «Elt_vnam» <Elt_nam>
«Elt_str»
«Elt_plz» «Elt_ort»

TEILNAHMEERKLÄRUNG

Wir sind über die Ziele und Vorgehensweise der Studie durch Ihr Anschreiben informiert worden. Wir erteilen hiermit unsere Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Uns ist bekannt, dass die Teilnahme völlig freiwillig ist und die Einwilligung jederzeit widerrufen werden kann. Wir wurden darüber aufgeklärt, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten nur in Form von Statistiken zusammengefasst werden, die keine Rückschlüsse auf Einzelpersonen zulassen.

☐ **Wir möchten uns an der Studie zur Erforschung der Ursachen von Krebs bei Kindern beteiligen.**

Wir sind telefonisch am besten zu erreichen:

☐ montags
☐ dienstags
☐ mittwochs
☐ donnerstags
☐ freitags
☐ samstags

☐ vormittags
☐ mittags
☐ nachmittags
☐ abends

Wir sind voraussichtlich nicht zu erreichen (z. B. verreist, etc): _____

Telefonnummer(n): 1. (_____) _____
2. (_____) _____

☐ **Wir möchten uns nicht an der Studie beteiligen.**

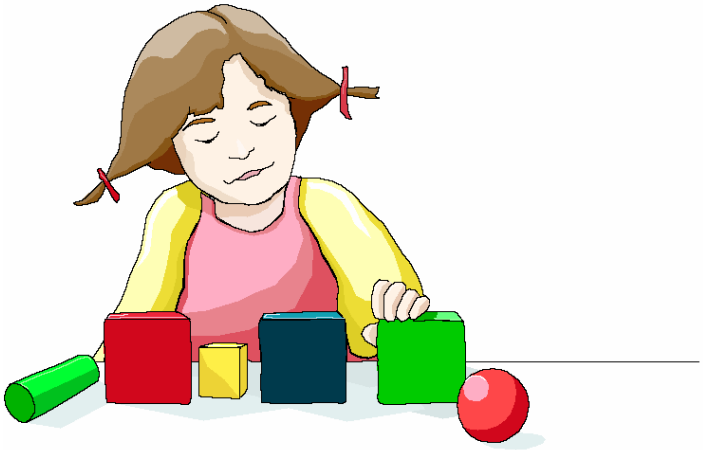
Eine Begründung wäre schön:

_____
_____
_____

Datum: _____ Unterschrift: _____

Deutsches
Kinderkrebsregister

Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs und Fehlbildungen in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie)



Fragebogen für das telefonische Interview

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Elternbefragung zu Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter

CATI-FRAGEBOGEN – PAPIERVERSION

Dieser Fragebogen ist in der Papierversion Teil des Operationshandbuches und dient als Grundlage für die Entwicklung des CATI (computer assisted telephone interview). Bei technischen Problemen mit den Eingabecomputern sollte er in dieser Form von den Interviewern bzw. Interviewerinnen eingesetzt werden.
Bei allen Fragen bedeutet das Wort STICHDATUM in Großbuchstaben einen Platzhalter für das Datum der Erstdiagnose bei der Familie mit dem krebskranken Kind (=Fallkind). Analog ist bei der Familie, deren Kind als Kontrolle dient, das STICHDATUM das Datum der Erstdiagnose des zugeordneten Fallkindes.
Um die Fragen persönlich zu halten, ist <KIONA> in Großbuchstaben in der vorliegenden Papierversion als Platzhalter für das entsprechende Fall- bzw. Kontrollkind gedacht. Kommentare, die nur für die Interviewer bzw. Interviewerinnen gedacht sind, sind kursiv gedruckt.

Inhaltsverzeichnis

0 Vor Beginn des Interviews ... 3
1 Adresshistorie ... 4
Aktuelle Wohnadresse ... 4
1. Historische Wohnadresse ... 6
2. Historische Wohnadresse ... 7
3. Historische Wohnadresse ... 8
Schimmelpilz ... 9
2 Fragen zur Anwendung von Pestiziden ... 10
3 Fragen zur Landwirtschaft ... 12
4 Fragen zu Geschwistern und Schwangerschaft ... 16
5 Fragen zum Säugling ... 22
6 Allgemeine medizinische Fragen zum Kleinkind ... 23
7 Fragen zu Allergien ... 26
8 Fragen zu sozialen Kontakten ... 32
9 Fragen zum Beruf ... 34
10 Allgemeine Fragen zum Sozialstatus ... 38
11 Abschluss ... 40

0 Vor Beginn des Interviews

0.1 Allgemeine Angaben, die vom Interviewer (vorab) einzutragen sind:

Studien-ID: **|__|__|__|__|__|__|**

Interviewer-Kürzel: |__|__|__|__|

Datum des Interviews: |__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| (tt.mm.jjjj)

Uhrzeit zu Beginn des Interviews: |__|__|:|__|__| Uhr (hh:mm)

Vorname des Kindes: _____

0.2 Mit wem wird das Interview geführt?

Name: _____

Vorname: _____

0.3 In welcher Beziehung stehen Sie zu KIONA?

☐1 leibliche Mutter

☐2 leiblicher Vater

☐3 Pflege-/Adoptiv-Mutter

→ **Seit wann ist <KIONA> bei Ihnen?** |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)

☐4 Pflege-/Adoptiv-Vater

→ **Seit wann ist <KIONA> bei Ihnen?** |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)

☐5 andere Bezugsperson: _____

→ **Seit wann ist <KIONA> bei Ihnen?** |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)

1 Adresshistorie

Aktuelle Wohnadresse

1.1 Zunächst möchte ich Ihnen einige Fragen zu der oder den Wohnungen stellen, in der oder denen <KIONA> bis zum STICHDATUM gewohnt hat. Ich fange an mit der aktuellen Wohnadresse. Ist es korrekt, dass Sie zur Zeit unter der folgenden Adresse wohnen?

Straße und Hausnr:

_____ |__|__|__|__|

PLZ:	Wohnort:
|__|__|__|__|__|	_____

Land (falls Ausland):

_____

Anmerkungen, wenn Änderungen in aktueller Adresse:

_____

_____

1.2 Wie viele Personen leben zur Zeit dauerhaft in diesem Haushalt – Sie selbst mitgerechnet?

Wie viele Personen insgesamt? |__|__|

Davon Erwachsene über 18 Jahren? |__|__|

Davon Kinder unter 18 Jahren? |__|__|

1.3 In welcher Art Haus wohnen Sie?

☐1 einzelstehendes Einfamilienhaus

☐2 Doppelhaushälfte/Reihenhaus/2-Familienhaus

☐3 Mehrfamilienhaus

→ **Wie viele Parteien wohnen noch im Haus?**

☐1 weniger als 10 Parteien

☐2 10 Parteien oder mehr

→ **In welcher Etage liegt Ihre Wohnung? Wenn Ihre Wohnung über mehrere Etagen geht – nennen Sie uns die Etage in der Sie sich überwiegend aufhalten.**

☐1 Souterrain

☐2 Erdgeschoss

☐3 andere Etage/n

☐88 ich weiß nicht

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

Falls die Papierversion zum Interview benutzt werden muss und der vorgesehene Platz für 3 historische Wohnadressen nicht ausreicht, sollte die Rückseite für weitere Eintragungen verwendet werden (oder vorsichtshalber diese Seiten doppelt ausdrucken. ACHTUNG: relevant sind nur die Adressen bis zum STICHDATUM.

1. Historische Wohnadresse

1.4 Haben Sie in dieser Wohnung auch schon seit Beginn der Schwangerschaft mit <KIONA> gewohnt?

☐1 Ja → weiter mit Frage 1.17 ☐2 Nein

1.5 Wo haben Sie zu Beginn der Schwangerschaft gewohnt?

Straße und Hausnr:

_____ |__|__|__|__|

PLZ:	Wohnort:
|__|__|__|__|__|	_____

Land(falls Ausland):

_____

1.6 Bis wann haben Sie dort gewohnt?:

Bis |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)

1.7 In welcher Art Haus wohnten Sie dort?

☐1 einzelstehendes Einfamilienhaus

☐2 Doppelhaushälfte/Reihenhaus/2-Familienhaus

☐3 Mehrfamilienhaus

→ **Wie viele Parteien wohnten noch im Haus?**

☐1 weniger als 10 Parteien

☐2 10 Parteien oder mehr

→ **In welcher Etage lag Ihre Wohnung? Wenn Ihre Wohnung über mehrere Etagen geht – nennen Sie uns die Etage in der Sie sich überwiegend aufhielten.**

☐1 Souterrain

☐2 Erdgeschoss

☐3 andere Etage/n

☐88 ich weiß nicht

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

1.8 Sind Sie von dort in die jetzige Wohnung gezogen?

☐1 Ja → weiter mit Frage 1.17 ☐2 Nein

2. Historische Wohnadresse

1.9 Wohin sind Sie gezogen?

Straße und Hausnr:

_____ |__|__|__|__|

PLZ: |__|__|__|__|__|

Wohnort: _____

Land(falls Ausland):

_____

1.10 Bis wann haben Sie dort gewohnt?:

Bis (Monat/Jahr):

|__|__|/|__|__|__|__|

1.11 In welcher Art Haus wohnten Sie dort?

☐1 einzelstehendes Einfamilienhaus

☐2 Doppelhaushälfte/Reihenhaus/2-Familienhaus

☐3 Mehrfamilienhaus

→ **Wie viele Parteien wohnten noch im Haus?**

☐1 weniger als 10 Parteien

☐2 10 Parteien oder mehr

→ **In welcher Etage lag Ihre Wohnung? Wenn Ihre Wohnung über mehrere Etagen geht – nennen Sie uns die Etage in der Sie sich überwiegend aufhielten.**

☐1 Souterrain

☐2 Erdgeschoss

☐3 andere Etage/n

☐88 ich weiß nicht

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

1.12 Sind Sie von dort in die jetzige Wohnung gezogen?

☐1 Ja → weiter mit Frage 1.17 ☐2 Nein

3. Historische Wohnadresse

1.13 Wohin sind Sie von dort gezogen?

Straße und Hausnr:

_____ |__|__|__|__|

PLZ:	Wohnort:
|__|__|__|__|__|	_____

Land(falls Ausland):

_____

1.14 Bis wann haben Sie dort gewohnt?:

Bis (Monat/Jahr):

|__|__|/|__|__|__|__|

1.15 In welcher Art Haus wohnten Sie dort?

☐1 einzelstehendes Einfamilienhaus

☐2 Doppelhaushälfte/Reihenhaus/2-Familienhaus

☐3 Mehrfamilienhaus

→ **Wie viele Parteien wohnten noch im Haus?**

☐1 weniger als 10 Parteien

☐2 10 Parteien oder mehr

→ **In welcher Etage lag Ihre Wohnung? Wenn Ihre Wohnung über mehrere Etagen geht – nennen Sie uns die Etage in der Sie sich überwiegend aufhielten.**

☐1 Souterrain

☐2 Erdgeschoss

☐3 andere Etage/n

☐88 ich weiß nicht

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

1.16 Sind Sie von dort in die jetzige Wohnung gezogen?

☐1 Ja → weiter mit Frage 1.17 ☐2 Nein

Schimmelpilz

1.17 Gab es seit Beginn der Schwangerschaft bis zum STICHDATUM in einer Ihrer Wohnung / Ihrem Haus feuchte Stellen, die wegen Schimmelpilzbefall behandelt werden mussten?

☐$_1$ Ja

Folgende Frage nur der leiblichen Mutter stellen

→ **Wann wurde der Schimmelpilz behandelt? (Mehrfachnennung möglich!)**

☐$_1$ während der Schwangerschaft

☐$_1$ nach der Geburt

☐$_{88}$ ich weiß nicht

Diese Frage allen Gesprächspartnern stellen

→ **Wissen Sie noch wie bzw. womit der Schimmelpilz behandelt wurde?**

_____

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

2 Fragen zur Anwendung von Pestiziden

Die nächsten Fragen behandeln das Thema Pestizide wie z. B. Pflanzenschutzmittel oder Insektenvernichtungsmittel. Dabei geht es um alle Wohnungen oder Häuser, in denen Sie seit Beginn der Schwangerschaft mit <KIONA> bis zum STICHDATUM gewohnt haben.

2.1 Haben Sie vor dem STICHDATUM Insektenbekämpfungsmittel in der Wohnung bzw. in Ihrem Haus verwendet?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein → weiter mit 2.4 ☐$_{99}$ keine Angabe

2.2 Gegen welche der folgenden Insektenarten haben Sie Insektenbekämpfungsmittel in Ihrer Wohnung verwendet? Ich lese Ihnen eine Liste mit verschiedenen Insektenarten vor.

	Waren es....	**Nein**	**ja**	**In welchem Zeitraum haben Sie die Mittel verwendet?** (Mehrfachnennung möglich)		**ich weiß nicht**
				Während der Schwanger-schaft?	Nach der Geburt?	
A	Mücken, Schnaken	☐$_2$	☐$_1$ →	☐$_1$	☐$_1$	☐$_{88}$
B	oder Motten	☐$_2$	☐$_1$ →	☐$_1$	☐$_1$	☐$_{88}$
C	oder Ameisen	☐$_2$	☐$_1$ →	☐$_1$	☐$_1$	☐$_{88}$
D	oder Fliegen	☐$_2$	☐$_1$ →	☐$_1$	☐$_1$	☐$_{88}$
E	oder Schaben, Kakerlaken	☐$_2$	☐$_1$ →	☐$_1$	☐$_1$	☐$_{88}$
F	oder Flöhe	☐$_2$	☐$_1$ →	☐$_1$	☐$_1$	☐$_{88}$
G	oder Blattläuse	☐$_2$	☐$_1$ →	☐$_1$	☐$_1$	☐$_{88}$
H	oder Silberfischchen	☐$_2$	☐$_1$ →	☐$_1$	☐$_1$	☐$_{88}$
I	oder andere? Welche?			☐$_1$	☐$_1$	

Diese Fragen nur der leiblichen Mutter stellen

2.3 Welche Form der Insektenbekämpfung haben Sie damals überwiegend verwendet? Ich lese Ihnen eine Liste mit Insektenbekämpfungsmitteln vor:

		Ja	Nein	ich weiß nicht
A	Haben Sie Spray verwendet?	☐$_1$	☐$_2$	☐$_{88}$
B	Haben Sie Pulver verwendet? Nicht gemeint ist Backpulver!	☐$_1$	☐$_2$	☐$_{88}$
C	Haben Sie elektrische Verdampfer verwendet? Z. B. besondere Stecker für die Steckdose?	☐$_1$	☐$_2$	☐$_{88}$
D	Haben Sie Köderdosen verwendet?	☐$_1$	☐$_2$	☐$_{88}$
E	Haben Sie andere Mittel verwendet? Wenn ja, welche? : _____			

2.4 Hatten Sie seit Beginn der Schwangerschaft mit <KIONA> bis zum STICHDATUM einen Garten, den Sie mit Ihrer Familie nutzen konnten?

☐$_1$ Ja

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein → weiter mit 3. Landwirtschaft

☐$_{99}$ keine Angabe

2.5 Haben Sie seit Beginn der Schwangerschaft bis zum STICHDATUM in diesem Garten Unkrautvernichtungsmittel benutzt? Denken Sie bitte auch an Mittel gegen Moose, Algen, etc.

☐$_1$ Ja

→ Wie häufig haben Sie die Unkrautvernichter angewendet?

☐$_1$ mehrmals pro Jahr

☐$_2$ 1x pro Jahr oder weniger

☐$_{88}$ ich weiß nicht

→ Und können Sie mir noch sagen, ob Sie die Mittel während der Schwangerschaft und oder nach der Geburt von <KIONA> benutzt haben? *Diese Frage nur der leiblichen Mutter stellen*

☐$_1$ während der Schwangerschaft

☐$_1$ nach der Geburt

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

2.6 Haben Sie seit Beginn der Schwangerschaft bis zum STICHDATUM in diesem Garten chemische Mittel gegen tierische Schädlinge benutzt? Z. B. gegen Schnecken, Blattläuse, Ameisen, Mäuse, Maulwürfe etc.

☐1 Ja

→ **Wie häufig haben Sie die chemischen Mittel angewendet?**

☐1 mehrmals pro Jahr

☐2 1x pro Jahr oder weniger

☐88 ich weiß nicht

→ **Und können Sie mir noch sagen, ob Sie die Mittel während der Schwangerschaft und oder nach der Geburt von <KIONA> benutzt haben?** *Diese Frage nur der leiblichen Mutter stellen*

☐1 während der Schwangerschaft

☐1 nach der Geburt

☐88 ich weiß nicht

☐2 Nein

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

3 Fragen zur Landwirtschaft

3.1 Hatten Sie seit Beginn der Schwangerschaft bis zum STICHDATUM einen landwirtschaftlichen Betrieb? Oder haben Sie auf einem landwirtschaftlichen Gelände gewohnt?

☐1 Ja

→ **Von wann bis wann hatten Sie diesen Betrieb bzw. haben dort gewohnt? Bitte nennen Sie mir die Jahre.**

Von |__|__|__|__| bis |__|__|__|__| (Jahr)

☐2 Nein

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

3.2	Waren Sie seit Beginn der Schwangerschaft bis zum STICHDATUM in einem landwirtschaftlichen Betrieb beschäftigt?	
☐$_1$	Ja	☐$_{88}$ ich weiß nicht
☐$_2$	Nein	☐$_{99}$ keine Angabe

→ wenn Frage 3.1 und 3.2 mit NEIN beantwortet wurden, weiter mit Frage 3.7!

3.3 Wie viele Hektar Nutzfläche hatte dieser landwirtschaftliche Betrieb oder das landwirtschaftliche Gelände in etwa?

|__|__|__| Hektar (ha)

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

3.4 Welche Art von Landwirtschaft haben Sie betrieben? Z. B. Ackerbau, Viehzucht, Weinbau.

Nutzungsart:

_____

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

3.5 Haben Sie seit Beginn der Schwangerschaft bis zum STICHDATUM Unkrautvernichtungsmittel in diesem landwirtschaftlichen Betrieb benutzt? Denken Sie bitte auch an Mittel gegen Moose, Algen, etc.

☐1 Ja

→ **Wie häufig haben Sie die Unkrautvernichter angewendet?**

☐1 mehrmals pro Jahr

☐2 1x pro Jahr oder weniger

☐88 ich weiß nicht

→ **Und können Sie mir noch sagen, ob Sie die Mittel während der Schwangerschaft und oder nach der Geburt von <KIONA> benutzt haben?** *Diese Frage nur der leiblichen Mutter stellen*

☐1 während der Schwangerschaft

☐1 nach der Geburt

☐88 ich weiß nicht

☐2 Nein

☐88 unbekannt

☐99 keine Angabe

3.6 Haben Sie seit Beginn der Schwangerschaft bis zum STICHDATUM in diesem landwirtschaftlichen Betrieb Mittel gegen tierische Schädlinge benutzt? Z. B. gegen Schnecken, Blattläuse, Mäuse, Käfer etc.

☐1 Ja

→ **Wie häufig haben Sie die chemischen Mittel angewendet?**

☐1 mehrmals pro Jahr

☐2 1x pro Jahr oder weniger

☐88 ich weiß nicht

→ **Und können Sie mir noch sagen, ob Sie die Mittel während der Schwangerschaft und oder nach der Geburt von <KIONA> benutzt haben?** *Diese Frage nur der leiblichen Mutter stellen*

☐1 während der Schwangerschaft

☐1 nach der Geburt

☐88 ich weiß nicht

☐2 Nein

☐88 unbekannt

☐99 keine Angabe

Die folgende Frage 3.7 wird nur gestellt, wenn das Interview nicht mit den leiblichen Eltern geführt wird. Sonst weiter mit → 3.8!

3.7 Wissen Sie, ob die leiblichen Eltern von <KIONA> seit Beginn der Schwangerschaft bis zum STICHDATUM einen landwirtschaftlichen Betrieb hatten oder auf einem landwirtschaftlichen Gelände gewohnt haben?

☐1 Ja

☐2 Nein

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

3.8 Hatten Sie seit der Geburt Ihres Kindes bis zum STICHDATUM Haus- oder Nutztiere, mit denen <KIONA> Kontakt hatte?				
	Ich lese Ihnen eine Liste mit möglichen Tieren vor:	**Ja**	**Nein**	**ich weiß nicht**
A	Hatten Sie einen Hund?	☐1	☐2	☐88
B	Hatten Sie eine Katze?	☐1	☐2	☐88
C	Hatten Sie kleine Nagetiere, wie z. B. ein Meerschweinchen, Hamster, Maus, Ratte oder ähnliches?	☐1	☐2	☐88
D	Hatten Sie Vögel, wie z. B. Sittiche, einen Papagei oder ähnliche?	☐1	☐2	☐88
E	Hatten Sie ein Pferd?	☐1	☐2	☐88
F	Hatten Sie landwirtschaftliche Nutztiere, wie z. B. Kühe, Schweine, Hühner, Kaninchen oder ähnliches?	☐1	☐2	☐88
G	Hatten Sie andere, noch nicht genannte Tiere? _____			

4 Fragen zu Geschwistern und Schwangerschaft

In den folgenden Fragen geht es um mögliche Geschwister von <KIONA>.

4.1 Hat <KIONA> Geschwister? Bitte denken Sie auch an Halbgeschwister.

☐1 Ja ☐88 ich weiß nicht

☐2 Nein → weiter mit 4.3 ☐99 keine Angabe

4.2 Bitte geben Sie die Geburtsdaten der Geschwister an. Beginnen Sie mit dem Ältesten! Bitte denken Sie auch an mögliche Halb-/Stiefgeschwister!

Geburtsdaten	**Besteht eine leibliche Verwandtschaft zu <KIONA>?**		
	Ja	**Nein**	**ich weiß nicht**
1.|__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| (tt.mm.jjj)	☐1	☐2	☐88
2.|__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| (tt.mm.jjj)	☐1	☐2	☐88
3.|__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| (tt.mm.jjj))	☐1	☐2	☐88
4.|__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| (tt.mm.jjj)	☐1	☐2	☐88
5.|__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| (tt.mm.jjj)	☐1	☐2	☐88
6.|__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| (tt.mm.jjj)	☐1	☐2	☐88

Die folgenden Fragen 4.3 bis 4.11 sind nur zu stellen, wenn das Interview mit der leiblichen Mutter geführt wird!. Sie sind mit einem * gekennzeichnet. Sonst weiter mit → 5.1!

Ich möchte Sie nun zur Schwangerschaft und zum Schwangerschaftsverlauf mit <KIONA> befragen.

4.3* Sind Sie jemals wegen Kinderwunsch mit Hormonen behandelt worden?

☐$_1$ Ja

→ **Glauben Sie, aufgrund der Hormonbehandlung mit <KIONA schwanger geworden zu sein?**

☐$_1$ Ja

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

4.4* Um wie viel kg haben Sie während der Schwangerschaft zugenommen?

☐$_1$ keine Gewichtzunahme *(Bei Gewichtsabnahme auch dieses Feld benutzen)*

☐$_2$ weniger als 10 kg

☐$_3$ 10 kg bis 20 kg

☐$_4$ mehr als 20 kg

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

4.5* Wurden Sie während der Schwangerschaft geröntgt? Bitte denken Sie auch an Röntgenuntersuchungen beim Zahnarzt.
Wir meinen nicht die Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft beim Frauenarzt.

☐$_1$ Ja

→ **Welcher Körperbereich wurde geröntgt und wie oft?** (Mehrfachnennung möglich!)

☐$_1$ Zähne → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐$_1$ Kopf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐$_1$ Rumpf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐$_1$ Arme oder Beine → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angaben

4.6* Wurde bei Ihnen während der Schwangerschaft eine Computertomographie (CT) durchgeführt?
Wir meinen nicht die Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft beim Frauenarzt.

☐$_1$ Ja

→ **Für welchen Körperbereich wurde die Computertomographie durchgeführt?** (Mehrfachnennung möglich!)

☐$_1$ Kopf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐$_1$ Rumpf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐$_1$ Arme oder Beine → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ unbekannt

☐$_{99}$ keine Angaben

4.7* Haben Sie während oder in den letzten 3 Monaten vor der Schwangerschaft mit <KIONA> eine oder mehrere Infektionen durchgemacht? Ich lese Ihnen eine Liste mit möglichen Infektionen vor.

		Nein	Ja	ich weiß nicht
A	Hatten Sie eine Toxoplasmose?	☐2	☐1	☐88
B	Hatten Sie Windpocken?	☐2	☐1	☐88
C	Hatten Sie Herpes Genitalis?	☐2	☐1	☐88
D	Hatten Sie Hepatitis?	☐2	☐1	☐88
E	Hatten Sie einen Harnwegsinfekt?	☐2	☐1	☐88
F	Hatten Sie einen Vaginalpilz?	☐2	☐1	☐88
G	Hatten Sie eine Bronchitis?	☐2	☐1	☐88
H	Hatten Sie eine Erkältung?	☐2	☐1	☐88
I	Hatten Sie eine andere, nicht genannte Infektion?	☐2	☐1	☐88

↓

→ wurde **alles** mit **NEIN** beantwortet - **weiter mit Frage 4.9**

4.8* Haben Sie dagegen Antibiotika oder Antimykotika, das ist ein Mittel gegen Pilzerkrankungen, eingenommen?

☐1 Ja

→ **Welche Antibiotika oder Antimykotika? Bitte denken Sie auch an z. B. Antibiotika/Antimykotika zur äußerlichen Anwendung, wie z. B. Salben oder Tinkturen.**

_____

_____

☐2 Nein

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angaben

4.9* Haben Sie während der Schwangerschaft über mindestens 4 Wochen folgende Mittel eingenommen? Ich lese Ihnen wieder eine Liste vor.

		Ja	Nein	ich weiß nicht
A	Haben Sie Anti-Allergika eingenommen?	☐1	☐2	☐88
B	Haben Sie Vitamine eingenommen?	☐1	☐2	☐88
C	Haben Sie Eisenpräparate eingenommen?	☐1	☐2	☐88
D	Haben Sie Mineralstoffe, wie z. B. Zink, Magnesium, etc. eingenommen?	☐1	☐2	☐88
E	Haben Sie Folsäurepräparate eingenommen?	☐1	☐2	☐88
F	Haben Sie irgendwelche Kombinationspräparate eingenommen?	☐1	☐2	☐88
G	Haben Sie andere, nicht genannte Mittel eingenommen? Welche? _____			

4.10* Welche natürliche Haarfarbe haben Sie?

☐1 schwarz

☐2 braun

☐3 rot oder rotbraun

☐4 blond

☐5 grau

☐6 Sonstiges:_____

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

4.11* Haben Sie sich 3 Monate vor der Schwangerschaft bzw. während der Schwangerschaft die Haare getönt oder gefärbt bzw. tönen oder färben lassen? Bitte denken Sie auch an Strähnchen.

☐$_1$ Ja

→ Welche Art der Haarcolorierung haben Sie verwendet bzw. wurde verwendet? (Mehrfachnennung möglich)

- ☐$_1$ Tönung
- ☐$_1$ Intensivtönung
- ☐$_1$ Strähnchen
- ☐$_1$ Färbung mit chemischen Mitteln
- ☐$_1$ Färbung mit pflanzlichen Mitteln
- ☐$_1$ Sonstiges: _____
- ☐$_{88}$ ich weiß nicht

→ Wann haben Sie die Haarcolorierung durchgeführt bzw. machen lassen? (Mehrfachnennung möglich)

- ☐$_1$ 3 Monate vor der Schwangerschaft **→ Wie oft?** |__|__|
- ☐$_1$ während der Schwangerschaft **→ Wie oft?** |__|__|
- ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

5 Fragen zum Säugling

Nun möchte ich Sie zu der Geburt und den ersten Lebensmonaten von <KIONA> befragen.

5.1 In welcher Schwangerschaftswoche wurde <KIONA> geboren?

|__|__| Schwangerschaftswoche

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

5.2 Wie war das Geburtsgewicht von <KIONA>?

|__|__|__|__| g

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

5.3 Wie groß war <KIONA> bei der Geburt?

|__|__| cm

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

5.4 Wurde <KIONA> gestillt?

☐$_{1}$ Ja

→ **Wie lange wurde <KIONA> gestillt?**

- ☐$_{1}$ weniger als 1 Monat
- ☐$_{2}$ 1 bis 6 Monate
- ☐$_{3}$ mehr als 6 Monate
- ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{2}$ Nein

☐$_{88}$ unbekannt

☐$_{99}$ keine Angabe

6 Allgemeine medizinische Fragen zum Kleinkind

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Erkrankungen, die <KIONA> seit der Geburt bis zum STICHDATUM hatte.

6.1 Wurde bei <KIONA> vor dem STICHDATUM eine Autoimmunkrankheit oder Immundefektsyndrom durch einen Arzt festgestellt?

☐$_1$ Ja

→ **Was wurde festgestellt?**

_____

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht
☐$_{99}$ keine Angabe

6.2 Musste <KIONA> regelmäßig nach der Geburt bis zum STICHDATUM Immunsuppressiva einnehmen?

☐$_1$ Ja

→ **Weshalb musste <KIONA> Immunsuppressiva einnehmen?**

_____

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht
☐$_{99}$ keine Angabe

6.3 Wurde <KIONA> vor dem STICHDATUM ein fremdes Organ transplantiert?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

→ Wenn eine der Fragen **6.1, 6.2 und/oder 6.3** mit **JA** beantwortet wurden, dann bitte am Schluss Frage **11.2** stellen!

6.4 War Ihr Kind <KIONA> vor dem STICHDATUM in regelmäßiger ärztlicher Behandlung? Hiermit sind nicht die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Kinderarzt gemeint.

☐$_1$ Ja

→ **Weshalb?**

_____

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht
☐$_{99}$ keine Angabe

6.5 Wurde <KIONA> geimpft? Ich lese Ihnen eine Liste mit möglichen Impfungen vor. Bitte geben Sie nur Impfungen an, die vor dem STICHDATUM verabreicht wurden.

	Infektionen	Ja	Nein	ich weiß nicht
A	Wurde gegen Diphtherie geimpft?	☐1	☐2	☐88
B	Wurde gegen Keuchhusten bzw. Pertussis geimpft?	☐1	☐2	☐88
C	Wurde gegen Wundstarrkrampf bzw. Tetanus geimpft?	☐1	☐2	☐88
D	Wurde gegen Masern geimpft?	☐1	☐2	☐88
E	Wurde gegen Hirnhautentzündung geimpft?	☐1	☐2	☐88
F	Wurde gegen Mumps bzw. Ziegenpeter geimpft?	☐1	☐2	☐88
G	Wurde gegen Röteln geimpft?	☐1	☐2	☐88
H	Wurde gegen Kinderlähmung bzw. Polio geimpft?	☐1	☐2	☐88
I	Wurde gegen echte Pocken geimpft?	☐1	☐2	☐88
J	Wurden andere, nicht erwähnte Impfungen durchgeführt? Welche? _____			

6.6 Wurde <KIONA> vor dem STICHDATUM geröntgt? Bitte denken Sie auch an Röntgenuntersuchungen beim Zahnarzt.
Achtung: Bei erkrankten Kindern ist zu beachten, dass nicht die Röntgen-untersuchungen im Rahmen der Behandlung der Krebserkrankung gemeint sind!

☐1 Ja

→ **Welcher Körperbereich wurde geröntgt und wie oft?** (Mehrfachnennung möglich!)

- ☐1 Zähne → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)
- ☐1 Kopf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)
- ☐1 Rumpf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)
- ☐1 Arme oder Beine → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐2 Nein

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

6.7 Wurde bei <KIONA> vor dem STICHDATUM eine Computertomografie (CT) durchgeführt?
Achtung: Bei erkrankten Kindern ist zu beachten, dass nicht die CT-Untersuchungen im Rahmen der Behandlung der Krebserkrankung gemeint sind!

☐1 Ja

→ **Für welchen Körperbereich wurde die Computertomographie durchgeführt?** (Mehrfachnennung möglich!)

☐1 Kopf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐1 Rumpf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐1 Arme oder Beine → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐2 Nein

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

6.8 Wurde bei <KIONA> vor dem STICHDATUM eine Ultraschalluntersuchung bzw. Sonografie durchgeführt?
Achtung: Bei erkrankten Kindern ist zu beachten, dass nicht die Ultraschall-untersuchungen im Rahmen der Behandlung der Krebserkrankung gemeint sind!

☐1 Ja

→ **Welcher Körperbereich wurde mittels Ultraschall untersucht?** (Mehrfachnennung möglich!)

☐1 Kopf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐1 Rumpf → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐1 Arme oder Beine → **Wie oft war das?** |__|__| (Anzahl)

☐2 Nein

☐88 ich weiß nicht

☐99 keine Angabe

6.9 Wurde bei <KIONA> vor dem STICHDATUM eine Strahlentherapie durchgeführt?
Achtung: Bei erkrankten Kindern ist zu beachten, dass nicht Strahlentherapien im Rahmen der Behandlung der Krebserkrankung gemeint sind!

☐$_1$ Ja

→ **Wann ist diese Strahlentherapie durchgeführt worden? Bitte nennen Sie mir Monat und Jahr. Sie können einen Zeitpunkt oder einen Zeitraum angeben.**

Zeitpunkt: |__|__|/|__|__|__|__| (mm.jjjj)

oder

Zeitraum: von |__|__|/|__|__|__|__| bis |__|__|/|__|__|__|__| (mm.jjjj)

→ **Was war der Grund für die Strahlentherapie?**

_____

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

7 Fragen zu Allergien

7.1 Hatte <KIONA> als Baby Milchschorf?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

7.2 Hatte <KIONA> vor dem STICHDATUM irgendwann einmal beim Atmen pfeifende, fiepende oder keuchende Geräusche im Brustkorb?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

7.3 Hatte <KIONA> vor dem STICHDATUM irgendwann einmal Asthma?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

7.4 Hatte <KIONA> vor dem STICHDATUM irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der mehr oder weniger stark auftrat?

☐ 1 Ja

→ **Wo trat dieser Hautausschlag auf?** (Mehrfachnennung möglich!)

☐ in Ellen- oder Kniebeuge	→ **Wie lange trat er dort auf?**	☐ 1 weniger als 2 Wochen ☐ 2 2 Wochen bis 6 Monate ☐ 3 mehr als 6 Monate
☐ an Hand- oder Fußgelenken	→ **Wie lange trat er dort auf?**	☐ 1 weniger als 2 Wochen ☐ 2 2 Wochen bis 6 Monate ☐ 3 mehr als 6 Monate
☐ im Gesicht	→ **Wie lange trat er dort auf?**	☐ 1 weniger als 2 Wochen ☐ 2 2 Wochen bis 6 Monate ☐ 3 mehr als 6 Monate
☐ am Hals	→ **Wie lange trat er dort auf?**	☐ 1 weniger als 2 Wochen ☐ 2 2 Wochen bis 6 Monate ☐ 3 mehr als 6 Monate
☐ am Rumpf	→ **Wie lange trat er dort auf?**	☐ 1 weniger als 2 Wochen ☐ 2 2 Wochen bis 6 Monate ☐ 3 mehr als 6 Monate

☐ 2 Nein

☐ 88 ich weiß nicht

☐ 99 keine Angabe

7.5. Hat ein Arzt jemals vor dem STICHDATUM bei <KIONA> eine der folgenden Krankheiten festgestellt?				
Ich lese Ihnen eine Liste mit Krankheiten vor.		**Ja**	**Nein**	**ich weiß nicht**
A	Wurde Milchschorf festgestellt?	☐1	☐2	☐88
B	Wurde Bronchialasthma festgestellt?	☐1	☐2	☐88
C	Wurde Heuschnupfen festgestellt?	☐1	☐2	☐88
D	Wurde ganzjähriger allergischer Dauerschnupfen festgestellt?	☐1	☐2	☐88
E	Wurde asthmoide oder spastische Bronchitis festgestellt?	☐1	☐2	☐88
F	Wurde ein Ekzem festgestellt? → ***Frage 7.6 beachten!***	☐1	☐2	☐88

→ **Frage 7.6** wird **nur** gestellt, wenn **7.5 F** mit **JA** beantwortet wurde!

7.6 Wenn ein Ekzem festgestellt wurde,...		**Ja**	**Nein**	**ich weiß nicht**
A	..war es eine Neurodermitis, also ein atopisches Ekzem?	☐1	☐2	☐88
B	.. war es eine Kontaktdermatitis, also ein exogenes Ekzem?	☐1	☐2	☐88

→ Die Fragen 7.7.1 bis 7.7.5 werde nur dann gestellt, wenn das Interview mit der leiblichen Mutter oder dem leiblichen Vater geführt wird!!!

Die nächsten Fragen beziehen sich auf Allergien in der Familie, die schon vor dem STICHDATUM bekannt waren.

7.7.1. Zunächst geht es um die Allergien, die Sie möglicherweise hatten:

	Erkrankung	Nein	Ja	Wurde dies von einem Arzt diagnostiziert?	ich weiß nicht
A	Hatten Sie eine Neurodermitis bzw. ein atopisches Ekzem?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
B	Hatten Sie Heuschnupfen?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
C	Hatten Sie Asthma?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
D	Hatten Sie eine Allergie?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88

7.7.2. Nun geht es um die Allergien, die möglicherweise der leibliche Vater bzw. die leibliche Mutter von <KIONA> hatte: *[Achtung: gemeint ist vor dem STICHDATUM!]*

	Erkrankung	Nein	Ja	Wurde dies von einem Arzt diagnostiziert?	ich weiß nicht
A	Hatte er/sie eine Neurodermitis bzw. ein atopisches Ekzem?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
B	Hatte er/sie Heuschnupfen?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
C	Hatten er/sie Asthma?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
D	Hatte er/sie eine Allergie?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88

7.7.3. Nun geht es um die Allergien, die möglicherweise die leiblichen Geschwister von <KIONA> hatten. Ich frage Sie nach jedem Geschwisterkind einzeln. Fangen wir mit dem Geschwisterkind an, dass Sie unter Frage 4.2 als erstes genannt haben:

Geschwister-Nr. von Frage 4.2 |__| **Erkrankung**		**Nein**	**Ja**	**Wurde dies von einem Arzt diagnostiziert?**	**ich weiß nicht**
A	Hatte es eine Neurodermitis bzw. ein atopisches Ekzem?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
B	Hatte es Heuschnupfen?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
C	Hatten es Asthma?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
D	Hatte es eine Allergie?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88

7.7.4 Nun geht es um die Allergien, die möglicherweise das Geschwisterkind hatte, dass Sie unter Frage 4.2 als zweites genannt haben:

Geschwister-Nr. von Frage 4.2 |__| **Erkrankung**		**Nein**	**Ja**	**Wurde dies von einem Arzt diagnostiziert?**	**ich weiß nicht**
A	Hatte es eine Neurodermitis bzw. ein atopisches Ekzem?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
B	Hatte es Heuschnupfen?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
C	Hatten es Asthma?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
D	Hatte es eine Allergie?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88

7.7.5 Nun geht es um die Allergien, die möglicherweise das Geschwisterkind hatte, dass Sie unter Frage 4.2 als drittes genannt haben:					
Geschwister-Nr. von Frage 4.2 |__| **Erkrankung**		**Nein**	**Ja**	**Wurde dies von einem Arzt diagnostiziert?**	**ich weiß nicht**
A	Hatte es eine Neurodermitis bzw. ein atopisches Ekzem?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
B	Hatte es Heuschnupfen?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
C	Hatten es Asthma?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88
D	Hatte es eine Allergie?	☐2	☐1	☐1 Ja ☐2 Nein ☐88 ich weiß nicht	☐88

In dieser Papierversion werden lediglich 3 Geschwister bezüglich Allergien "abgefragt", im CATI gibt es diese Begrenzung nicht.

8 Fragen zu sozialen Kontakten

Jetzt möchte ich gerne wissen, von wem <KIONA> betreut wurde.

8.1 Wurde <KIONA> seit der Geburt bis zum STICHDATUM außer von Ihnen noch von anderen Personen betreut?
Ich lese Ihnen eine Liste mit Betreuungsmöglichkeiten für Kinder vor (Mehrfachnennungen möglich).

	Wurde <KIONA>...	Nein	Ja	Wie viele Kinder wurden gleichzeitig noch betreut?	Häufigkeit pro Woche	ich weiß nicht
A	zusätzlich über mindestens 3 Monate von einem Familienmitglied, wie z. B. der Großmutter betreut?	☐2	☐1	|__|__|		☐88
B	zusätzlich über mindestens 3 Monate von einer Tagesmutter betreut?	☐2	☐1	|__|__|	**Wie viele Stunden pro Woche?** |__|__| Stunden	☐88
C	in einer Kinderkrippe betreut?	☐2	☐1	|__|__|		☐88
D	in einem Kindergarten oder Kindertagesstätte betreut?	☐2	☐1			☐88

Neben Betreuungen gibt es noch weitere Möglichkeiten, bei denen Kinder in Kontakt mit anderen Kindern kommen. Die folgende Frage bezieht sich deshalb auf spezielle Angebote für Babys und Kleinkinder.

8.2 Haben Sie mit <KIONA> bis zum STICHDATUM spezielle Angebote für Babys oder Kleinkinder genutzt? Ich lese Ihnen eine Liste vor.

	Waren Sie mit <KIONA>....	Nein	Ja	ich weiß nicht
A	..bei der Babymassage?	☐$_2$	☐$_1$	☐$_{88}$
B	.. beim Babyschwimmen?	☐$_2$	☐$_1$	☐$_{88}$
C	...beim Prager-Eltern-Kind-Programm – kurz PEKiP?	☐$_2$	☐$_1$	☐$_{88}$
D	... in einer Krabbelgruppe?	☐$_2$	☐$_1$	☐$_{88}$
E	... beim Kleinkindturnen oder Ballett, etc. ?	☐$_2$	☐$_1$	☐$_{88}$
F	... beim Kleinkindschwimmen	☐$_2$	☐$_1$	☐$_{88}$
G	... bei musikalischer Früherziehung	☐$_2$	☐$_1$	☐$_{88}$
H	... bei einem anderen, nicht genannten Angebot? Bei welchem? _____			

8.3 Waren Sie mit <KIONA> regelmäßig seit der Geburt bis zum STICHDATUM auf einem Spielplatz?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

In den letzten 15 Jahren haben Kopfläuse bei Kindern stark zugenommen. Oft bringen Kinder Läuse aus der Schule oder dem Kindergarten mit nach Hause. Dabei ist es gut zu wissen, dass Kopfläuse nicht durch mangelnde Körperpflege hervorgerufen werden. Auch in frisch gewaschenem Haar fühlen sich Kopfläuse wohl.

8.4 Wurde <KIONA> bis zum STICHDATUM wegen Kopfläusen behandelt?

☐$_1$ Ja

→ **Haben Sie zur Behandlung spezielle Shampoos oder Tinkturen, wie z. B. Goldgeist®, Jacutin®, Infektopedicul® verwendet?**

☐$_1$ Ja

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

→ **Wurde dies von einem Arzt verschrieben?**

☐$_1$ Ja

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein

☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_{99}$ keine Angabe

9 Fragen zum Beruf

Das nächste Thema befasst sich mit Fragen zum Beruf und zu speziellen Tätigkeiten.

9.1 Welchen Beruf üben Sie zur Zeit aus?

	Wie lautet Ihre Berufsbezeichnung?	**Tätigkeit** **Bitte beschreiben Sie, welche Tätigkeiten Sie überwiegend ausüben:**
Inter-viewte/r	_____	_____ _____

9.2 Welchen Beruf übt Ihr Partner / Ihre Partnerin zur Zeit aus? *(aktueller Partner)*		
	Wie lautet die Berufsbezeichnung?	**Tätigkeit** **Bitte beschreiben Sie, welche Tätigkeiten er überwiegend ausübt:**
Partner In	_____	_____ _____

Die Fragen 9.3 – 9.17 nur stellen, wenn die leibliche Mutter oder der leibliche Vater interviewt werden. Mit „der Vater/die Mutter“ in der Fragestellung ist dasjenige Elternteil gemeint, das nicht interviewt wird! Wenn Sie mit der leiblichen Mutter sprechen setzen Sie in den Fragen „der Vater“ und umgekehrt.

9.3 Haben Sie jemals in einer kerntechnischen Anlagen, z. B. in einem Kernkraftwerk gearbeitet? Hierzu zählen auch kurzfristige Tätigkeiten im Rahmen von Auftragsarbeiten.

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

9.4 Hat der Vater / die Mutter jemals in einer kerntechnischen Anlage gearbeitet?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

→ wenn die Fragen **9.3 und 9.4 mit NEIN** beantwortet wurden – **weiter mit 10.1**!

Zunächst möchte ich Sie zu Ihrer Beschäftigung in kerntechnischen Anlagen befragen.

9.5 Als was haben Sie dort gearbeitet? Nennen Sie mir bitte die Berufs-bezeichnung.

als: _____

9.6 Bitte beschreiben Sie die Tätigkeiten, die Sie dort überwiegend ausgeübt haben.

_____

_____

9.7 Waren Sie im Kontrollbereich eines Kernkraftwerkes tätig?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

9.8 In welcher kerntechnischen Anlage waren Sie beschäftigt? Bitte nennen Sie mir den Namen.

_____

9.9 Wie lange waren Sie dort beschäftigt? Bitte geben Sie nur Beschäftigungszeiträume an, die einen Monat oder länger gedauert haben. *Es können mehrere Zeiträume angegeben werden.*

1. von |__|__|/|__|__|__|__| bis |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)
2. von |__|__|/|__|__|__|__| bis |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)
3. von |__|__|/|__|__|__|__| bis |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)

9.10* Wenn Sie während der Schwangerschaft dort beschäftigt waren, wurde Ihre Tätigkeit dosimetrisch überwacht?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

9.11 Gab es noch ein Kernkraftwerk in dem Sie beschäftigt waren?

☐$_1$ Ja ☐$_{88}$ ich weiß nicht

☐$_2$ Nein ☐$_{99}$ keine Angabe

In der Papierversion ist jeweils nur Raum für die Beschäftigung in einer kerntechnischen Anlage. Haben die Mutter oder der Vater noch in weiteren Anlagen gearbeitet, bitte die Rückseite verwenden.

Die nächsten Fragen beziehen auf die Beschäftigung des Vaters / der Mutter in einer kerntechnischen Anlage.

9.12 Als was hat der Vater / die Mutter dort gearbeitet? Nennen Sie mir bitte die Berufsbezeichnung.

als: _____

9.13 Bitte beschreiben Sie die Tätigkeiten, die er/sie dort überwiegend ausgeübt hat.

_____
_____

9.14 War er/sie im Kontrollbereich eines Kernkraftwerkes tätig?

☐1 Ja ☐88 ich weiß nicht

☐2 Nein ☐99 keine Angabe

9.15 In welcher kerntechnischen Anlage war der Vater / die Mutter beschäftigt? Bitte nennen Sie mir den Namen.

_____

9.16 Wie lange war er/sie dort beschäftigt? Bitte geben Sie nur Beschäftigungszeiträume an, die einen Monat oder länger gedauert haben. *Es können mehrere Zeiträume angegeben werden.*

1. von |__|__|/|__|__|__|__| bis |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)
2. von |__|__|/|__|__|__|__| bis |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)
3. von |__|__|/|__|__|__|__| bis |__|__|/|__|__|__|__| (mm/jjjj)

9.17 Gab es noch eine weitere kerntechnische Anlage in der der Vater / die Mutter beschäftigt war?

☐1 Ja ☐88 ich weiß nicht

☐2 Nein ☐99 keine Angabe

Die Frage 9.18 wird nur gestellt, wenn das Interview nicht mit den leiblichen Eltern geführt wird. Sonst weiter mit → 10.1!

9.18 Wissen Sie, ob die leiblichen Eltern jemals in einem Kernkraftwerk beschäftigt waren?

☐1 Ja ☐88 ich weiß nicht

☐2 Nein ☐99 keine Angabe

10 Allgemeine Fragen zum Sozialstatus

Ich habe jetzt noch einige allgemeine Fragen an Sie. Die ersten beiden Fragen betreffen sowohl Sie als auch Ihren Partner.

10.1 Bitte nennen Sie mir <u>Ihren</u> höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss:	**10.2 Bitte nennen Sie mir den höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss <u>Ihres Partners/Ihrer Partnerin:</u>** *Hier ist wieder der aktuelle Partner gemeint*
☐1 keinen Schulabschluss	☐1 keinen Schulabschluss
☐2 Hauptschul- oder Volksschulabschluss	☐2 Hauptschul- oder Volksschulabschluss
☐3 Mittlere Reife oder Polytechnische Oberschule (POS)	☐3 Mittlere Reife oder Polytechnische Oberschule (POS)
☐4 Fachhochschulreife	☐4 Fachhochschulreife
☐5 Abitur oder Erweiterte Oberschule (EOS)	☐5 Abitur oder Erweiterte Oberschule (EOS)
☐6 Sonstiges, bitte angeben: _____	☐6 Sonstiges, bitte angeben: _____
☐88 ich weiß nicht	☐88 ich weiß nicht
☐99 keine Angabe	☐99 keine Angabe

10.3 Haben <u>Sie</u> eine abgeschlossene Berufs- oder Hochschulausbildung? Wenn ja, welche?	**10.4 Hat <u>Ihr Partner/Ihre Partnerin</u> eine abgeschlossene Berufs- oder Hochschulausbildung? Wenn ja, welche?** *(aktueller Partner)*
☐ 1 keine Berufsausbildung	☐ 1 keine Berufsausbildung
☐ 2 abgeschlossene Lehre	☐ 2 abgeschlossene Lehre
☐ 3 Fachschule, Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie abgeschlossen	☐ 3 Fachschule, Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie abgeschlossen
☐ 4 Fachhochschulabschluss	☐ 4 Fachhochschulabschluss
☐ 5 Hochschulabschluss	☐ 5 Hochschulabschluss
☐ 6 Sonstiges, bitte angeben: _____	☐ 6 Sonstiges, bitte angeben: _____
☐ 88 ich weiß nicht	☐ 88 ich weiß nicht
☐ 99 keine Angabe	☐ 99 keine Angabe

10.5 Beträgt das monatliche Nettoeinkommen in Ihrem Haushalt monatlich mehr oder weniger als 3000 Euro?
☐ 1 weniger als 3000 Euro
☐ 2 mehr als 3000 Euro
☐ 88 ich weiß nicht
☐ 99 keine Angabe

Die folgende Frage 10.6 wird nur gestellt, wenn das Interview mit der leiblichen Mutter geführt wird. Sonst weiter mit → Frage 10.7!

10.6* Wie waren Sie in der Schwangerschaft mit <KIONA> krankenversichert?

- ☐ 1 pflichtversichert oder mitversichert in einer gesetzlichen Krankenkasse
- ☐ 2 pflichtversichert oder mitversichert mit zusätzlicher privater Absicherung
- ☐ 3 freiwillig versichert in einer gesetzlichen Krankenkasse
- ☐ 4 privat versichert (inkl. Beamte mit Beihilfe) bzw. mitversichert
- ☐ 88 ich weiß nicht
- ☐ 99 keine Angabe

10.7 Wie war <KIONA> vor dem STICHDATUM krankenversichert?

- ☐ 1 pflichtversichert oder mitversichert in einer gesetzlichen Krankenkasse
- ☐ 2 pflichtversichert oder mitversichert mit zusätzlicher privater Absicherung
- ☐ 3 freiwillig versichert in einer gesetzlichen Krankenkasse bzw. mitversichert
- ☐ 4 privat versichert (inkl. Beamte mit Beihilfe) bzw. mitversichert
- ☐ 88 ich weiß nicht
- ☐ 99 keine Angabe

11 Abschluss

11.1 Zum Abschluss dieses Interviews möchten wir Sie noch bitten, dass Sie uns Kopien der folgenden Unterlagen zusenden. Ist das möglich?

	Unterlagen	Ja	Nein	nicht gefragt
A	Impfbuch	☐ 1	☐ 2	☐ 3
B	Kinder-Untersuchungsheft	☐ 1	☐ 2	☐ 3
C	Mutterpass	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Nach Auswertung der Unterlagen werden wir Ihnen diese Kopien zurücksenden.

11.2 Auch würden wir gerne mit dem Hausarzt von <KIONA> Kontakt aufnehmen, um Auskunft zu medizinischen Fragen zu erhalten. Sind Sie damit einverstanden?

☐1 Ja

→ Nennen Sie uns bitte Name und Praxis-Adresse des Arztes:

Nachname: _____ Vorname: _____

Straße und Hausnummer: _____|__|__|__|

PLZ und Ort: |__|__|__|__|__| _____

☐2 Nein

☐3 nicht gefragt

Uhrzeit am Ende des Interviews: **|__|__|:|__|__| Uhr (hh:mm)**

VIELEN DANK für Ihre Unterstützung!

Selbstverständlich werden alle Informationen, die wir erhalten, streng vertraulich behandelt!

Allgemeine Bemerkungen zum Interview:

_____

_____

_____

_____

_____

F Befragungsunterlagen

Anschreiben Fallfamilien 1 und 2

Anschreiben Kontrollfamilien

Rückantwortbogen

Informationsflyer

Erinnerungspostkarte

Zweitanschreiben

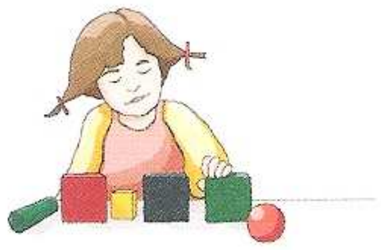
Kontaktprotokoll

F1

Anschreiben an Fallfamilien – Version 1

Familie
Mustermann
Musterweg

99999 Musterhausen



Epidemiologische Studie
zu Krebs im Kindesalter

99.99.2005

Sehr geehrte Familie Mustermann,

immer noch sind viele Faktoren, die Krebserkrankungen bei Kindern verursachen können, unerforscht. In einer wissenschaftlichen Studie der Universität Mainz soll untersucht werden, inwieweit Umwelt- und Lebensbedingungen auf die Entstehung von Krebserkrankungen bei Kindern einen Einfluss haben.
Wir, das Deutsche Kinderkrebsregister, haben von Ihnen seinerzeit die Erlaubnis erhalten, krankheitsrelevante Daten zu speichern. Wir bitten Sie nun um Ihre Mitarbeit bei einer Befragung von Familien, deren Kinder in den letzten Jahren (1993-2003) an einer Leukämie, einem Lymphom oder einem Hirntumor erkrankt sind.

Für unsere Studie bitten wir Sie, die beiliegende Rückantwort auszufüllen. Außerdem möchten wir mit Ihnen ein telefonisches Interview (ca. 30 Minuten) führen, in dem wir Ihnen weitere Fragen stellen möchten.

Damit die Ergebnisse der Befragung aussagekräftig sind, ist es wichtig, Informationen von möglichst vielen Familien zu erhalten. Auch wenn die Diagnose bei Ihrem Kind schon einige Jahre zurückliegen sollte, Ihr Kind vielleicht gar nicht geheilt werden konnte oder gar verstorben ist, bitten wir Sie sehr, an der Studie teilzunehmen.

Selbstverständlich unterliegen unsere geschulten Interviewer, sowie die gesamte Arbeitsgruppe den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen und der ärztlichen Schweigepflicht. Weitere Erläuterungen und Informationen dazu finden Sie in der beigefügten Anlage.

Bitte unterstützen Sie unser Vorhaben, indem Sie sich zur Teilnahme bereit erklären und den ausgefüllten Rückantwortbogen in dem beiliegenden Freiumschlag an das Deutsche Kinderkrebsregister in Mainz zurücksenden.
Für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.
Sie können uns jederzeit unter folgender Telefonnummer erreichen: 06131/17-3109 (Dr. Renate Schulze-Rath).

Für Ihre Bereitschaft zur Mitarbeit danken wir Ihnen herzlich und verbleiben mit freundlichen Grüßen,

Institut für
Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und
Informatik
der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

55101 Mainz

Tel.: 06131/17-3109
Fax: 06131/17-2968
email:
kinderkrebsregister@imbei.
uni-mainz.de
www.kinderkrebsregister.de

R. Schulze-Rath

Dr. Renate Schulze-Rath
(Studienärztin)

Peter Kaatsch

Dr. Peter Kaatsch
(Projektleiter)

Anlagen

F2

Anschreiben an Fallfamilien – Version 2

Familie
Mustermann
Musterweg

99999 Musterhausen

Epidemiologische Studie
zu Krebs im Kindesalter

99.99.2005

Sehr geehrte Familie Mustermann,

dank Ihrer Teilnahme an einer Befragung vor einigen Jahren konnten einige Faktoren bestimmt werden, die möglicherweise zum Entstehen einer kindlichen Krebserkrankung beitragen. Leider sind jedoch immer noch viele Faktoren, die Krebserkrankungen bei Kindern verursachen können, unerforscht. Daher soll in einer wissenschaftlichen Studie untersucht werden, inwieweit Umwelt- und Lebensbedingungen auf die Entstehung von Krebserkrankungen bei Kindern einen Einfluss haben. Wir, das Deutsche Kinderkrebsregister, haben von Ihnen seinerzeit die Erlaubnis erhalten, krankheitsrelevante Daten zu speichern.
Wir bitten Sie erneut um Ihre Mitarbeit bei einer Befragung von Familien, deren Kinder in den letzten Jahren (1993-2003) an einer Leukämie, einem Lymphom oder einem Hirntumor erkrankt sind.

Institut für
Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und
Informatik
der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

55101 Mainz

Tel.: 06131/17-3109
Fax: 06131/17-2968
email:
kinderkrebsregister@imbei.
uni-mainz.de
www.kinderkrebsregister.de

Für unsere Studie bitten wir Sie, die beiliegende Rückantwort auszufüllen. Außerdem möchten wir mit Ihnen ein telefonisches Interview (ca. 30 Minuten) führen, in dem wir Ihnen weitere Fragen stellen möchten.

Damit die Ergebnisse der Befragung aussagekräftig sind, ist es wichtig, Informationen von möglichst vielen Familien zu erhalten. Auch wenn die Diagnose bei Ihrem Kind schon einige Jahre zurückliegen sollte, Ihr Kind vielleicht gar nicht geheilt werden konnte oder gar gestorben ist, bitten wir Sie sehr, an der Studie teilzunehmen.

Selbstverständlich unterliegen unsere geschulten Interviewer sowie die gesamte Arbeitsgruppe den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen und der ärztlichen Schweigepflicht. Weitere Erläuterungen und Informationen dazu finden Sie in der beigefügten Anlage.
Bitte unterstützen Sie unser Vorhaben, indem Sie sich zur Teilnahme bereit erklären und den ausgefüllten Rückantwortbogen in dem beiliegenden frankierten Umschlag an das Deutsche Kinderkrebsregister in Mainz zurücksenden. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Sie können uns jederzeit unter folgender Telefonnummer erreichen: 06131/17-3109 (Dr. Renate Schulze-Rath).

Für Ihre Bereitschaft zur Mitarbeit danken wir Ihnen herzlich und verbleiben mit freundlichen Grüßen,

R. Schulze-Rath

Dr. Renate Schulze-Rath
(Studienärztin)

Peter Kaatsch

Dr. Peter Kaatsch
(Projektleiter)

Anlagen

Deutsches
Kinderkrebsregister

Anschreiben an Kontrollfamilien – Version 1 (verwendet bis Februar 2005)

K

Epidemiologische Studie
zu Krebs im Kindesalter

Familie
Mustermann
Musterweg 33

99999 Musterstadt

99.99.2004

Sehr geehrte Familie Mustermann,

immer noch sind die genauen Gründe, die Krebserkrankungen bei Kindern verursachen können, unbekannt. Um einige Ursachen zu erforschen, sollen in einer wissenschaftlichen Studie der Universität Mainz zufällig ausgewählte Familien mit Kindern, die nicht an Krebs erkrankt sind, zu ihren Lebensgewohnheiten und beruflichen Tätigkeiten befragt werden.

Sie wurden mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes völlig zufällig ausgewählt, an dieser wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Wir möchten Sie daher bitten, beiliegende Rückantwort an uns zurückzusenden. Außerdem würden wir gerne mit Ihnen ein telefonisches Interview (ca. 30 Minuten) führen, in dem wir Ihnen weitere Fragen stellen möchten.

Institut für
Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und
Informatik
der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

55101 Mainz

Tel.: 06131/17-3109
Fax: 06131/17-2968
email:
kinderkrebsregister@imbei.
uni-mainz.de
www.kinderkrebsregister.de

Selbstverständlich ist die Teilnahme an der Studie freiwillig. Allerdings ist es für die Erforschung von Krebserkrankungen bei Kindern sehr wichtig, möglichst von allen angeschriebenen Familien Informationen zu erhalten. Bitte tragen auch Sie durch Ihre Mitarbeit dazu bei!

Selbstverständlich unterliegen unsere geschulten Interviewer sowie die gesamte Arbeitsgruppe den gesetzlichen Datenschutz-bestimmungen und der ärztlichen Schweigepflicht. Weitere Erläuterungen und Informationen dazu finden Sie in der beigefügten Anlage. Bitte senden Sie in jedem Fall die ausgefüllte Rückantwort in dem vorbereiteten Freiumschlag an uns zurück.

Für Ihre Bereitschaft zur Mitarbeit danken wir Ihnen herzlich! Für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Sie können uns jederzeit unter folgender Telefonnummer erreichen: 06131/17-3109 (Dr. Renate Schulze-Rath).

Mit freundlichen Grüßen

R. Schulze-Rath

Dr. Renate Schulze-Rath
(Studienärztin)

Peter Kaatsch

Dr. Peter Kaatsch
(Projektleiter)

Anlagen

K

Anschreiben an Kontrollfamilien – Version 2 (verwendet ab Februar 2005)

Familie
Mustermann
Musterweg 33

99999 Musterstadt

Epidemiologische Studie
zu Krebs im Kindesalter

Wir benötigen Ihre Hilfe zur Erforschung von Krebserkrankungen bei Kindern!

99.99.2005

Institut für
Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und
Informatik
der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

55101 Mainz

Tel.: 06131/17-3109
Fax: 06131/17-2968
email:
kinderkrebsregister@imbei.
uni-mainz.de
www.kinderkrebsregister.de

Sehr geehrte Familie Mustermann,

leider weiß man bisher nicht, warum Krebserkrankungen bei Kindern entstehen und wie man diese verhindern kann. Um Ursachen zu erforschen, sollen in einer wissenschaftlichen Studie der Universität Mainz zufällig ausgewählte Familien mit Kindern, die nicht an Krebs erkrankt sind, zu ihren Lebensgewohnheiten und beruflichen Tätigkeiten befragt werden. Diese Daten wollen wir dann mit denen von Familien vergleichen, in denen ein Kind an Krebs erkrankt ist.

Sie wurden mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes völlig zufällig ausgewählt, an dieser wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Wir möchten Sie daher bitten, beiliegende Rückantwort an uns zurückzusenden. Außerdem würden wir gerne mit Ihnen ein telefonisches Interview (ca. 30 Minuten) führen, in dem wir Ihnen weitere Fragen stellen möchten.

Die Teilnahme an der Studie ist natürlich freiwillig. Allerdings ist es für das Gelingen dieser Studie sehr wichtig, möglichst von allen angeschriebenen Familien Informationen zu erhalten. Bitte tragen auch Sie durch Ihre Mitarbeit dazu bei!

Selbstverständlich unterliegen unsere geschulten Interviewer sowie die gesamte Arbeitsgruppe den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen und der ärztlichen Schweigepflicht. Weitere Erläuterungen und Informationen dazu finden Sie in der beigefügten Anlage. Bitte senden Sie in jedem Fall die ausgefüllte Rückantwort in dem vorbereiteten Freiumschlag an uns zurück.

Für Ihre Bereitschaft zur Mitarbeit danken wir Ihnen herzlich! Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Sie können uns jederzeit unter folgender Telefonnummer erreichen: 06131/17-3109 (Dr. Renate Schulze-Rath).

Mit freundlichen Grüßen

R. Schulze-Rath

Dr. Renate Schulze-Rath
(Studienärztin)

Peter Kaatsch

Dr. Peter Kaatsch
(Projektleiter)

Anlagen

Deutsches Kinderkrebsregister

Deutsches
Kinderkrebsregister

RÜCKANTWORT

Elternbefragung zu Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter

Wir haben im Folgenden einige wenige Fragen zu Ihnen und Ihrem Kind.
Wir möchten Sie bitten, diese zu beantworten und in dem beigefügten Briefumschlag an uns zurückzusenden.
Auch, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, bitten wir Sie, die Fragen zu beantworten!
Die Auswertung Ihrer Angaben erfolgt ohne Namensbezug. Die Teilnahmeerklärung auf der nächsten Seite wird vor der Auswertung abgetrennt und gesondert aufbewahrt.

1. Allgemeine Angaben zu Ihrem Kind <kind_nam>:

Geburtsdatum: |__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich

Geburtsort: |__|__|__|__|__| _____ _____ _____
Postleitzahl Ort Land (falls im Ausland geboren) Nationalität

Geburtsdaten der leiblichen Eltern:

Mutter: |__|__|.|__|__|.|__|__|__|__| Vater:|__|__|.|__|__|.|__|__|__|__|

2. Hat Ihr Kind leibliche Geschwister?

☐ Nein ☐ Ja → Geschwisterzahl:|__|__|

3. Wie war das Geburtsgewicht Ihres Kindes? Gramm: |__|__|__|__|

4. Wie wird/wurde Ihr Kind betreut? (Mehrfachnennungen möglich)

☐ überwiegend von Ihnen (Vater und/oder Mutter)
☐ von einem Familienmitglied (z. B. Oma) ☐ von einer Tagesmutter
☐ in einer Kinderkrippe ☐ im Kindergarten

5. Wie wohnen Sie mit Ihrer Familie?

☐ im Einfamilienhaus
☐ im Reihenhaus/Doppelhaushälfte/2-Familienhaus
☐ im Mehrfamilienhaus → Anzahl der Wohnräume: |__|__|
(ohne Küche, Bad, Flur und Diele)
Anzahl der Wohnungen im Haus: |__|__|

6. Sind Sie zur Zeit berufstätig?

☐ Nein ☐ Ja → Wer? ☐ Vater ☐ Mutter ☐ beide

«STUDID»

Herzlichen Dank für Ihre Angaben!

Leitung: Dr. Peter Kaatsch
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)

Postanschrift:
Kinderkrebsregister am IMBEI
55101 Mainz

Telefon: 06131 / 17-3252
Telefax: 06131 / 17-4462
E-Mail: kinderkrebsregister@imbei.uni-mainz.de
www.kinderkrebsregister.de

Deutsches
Kinderkrebsregister

Bereitschaft zur Teilnahme an der Elternbefragungsstudie
(bitte auch bei Nicht-Teilnahme im beigefügten Briefumschlag zurücksenden)

«STUDID»

Familie Mustermann
Musterweg
99999 Musterstadt

TEILNAHMEERKLÄRUNG

Wir sind über die Ziele und Vorgehensweise der Studie durch Ihr Anschreiben informiert worden. Wir erteilen hiermit unsere Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Uns ist bekannt, dass die Teilnahme völlig freiwillig ist und die Einwilligung jederzeit widerrufen werden kann. Wir wurden darüber aufgeklärt, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten nur in Form von Statistiken zusammengefasst werden, die keine Rückschlüsse auf Einzelpersonen zulassen.

☐ **Wir möchten uns an der Studie zur Erforschung der Ursachen von Krebs bei Kindern beteiligen.**

Wir sind telefonisch am besten zu erreichen:

☐ montags
☐ dienstags
☐ mittwochs
☐ donnerstags
☐ freitags
☐ samstags

☐ vormittags
☐ mittags
☐ nachmittags
☐ abends

Wir sind voraussichtlich nicht zu erreichen (z. B. verreist, etc): _____

Telefonnummer(n): 1. (_____) _____
2. (_____) _____

☐ **Wir möchten uns nicht an der Studie beteiligen.**

Eine Begründung wäre schön:

_____

_____

_____

Datum: _____ Unterschrift: _____

Leitung: Dr. Peter Kaatsch
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)

Postanschrift:
Kinderkrebsregister am IMBEI
55101 Mainz

Telefon: 06131 / 17-3252
Telefax: 06131 / 17-4462
E-Mail: kinderkrebsregister@imbei.uni-mainz.de
www.kinderkrebsregister.de

Ihre Teilnahme trägt mit zur Erforschung von Krebserkrankungen im Kindesalter bei.

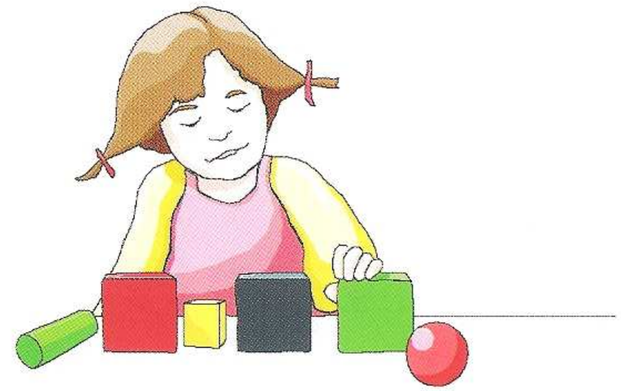
- **Ihre Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig.**
- **Die Einwilligung zur Teilnahme kann jederzeit von Ihnen widerrufen werden.**
- **Selbstverständlich entstehen Ihnen keine Nachteile, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten.**

Deutsches Kinderkrebsregister

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gern unter der Telefonnummer ☎: 06131 / 17-3109 oder per E-Mail ✉: kinderkrebsregister@imbei.uni-mainz.de zur Verfügung!

Deutsches Kinderkrebsregister

Elternbefragung zu Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter



JOHANNES GUTENBERG UNIVERSITÄT MAINZ

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (IMBEI)

Worum handelt es sich bei dieser Studie?

Leider erkranken noch immer viele Kinder an Krebs. Bis heute konnten noch keine genauen Ursachen für die Entstehung der Krebserkrankungen gefunden werden. In dieser Studie soll untersucht werden, ob bestimmte Umwelt- oder Lebensbedingungen einen Einfluss auf die Entstehung einer Krebserkrankung haben.

Warum wir?

An dieser Befragung nehmen zwei Personengruppen teil: eine Gruppe von Familien mit an Krebs erkrankten Kindern und dazu als Vergleich eine Gruppe von Familien mit nicht an Krebs erkrankten Kindern.
Die Adressen der Familien nicht erkrankter Kinder werden völlig zufällig über die Einwohnermeldeämter gewonnen. Damit soll vermieden werden, dass nur eine bestimmte Gruppe von Familien für die Befragung ausgewählt wird.

Wieder bloß eine Meinungsumfrage?

Nein, wir führen eine wissenschaftliche Studie durch, die von der öffentlichen Hand finanziert wird. Die Ergebnisse sollen Aufschluss über die Vermeidung von Krebserkrankungen bei Kindern geben.

Wie haben Sie unsere Adresse bekommen?

Bei Familien mit nicht an Krebs erkrankten Kindern haben wir die Adresse bei einer Stichprobenziehung vom Einwohnermeldeamt bekommen. Dieses Verfahren ist im Rahmen wissenschaftlicher Forschungsprojekte zulässig und allgemein üblich. Ihre Daten unterliegen bei uns der ärztlichen Schweigepflicht und werden streng vertraulich behandelt. Die Ergebnisse der Befragung werden nach Abschluss der Studie so veröffentlicht, dass ein Rückschluss auf einzelne Familien keinesfalls möglich ist.

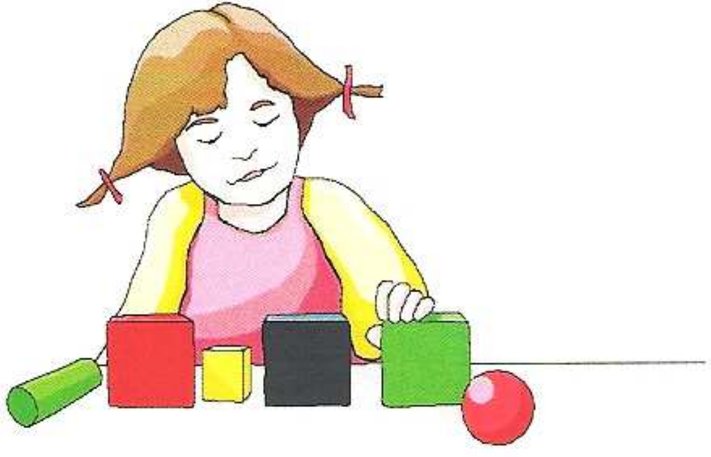
Wie kann unsere Mitarbeit aussehen?

Wir möchten Sie bitten, sich für ein etwa 30-minütiges Interview am Telefon Zeit zu nehmen. Sobald wir Ihre Rückantwort und die ausgefüllte Einwilligungserklärung erhalten haben, wird sich einer unserer geschulten Interviewer oder Interviewerinnen mit Ihnen in Verbindung setzen und einen Termin für das telefonische Interview vereinbaren. Wir richten uns hierbei gerne nach Ihren Wünschen.

Was geschieht mit unseren Angaben?

Ihre Angaben helfen uns, Ursachen für die Krebsentstehung bei Kindern zu erforschen. Sie können sicher sein, dass Ihre Angaben streng vertraulich behandelt werden. Ihr Name und Ihre Adresse werden getrennt von den Befragungsdaten aufbewahrt und nicht mehr zusammengeführt. Die Person, die Ihre Rückantwort und Antworten des telefonischen Interviews auswertet, weiß also nicht, von wem die Antworten gegeben wurden. Die Adresse dient lediglich dazu, Sie später bei möglichen Rückfragen noch einmal ansprechen zu können.
Die Ergebnisse der Untersuchungen werden ebenfalls vertraulich behandelt und nur in Form von zusammenfassenden Statistiken dargestellt. Diese Statistiken lassen keinerlei Rückschlüsse auf Einzelpersonen und Familien zu.
Eine Weitergabe der Daten an Dritte erfolgt nicht. Die Vorschriften des Datenschutzes werden strikt eingehalten.

Deutsches Kinderkrebsregister



Elternbefragung zu Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter

Wir haben Sie kürzlich angeschrieben mit der Bitte an unserer Studie teilzunehmen. Wir würden uns freuen, wenn wir Ihr Interesse geweckt haben!

Falls Sie noch keine Gelegenheit hatten, den Rückantwortbogen auszufüllen, möchten wir Sie hiermit bitten, dies noch zu tun.

Wenn Sie noch Fragen zum Ausfüllen der Rückantwort bzw. zu unserer Studie haben, dann können Sie uns gerne anrufen!
(Dr. Renate Schulze-Rath, Tel: 06131 / 17-3109)

Wenn Sie erneut Unterlagen benötigen, dann senden Sie uns bitte diese Postkarte mit den entsprechenden Angaben auf der Rückseite zu.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Absender:

_____

_____

_____

Gebühr
bezahlt
Empfänger

☐ **Bitte senden Sie mir nochmals die Unterlagen zu!**

Rückantwort

Deutsches Kinderkrebsregister am
Institut für Med. Biometrie,
Epidemiologie und Informatik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
z. Hd. Dr. Renate Schulze-Rath

55101 Mainz

Zweitanschreiben an Fall- und Kontrollfamilien

Familie
Mustermann
Musterweg

99999 Musterstadt

Epidemiologische Studie
zu Krebs im Kindesalter

99.99.2005

Sehr geehrte Familie Mustermann,

vor einigen Wochen erhielten Sie von uns einen Brief, in dem wir Sie gebeten haben, an unserer Studie zur Ursachenforschung von Krebserkrankungen bei Kindern teilzunehmen.

Da wir bislang keine Antwort von Ihnen erhalten haben, erlauben wir uns, Sie mit diesem Schreiben nochmals ganz herzlich zu bitten, die beiliegende Rückantwort auszufüllen und möglichst in den nächsten Tagen an uns zurückzusenden.

Sie mögen vielleicht denken, dass es doch nicht ausgerechnet auf Ihre Teilnahme ankommt. Das Ergebnis der Befragung ist jedoch nur dann verwertbar, wenn wir möglichst von allen angeschriebenen Eltern eine Antwort bekommen. Es kommt durchaus auf jede einzelne Antwort an!

Institut für
Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und
Informatik
der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

55101 Mainz

Tel.: 06131/17-3109
Fax: 06131/17-2968
email:
kinderkrebsregister@imbei.
uni-mainz.de
www.kinderkrebsregister.de

Wir möchten Ihnen an dieser Stelle nochmals versichern, dass wir Ihre Angaben streng vertraulich behandeln, und dass die Auswertung ohne Namensbezug erfolgt.

Wenn Sie noch weitere Fragen haben oder Hilfe beim Ausfüllen des Rückantwortbogens benötigen, zögern Sie bitte nicht, Kontakt mit uns aufzunehmen 06131/17-3109 (Dr. Renate Schulze-Rath).

Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen herzlich!

Mit freundlichen Grüßen

R. Schulze-Rath

Peter Kaatsch

Dr. Renate Schulze-Rath
(Studienärztin)

Dr. Peter Kaatsch
(Projektleiter)

PS: Bitte unterstützen Sie unser Vorhaben, indem Sie sich zur Teilnahme bereit erklären!

Anlagen

Deutsches Kinderkrebsregister

Kontaktprotokoll

Befr_ID: «Befragungs_ID»

InterviewerIn:«Interviewer-Kürzel»

ID-Nr	**: «Stud_ID»**
Eltern	: Mustermann
Name des Kindes	**: Kiona**
Geburtsdatum des Kindes	: 99.99.9999
Straße u. Hausnr.	: Musterweg
PLZ u. Ort	: 99999 Musterstadt
STICHDATUM	**: 99.99.9999**
Verstorben	: (0=keine Info; 1=nein; 2=ja)
Telefonnummer (zu Hause)	:
Telefonnummer (z. B. Büro)	:

angeschrieben am:	Rücklauf-Datum	Teilnahme?	Anmerkung:
1.		(1=ja)	«Erreichbarkeit»
2.			
3.			

Bitte das Interview bis zum durchführen!

Ver-such	Datum	Wochentag	Uhrzeit	Anschluss ja/nein	erreicht ja/nein	AB besprochen ja/nein	Interview ja/nein
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							

Datensatz-Nr: |__|__|

Daten gesichert?

☐ im Laptop

☐ auf dem Memory-Stick

G Veröffentlichung des Studiendesigns

Krebs bei Kindern in der Umgebung von Kernkraftwerken: Bericht zu einer laufenden epidemiologischen Studie

Renate Schulze-Rath, Peter Kaatsch, Sven Schmiedel, Claudia Spix, Maria Blettner

Deutsches Kinderkrebsregister, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universität Mainz

Korrespondenzautor: Dr. Peter Kaatsch; Deutsches Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), 55101 Mainz; E-Mail: *kaatsch@imbei.uni-mainz.de*

DOI: *http://dx.doi.org/10.1065/ufp2005.12.001*

Zusammenfassung. Bis heute konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob die Emission von ionisierender Strahlung aus Kernkraftwerken im Routinebetrieb einen Risikofaktor für die Entstehung von Krebserkrankungen bei Kindern darstellt. Im folgenden Artikel soll das Studiendesign einer Fall-Kontrollstudie vorgestellt werden, die seit Herbst 2003 vom Deutschen Kinderkrebsregister durchgeführt wird. Die Hauptfrage der Studie lautet: "Wohnen Familien mit unter 5-jährigen Kindern, bei denen eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde, häufiger in der Nähe von Kernkraftwerken als Familien mit nicht an Krebs erkrankten Kindern?" Im ersten Teil der Studie wird individuell der Abstand der Wohnung der Familie des an Krebs erkrankten Kindes zum Kernkraftwerk ermittelt und mit dem Abstand der Wohnung von zufällig ausgewählten Kontrollfamilien verglichen. Im zweiten Teil wird durch ein standardisiertes telefonisches Interview untersucht, ob potenzielle Confounder die im ersten Teil untersuchte Beziehung beeinflussen. Ergebnisse werden für Ende 2006 erwartet.

Schlagwörter: Fall-Kontrollstudie; ionisierende Strahlung; Kernkraftwerke; Kinderkrebsregister; Krebs

Abstract

Childhood cancer in the surroundings of German nuclear power plants: Report of an ongoing epidemiological study

Epidemiological studies could not show an association between ionising radiation of nuclear power stations in routine operation and the incidence of childhood cancer, yet. The following report presents a case control study conducted by the German Childhood Cancer Registry since autumn 2003. All children in the study region, who were diagnosed with cancer between 1980 and 2003 at an age below five are included. In the first part of the study we investigate whether children with cancer (cases) lived closer to the respective nuclear power stations compared to random children without cancer (controls). In the second part, for a subgroup of cases and controls we conduct computer assisted telephone interviews regarding confounders possibly associated with the exposure of ionising radiation and childhood cancer. Results are expected by the end of 2006.

Keywords: Cancer registry; case control study; childhood cancer; ionising radiation; nuclear power plants

1 Einleitung

In den industrialisierten Ländern sind die häufigsten Krebserkrankungen bei Kindern Leukämien, Lymphome, Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS-Tumoren), Neuroblastome und Nephroblastome (Kaatsch 2005). Trotz zahlreicher epidemiologischer Studien ist bis heute die Ätiologie der Krebserkrankungen bei Kindern weitgehend unbekannt. Ein Risikofaktor für Leukämien im Kindesalter ist die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Seit vielen Jahren wird kontrovers diskutiert, ob die Emissionen ionisierender Strahlen aus kerntechnischen Anlagen im Routinebetrieb das Leukämierisiko erhöhen.

1987 und 1989 berichteten britische Studien von einem signifikant gehäuften Auftreten kindlicher Leukämien im 10-Meilen-Umkreis um kerntechnische Anlagen in England und Wales (Forman et al. 1987, Cook-Mozaffari et al. 1989). Dies war Anlass, am Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) eine Studie mit einem analogen Design durchzuführen. Es handelte sich um eine ökologische Studie, bei der Erkrankungsraten in der 15-km-Umgebung von Kernkraftwerken denen aus definierten Vergleichsregionen gegenübergestellt wurden. Für den Studienzeitraum 1980 bis 1990 wurde hierbei kein erhöhtes Auftreten von Krebserkrankungen bei unter 15-jährigen Kindern im 15-km-Umkreis westdeutscher kerntechnischer Anlagen beobachtet (Michaelis et al. 1992). Neben der Beantwortung der durch die britischen Studien vorgegebenen Hauptfragestellung wurden viele explorative Analysen durchgeführt. Hierbei handelte es sich um die extensive Deskription des vorliegenden Datenmaterials (z.B. nach Alter der Kinder, Alter der kerntechnischen Anlagen, verschie-

© ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg

denen Wohnortabständen zur Anlage oder nach unterschiedlichen Diagnosengruppierungen). Dass bei einer solchen Vielzahl von Auswertungen auch zufällig signifikante Ergebnisse produziert werden, ist zu erwarten. Daher haben die aus solchen explorativen Datenanalysen resultierenden Ergebnisse im Vergleich zu der konfirmatorischen Beantwortung der auf vorher definierten Hypothesen basierenden Hauptfragestellung einen erheblich niedrigeren Stellenwert. Diese explorativen Analysen zeigten Auffälligkeiten in einzelnen Untergruppen, zum Beispiel eine statistisch auffällig erhöhte Erkrankungsrate für Leukämien bei Kindern unter 5 Jahren in der 5-km-Umgebungsregion.

Da diese Ergebnisse sehr kontrovers diskutiert wurden, wurde 1995 eine zweite Studie mit gleichem Design und mit Daten aus dem an die erste Studie anschließenden Zeitraum (1991-1995) initiiert, die erneut vom DKKR durchgeführt wurde. In der Zwischenzeit war auch eine statistisch auffällige Häufung von Leukämien im Kindesalter in der Umgebung des Kernkraftwerkes Krümmel aufgetreten, die in den folgenden Jahren intensiv untersucht wurde (Brüske-Hohlfeld et al. 2001, Hoffmann et al. 2003, Wichmann und Greiser 2004). Es wurde in der Studie am DKKR wiederum kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kindlichen Krebserkrankungen und dem Wohnen im 15-km-Umkreis von kerntechnischen Anlagen gefunden. Auch konnten die explorativ auffälligen Beobachtungen der ersten Studie nicht bestätigt werden, sodass diese ehemals Zufallsergebnis der ersten Studie zu bewerten sind (Kaatsch et al. 1998, Michaelis et al. 1999). In diese zweite Studie wurde zusätzlich eine Fall-Kontrollstudie eingebettet, die weitere mögliche Risikofaktoren als Ursache für Krebserkrankungen bei Kindern untersuchte.

Auch nach Veröffentlichung der Ergebnisse dieser zweiten Studie ist die Diskussion über einen möglichen Zusammenhang zwischen Auftreten von Krebserkrankungen bei Kindern in der Nähe von kerntechnischen Anlagen im Normalbetrieb nicht abgebrochen. Dies mündete in eine vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) neu initiierten Studie, die am DKKR durchgeführt wird. Im Folgenden sollen Methodik, Stärken und Limitationen der Studie vorgestellt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienplanung

Die aktuelle Studie "Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs und Fehlbildungen in der Umgebung von Kernkraftwerken" (KiKK-Studie) besteht aus drei Teilen.

- Teil 1: Fall-Kontrollstudie zu Krebs im Kindesalter ohne Befragung
- Teil 2: Fall-Kontrollstudie zu Krebs im Kindesalter mit Befragung
- Teil 3: Machbarkeitsstudie für eine mögliche Fall-Kontrollstudie zu angeborenen Fehlbildungen.

Der dritte, bereits abgeschlossene Teil wurde von einer Arbeitsgruppe aus der Kinderklinik der Johannes-Gutenberg Universität Mainz separat durchgeführt und wird hier nicht beschrieben.

Zur Begleitung der Studie benannte das BfS ein Expertengremium, von dem die Eckpunkte für das Forschungsprojekt festgelegt wurden: das Studiendesign, die einzubeziehenden Leistungsreaktoren, die Studienregion und die Festlegung auf Haupt- und Subgruppenanalysen. Statt des ökologischen Ansatzes wird eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt, in der in Teil 1 für eine individuelle Expositionsabschätzung als Surrogat der individuelle Abstand des Wohnhauses der jeweiligen Familie zum nächstgelegenen Kernkraftwerk bestimmt wird. Eingeschlossen werden nur Kinder unter 5 Jahren bei Diagnosestellung.

Parallel dazu werden in Teil 2 der Studie durch ein standardisiertes telefonisches Interview potenzielle Störgrößen (Confounder) erfasst, von denen derzeit vermutet wird, dass sie einen Einfluss auf die Entstehung von Krebserkrankungen bei Kindern haben könnten. Falls die Verteilung dieser Faktoren auch von dem Abstand zum Kernkraftwerk abhängt, könnten sie die in Teil 1 beobachtete Beziehung zwischen Abstand zum Kernkraftwerk und Krebsrisiko beeinflussen.

2.2 Studienregion

Die Studienregion besteht aus 41 Landkreisen und kreisfreien Städten in der Umgebung von 15 Standorten mit Leistungsreaktoren. Da Bevölkerungsdaten, die als Basis für die Kontrollziehung erforderlich sind, in Deutschland nur auf der Basis administrativer Einheiten (Gemeinden, Landkreise), jedoch nicht auf der Basis räumlicher Koordinaten verfügbar sind, musste die Festlegung der Studienregion auf dieser Basis erfolgen. Das Expertengremium entschloss sich aus pragmatischen Gründen, Landkreise für die Definition heranzuziehen. Die Standorte wurden vor allem unter den Gesichtspunkten Laufzeit und Leistung ausgewählt: sehr kurz genutzte (zum Beispiel Kernkraftwerk Mülheim-Kärlich) oder Forschungsreaktoren (zum Beispiel in Jülich) sind nicht Teil der Untersuchung. Anlagen der ehemaligen DDR sind nicht in der Studie, da das DKKR erst seit 1991 Daten aus Ostdeutschland erfasst.

Für jeden Standort wurden zunächst drei Umgebungslandkreise festgelegt: der Landkreis, in dem sich der Leistungs-

reaktor befindet, der unmittelbare Nachbarlandkreis und der nächstgelegene östliche Landkreis (wegen der in Deutschland vorherrschenden Westwinde). Um alle in den alten Studien berücksichtigten Gemeinden im 5-km-Abstand zu den Kernkraftwerken zu berücksichtigen, wurden einige weitere Landkreise mit in die Studie aufgenommen (**Abb. 1**).

2.3 Studienzeitraum und Studienpopulation

In Teil 1 der Studie werden alle Kinder eingeschlossen, die zwischen dem 1.1. 1980 bis einschließlich 31.12.2003 erstmalig an Krebs erkrankten und an das DKKR gemeldet wurden. Für einige Regionen gelten entsprechend der Laufzeiten der Reaktoren kürzere Einschlusszeiten (**Abb. 2**). Zum Zeitpunkt der Diagnose müssen die Kinder außerdem den Hauptwohnsitz in einem der ausgewählten Studienlandkreise gehabt haben und durften das 5. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Die verwendete Diagnoseklassifikation basiert auf der *International Classification of Childhood Cancer* (Kramarova und Stiller 1996).

Für jedem Fall wurden drei Kontrollkinder entsprechend Geburtsmonat, Geschlecht und Kernkraftwerksregion des Fallkindes zufällig ausgewählt. Die Kontrollkinder werden zufällig aus Einwohnermeldeamtsdaten gezogen. Dafür wur-

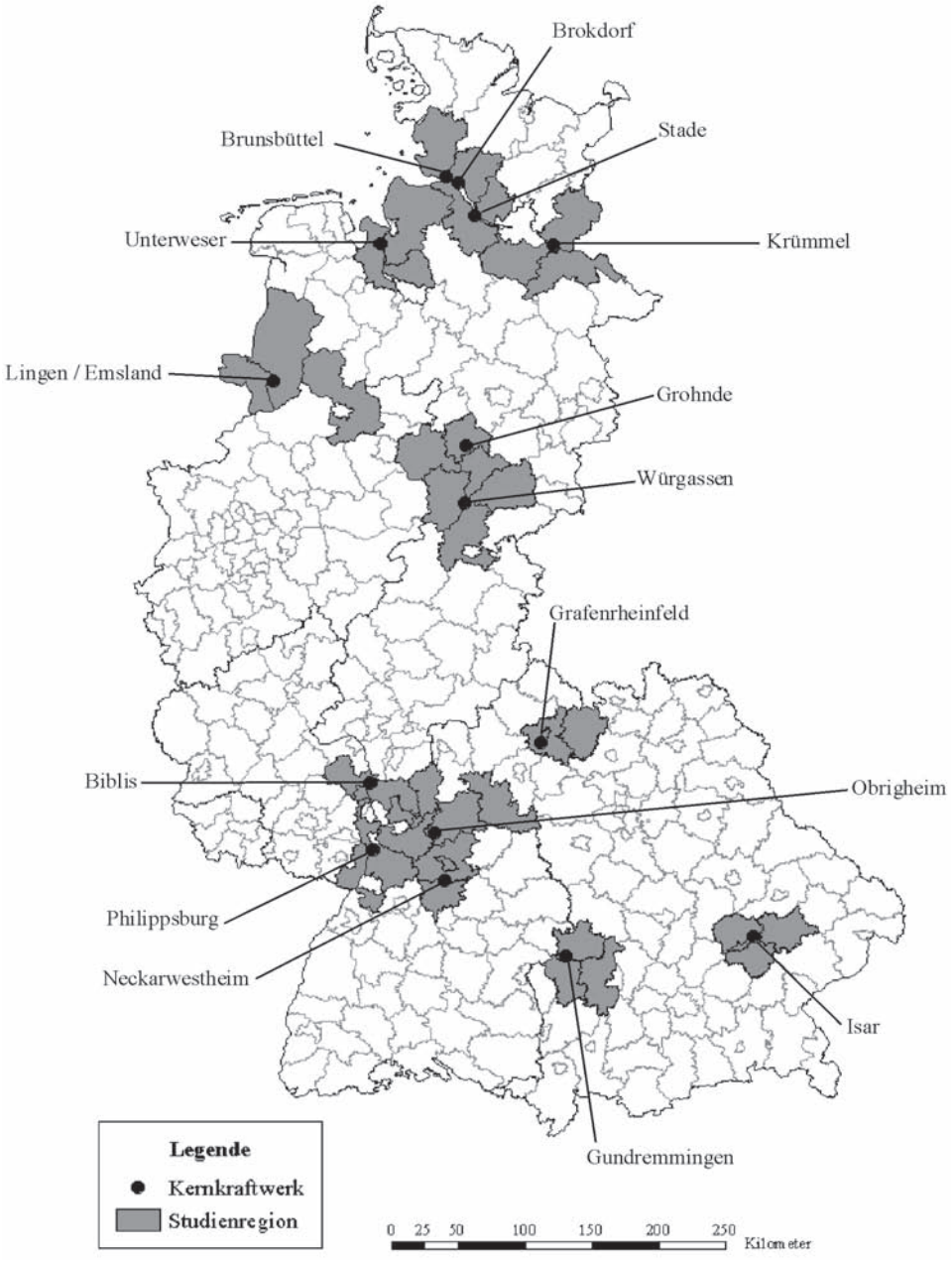


Abb. 1: Studienregion auf der Basis von Landkreisen und die dazugehörigen Leistungsreaktoren

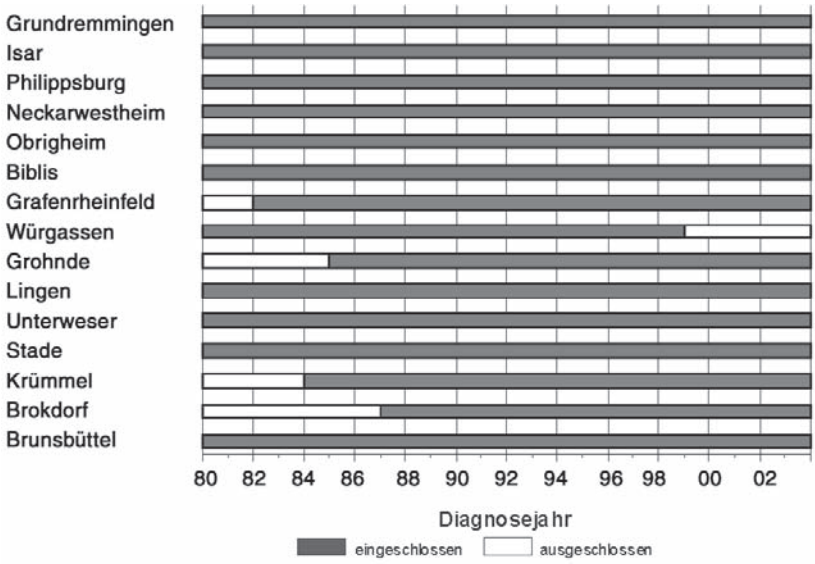


Abb. 2: Studienzeitraum nach Kernkraftwerken

de die Bevölkerungsverteilung der jeweiligen Region zum Zeitpunkt der Diagnose des Falles zugrunde gelegt. Bei ca. einem Drittel der Gemeinden mussten bei der Auswahl der Adressen der Kontrollkinder von diesen Regeln abgewichen werden:

- Bei kleinen Orten mit wenig Kindern konnte die Zuordnung nicht monatsgenau erfolgen, das Kritierium "Geburtsdatum" wurde erweitert.
- Die Einwohnerdatei konnte nicht immer für das Diagnosejahr rekonstruiert werden und die Ziehung musste aus der aktuellen Wohnbevölkerung erfolgen. Dies impliziert den Ausschluss zwischenzeitlich weggezogener Familien.
- Einzelne Gemeinden sehen sich nicht oder nur für eine Untermenge des gewünschten Zeitraums in der Lage, Adressen von Kontrollkindern bereitzustellen. Zu einzelnen Fallkindern liegen daher nur ein oder zwei Kontrollkinder vor.

Für Teil 2 werden nur Kinder mit Leukämien, Lymphomen und ZNS-Tumoren eingeschlossen. Es wird nur der Zeitraum ab 1993 berücksichtigt, da eine Befragung über zu weit zurückliegende Zeiträume wenig valide ist.

2.4 Ermittlung des Wohnortabstandes zum Kernkraftwerk

Als Approximation für die mögliche Strahlenexposition durch das Kernkraftwerk wird der Abstand vom Leistungsreaktor (Abluftkamin) zur Wohnadresse der Probandenfamilie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelt. Eine Wohnortanamnese kann hierbei nicht berücksichtigt werden, da hierzu keine Angaben am Register vorliegen. Die Wohnadressen werden von den Landesvermessungsämtern geokodiert. Damit können die Wohnortabstände auf Häuserebene bestimmt werden. Ist bei einer Adresse die Zuordnung nach Hausnummer nicht möglich, wird der Straßenmittelpunkt, bei nicht zuzuordnender Straße je nach Ortsgröße der Ortsmittelpunkt oder der Mittelpunkt des Postleitzahlbereichs geokodiert.

2.5 Das computergestützte telefonische Interview

Tabelle 1 zeigt die potenziellen Confounder, die in Teil 2 der Studie erhoben werden. Einige wurden durch die Projektausschreibung vorgegeben; andere wurden hinzugefügt, da diese in vergangenen Studien als potenzielle Confounder genannt wurden (Greaves 1989, Kinlen1995, Ross 1999). Es werden nur Ereignisse vor dem Zeitpunkt der Diagnose der Krebserkrankung des Fallkindes erfasst, für die Kontrollkinder analog bis zum Diagnosedatum des entsprechenden Fallkindes.

Die Familien werden zunächst angeschrieben und um eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gebeten. Dem Anschreiben an die Familien wird neben der Teilnahmeerklärung und einem Informationsflyer ein einseitiger Fragebogen zur allgemeinen familiären Situation beigelegt, der bei Rücksendung im Falle einer Verweigerung des telefonischen Interviews eine Beschreibung der Verweigerer erlaubt. Bei Teilnahme erleichtern diese Angaben den Einstieg in das Telefoninterview.

Stimmt eine Probandenfamilie der Teilnahme an der Studie zu, erfolgt eine mündliche Befragung mittels eines standardisierten computergestützten telefonischen Interviews (CATI). Das telefonische Interview dauert 45 bis maximal 60 Minuten. Die Befragung läuft seit Herbst 2004 und soll bis Anfang 2006 dauern.

Tabelle 1: Fragenkomplexe für die in Teil 2 der Studie durchgeführte Befragung

Faktoren im Zusammenhang mit ionisierender Strahlung
Berufliche Tätigkeit der Eltern im KKW
Röntgendiagnostik bei Mutter
Röntgendiagnostik beim Kind
Strahlentherapie beim Kind vor Stellung der Krebsdiagnose
Faktoren im Zusammenhang mit Schwangerschaft
Infertilitätsbehandlung
Gewichtszunahme der Mutter
Infektionen der Mutter
Medikamente der Mutter
Färben der Haare
Faktoren im Zusammenhang mit der Ausprägung des kindlichem Immunsystems
Geburtsgewicht/-größe
Autoimmunerkrankung
Organtransplantation
Immunsuppressiva
Stillen
Schutzimpfungen
Allergien
Kontakt mit Haustieren/Nutztieren
Soziale Kontakte des Kindes
Faktoren im Zusammenhang mit Umgang mit Pestiziden
Herbizide im Haus
Insektizide im Garten/Landwirtschaft
Herbizide im Garten/Landwirtschaft
Fungizide im Garten/Landwirtschaft
Faktoren im Zusammenhang mit Wohnsituation
Wohnortanamnese
Wohnortsituation
Faktoren im Zusammenhang mit demografischen Daten
Berufe der Eltern oder anderer Bezugspersonen
Schulbildung der Eltern oder anderer Bezugspersonen
Berufsausbildung der Eltern oder anderer Bezugspersonen
Haushaltsnettoäquivalenz
Wohnortsituation

Zur Validierung einiger Angaben wird bei einer zufälligen 10%igen Stichprobe die Zusendung von Kopien des Impfbuches, des Mutterpasses und des Untersuchungsheftes über kindliche Vorsorgeuntersuchungen erbeten.

Um einen hohen Standard in der Qualität der Interviews zu gewährleisten, erfolgte zu Beginn der Feldphase eine ausführliche Interviewschulung mit besonderem Schwerpunkt auf dem Erlernen der standardisierten Befragung aber auch der empathischen Gesprächsführung. Darüber hinaus finden regelmäßig Supervisionen und Erfahrungsaustausch untereinander statt. Ein externes Audit zur weiteren Qualitätskontrolle ist Bestandteil der Studiendurchführung.

2.6 Die Auswertungsstrategie

In Teil 1 lautet die statistische Nullhypothese: "Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Nähe der Wohnung zu einem Kernkraftwerk und dem Risiko, vor dem 5. Lebensjahr an Krebs zu erkranken. Es liegt kein negativer Abstandstrend des Erkrankungsrisikos vor." Dazu wird für alle maligne Erkrankungen insgesamt und für vorab festgelegte Diagnoseuntergruppen (Leukämien insgesamt, akute lymphatische Leukämien, akute nicht-lymphatische Leukämien, ZNS-Tumoren, embryonale Tumoren ohne Medulloblastome) je eine eigene Modellanpassung durchgeführt, wobei der Abstand als stetige Variable in die Modellierung eingeht. Da ein abnehmendes Risiko mit zunehmendem Abstand untersucht wird, wird ein einseitiger Test durchgeführt. Die Schätzung des Risikokoeffizienten (bzw. odds ratio) erfolgt entsprechend dem Studiendesign mittels eines bedingten logistischen Regressionsmodells. In Teil 2 wird geprüft, inwieweit Confounder einen Einfluss auf die geschätzte Beziehung haben.

Zur Überprüfung des Beitrages von Confoundern wird die aus Teil 1 resultierende Schätzung der Dosis-Wirkungsbeziehung für die aus Teil 2 zur Verfügung stehenden Daten wiederholt. Das relevante Confounder-Modell wird nach vorab formulierten Kriterien ausgewählt. Dabei ist der wichtigste Aspekt nicht die Stärke des Einflusses eines potenziellen Confounders auf das Krebsrisiko, sondern die Bewertung des möglichen Einflusses des Abstands vom nächstgelegenen Leistungsreaktor auf das Krebsrisiko durch Berücksichtigung eines Confounders verändert. Auf dieser Basis erfolgt eine Gesamtbewertung, ob und inwieweit die in Teil 2 berücksichtigten Risikofaktoren die Dosis-Wirkungsbeziehung beeinflussen. Sollte die Schätzung der Dosis-Wirkungsbeziehung für die aus Teil 2 um mehr als eine vorab festgelegte Größe von der Schätzung aus Teil 1 abweichen, bedeutet dies, dass die in Teil 2 einbezogenen Studienteilnehmer sich von der Studienpopulation aus Teil 1 nicht unerheblich unterscheiden. Eine Überprüfung der Rolle von Confoundern kann dann nicht vorgenommen werden, da in diesem Fall eine Unterscheidung zwischen Selektionsbias und Confounding nicht möglich ist.

3 Erfahrungen der Feldphase

Nach endgültiger Festlegung von Studienzeitraum, -region und -population ergab sich eine zugrunde liegende Zahl von 1633 Erkrankungsfällen. Die Powerberechnungen zeigten, dass mit je drei Kontrollkindern pro Fall mit mindestens 90% Power eine etwa 1,4- bis 1,5fache Risikoerhöhung für den Vergleich der inneren 5-km-Zone zum Wohnen außerhalb dieser Regionen gesichert werden kann.

Die Beschaffung der Adressen von Kontrollkindern konnte erfolgreich abgeschlossen werden. Um die Zuordnung von drei Kontrollkindern pro Fallkind zu gewährleisten, wur-

den jeweils drei Ersatzadressen, also insgesamt Adressen von 6 Kontrollkindern pro Fallkind aus insgesamt circa 1100 Gemeinden angefordert. Dabei stammten 45% der benötigten Adressen von Einzelgemeinden und 36% von kommunalen Rechenzentren. Zusätzlich wurden 19% der Adressen über kommunale Rechenzentren geliefert, die die zugehörigen Gemeinden lediglich mit einer entsprechenden Software und dem damit verbundenen Support unterstützten. 4% der insgesamt angeschriebenen Gemeinden konnten keine Adressen liefern oder waren nur zu Teillieferungen in der Lage. Insgesamt gestaltete sich die Adressbeschaffung bei vielen einzelnen Gemeinden als sehr zeitaufwendig und war oft nur mit großer meist telefonischer Überzeugungsarbeit möglich. Die Beschaffung der Adressen über Rechenzentren war zum Teil sehr kostenintensiv.

Bis Anfang Juni 2005 lagen 90% aller angeforderten Adressen von Kontrollkindern dem DKKR vor. Für 98% der Fallkinder konnten wie geplant mindestens drei Adressen von Kontrollkindern beschafft werden. Für jeden Fall liegt mindestens eine Kontrolle vor. Entsprechend der Einschlusskriterien umfasst Teil 2 der Studie 473 Fallkinder. Bis zum Juni 2005 wurden knapp die Hälfte der gewünschten Interviews durchgeführt. Eine Aussage zu den Teilnahmeraten kann noch nicht gemacht werden. Es zeichnet sich jedoch ab, dass ungefähr die Hälfte der Probandenfamilie, die nicht am Interview teilnehmen wollen, zumindest einen Kurzfragebogen ausgefüllt zurücksenden.

Der Abschluss der Studie ist für Ende 2006 geplant. Eine Zwischenauswertung und die Veröffentlichung von Zwischenergebnissen sind ausdrücklich nicht vorgesehen.

4 Diskussion

Im Gegensatz zu den bisherigen ökologischen Studien, die auf aggregierten Daten und groben Abstandsregionen basierten, wird derzeit eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem Krebsrisiko bei unter 5-jährigen Kindern und der Nähe zu Kernkraftwerken zu untersuchen. Falls tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Wohnortabstand und Krebsrisiko existiert, hat dieser Ansatz im Vergleich zum ökologischen Ansatz eine höhere Wahrscheinlichkeit, gegebenenfalls eine Erhöhung des Krebsrisikos zu entdecken (Power). Anders als in den bisher durchgeführten Studien in Deutschland (Michaelis et al. 1992, Kaatsch et al. 1998), werden das erste Mal auch nicht erkrankte Kinder (Kontrollen) mit berücksichtigt. Die Analyse beruht auf einem Surrogat der individuellen Expositionsschätzung. Mit Hilfe eines Abstandsgesetzes kann mit der Surrogatgröße eine approximative Dosis-Wirkungsbeziehung geschätzt werden. Das dafür gewählte Modell basiert allerdings auf Studien, die das Krebsrisiko von Erwachsenen in Abhängigkeit von ionisierender Strahlung bewerteten (BEIR 1990, UNSCEAR 2000). Inwieweit sich dies auf Kinder im Vorschulalter sowie Leukämie-Neuerkrankungsraten übertragen lässt, ist bisher nicht geklärt.

Durch die Beschränkung, in die Studienpopulation die Gruppe der unter 5-jährigen Kinder aufzunehmen, reicht der Umfang der Studie nur aus, eine Risikoerhöhung ab 1,5 statistisch abzusichern (Vergleich der Region innerhalb und außerhalb von 5km Entfernung zum nächsten Reaktor). Eine solche Risikoerhöhung ist aber im Normalbetrieb eines Kernkraftwerks eher nicht zu erwarten. Es wird durchaus auch argumentiert, dass die Höhe der Strahlenexposition in der Umgebung der Anlagen grundsätzlich zu gering ist, um eine Risikoerhöhung in epidemiologischen Studien überhaupt beobachten zu können. Allerdings hat die aktuelle Studie genügend statistische Power, um Risikoerhöhungen um mehr als 50% mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Da keine kleinräumigen Daten zur tatsächlichen Exposition mit ionisierenden Strahlen aus den Leistungsreaktoren vorliegen, wurde bei der Konzeption der Studie als Surrogat die individuelle Entfernung von Leistungsreaktor zu Wohnortadresse für die Exposition angesetzt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Exposition durch weitere Faktoren beeinflusst wird, wie zum Beispiel die Geländerauhigkeit (Topografie) oder die Wetterverhältnisse (Wind, Niederschlag). Diese Daten stehen für diese Studie nicht zur Verfügung. Lediglich die in Deutschland vorherrschenden Westwinde wurden bei der Auswahl der Landkreise für die Studienregion näherungsweise berücksichtigt.

Bei einem voraussichtlich kleinen Anteil der Probandenfamilien ist eine Abstandsschätzung nur auf dem Niveau des Straßen- oder Ortsmittelpunktes möglich. Die Zeit der Anwesenheit des Kindes zu Hause kann nicht genau erfasst werden. Nur bei den in Teil 2 einbezogenen Probandenfamilien können Umzüge mit Wechseln des Wohnortes bis zur Stellung der Krebsdiagnose erfragt werden; nur für diese Untergruppe kann somit der Effekt auf die Dosis-Wirkungsbeziehung in Form einer Sensitivitätsanalyse abgeschätzt werden.

In Teil 2 soll der Einfluss potenzieller Confounder auf die Dosis-Wirkungsbeziehung aus Teil 1 überprüft werden. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl in Teil 2 und damit verbundenen geringen Power wird nicht weiter untersucht, inwieweit diese Confounder tatsächliche Risikofaktoren sind. Daher werden für die Confounder keine quantitativen Schätzer für das relative Risiko angegeben werden. Hierzu gibt es aussagekräftigere deutsche Studien (Meinert et al. 1999, Meinert et al. 2000, Schüz et al. 1999, Schüz 2002, Schüz et al. 2003). Daher wurde bei der Erstellung des Fragebogens darauf geachtet, nur Fragen zu wenigen, in der wissenschaftlichen Literatur diskutierten und gut erfassbaren Risikofaktoren zu stellen. Um den Recallbias möglichst gering zu halten, wird bevorzugt die Mutter des Kindes interviewt. Auch wurden die Fragen bewusst einfach formuliert.

Im Zusammenhang mit der Diskussion von Studienergebnissen deutscher Studien zu kerntechnischen Anlagen und

Krebs bei Kindern ist die beobachtete auffallende Häufung von Leukämien im Kindesalter in der Nähe des Kernkraftwerkes Krümmel zu erwähnen (Brüske-Hohlfeld et al. 2001, Hoffmann et al. 2003). Zu deren Aufklärung wurden vielfältige und aufwändige Untersuchungen, koordiniert von Expertenkommissionen durchgeführt, ohne die Ursache dieser Erkrankungshäufung klären zu können (Wichmann und Greiser 2004). Das Kernkraftwerk Krümmel ist das einzige in Deutschland, in dessen Nachbarschaft Auffälligkeiten dieser Art gefunden wurden. Es gibt jedoch auch andere kleinräumige Regionen in Deutschland, in denen statistisch auffällig erhöhte Krebserkrankungsraten für Kinder zu beobachten sind und die weitab von kerntechnischen Anlagen liegen. Daher finden diese meist nur in der betroffenen Region öffentliche Aufmerksamkeit, eine Ursache lässt sich gewöhnlich nicht feststellen.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Erfahrungen des Centers for Disease Contol in den USA, aus dem über 20 Jahre Clusteruntersuchungen berichtet wurde, ohne dass irgendwo ein klarer und konsistenter kausaler Zusammenhang mit einer vermuteten Ursache gefunden werden konnte (Caldwell 1990).

Dies belegt, dass auch mit großem Aufwand eine konkrete Ursache für eine kleinräumige Erkrankungshäufung oft nicht zu finden ist.

In beiden früheren vom DKKR durchgeführten ökologischen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kindlichen Krebserkrankungen und dem Wohnen in der Nähe von kerntechnischen Anlagen gezeigt werden. Ob die aktuelle Fall-Kontrollstudie zu einem anderen Ergebnis führt, bleibt abzuwarten.

Danksagung

Wir danken dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit für die finanzielle Förderung der Studie. Wir danken für die Finanzierung des Deutschen Kinderkrebsregisters dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, dem Ministerium für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit Rheinland-Pfalz sowie den anderen Landesgesundheitsministerien. Wir möchten ausdrücklich auch der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) sowie den darin eingebetteten Therapieoptimierungsstudien danken, die uns regelmäßig Daten zur Verfügung stellen und damit zur hohen Vollzähligkeit und guten Datenqualität am Deutschen Kinderkrebsregister beitragen.

5 Literatur

BEIR V (1990): Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Academy Press, Washington, D.C.; *www.nap.edu/books/0309039959/html/*

Brüske-Hohlfeld I, Scherb H, Bauchinger M et al. (2001): A cluster of childhood leukaemias near neighbouring nuclear installations in Northern Germany: prevalence of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. Int J Radiat Biol 77, 111-116

Caldwell GC (1990): Twenty-two years of cancer cluster investigations at CDC. Am J Epidemiol 132 Suppl 1, 43-47

Cook-Mozaffari PJ, Darby SC, Doll R et al. (1989): 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 60, 270] Br J Cancer 59, 476-485

Forman D, Cook-Mozaffari P, Darby S et al. (1987): Cancer near nuclear installations. Nature 329, 499-505

Greaves MF (1989): Infective cause of childhood leukaemia. Lancet 1, 94-95

Hoffmann W, Terschüren C, Schill W, Pohlabeln H, Greiser E (2003): Radioaktive Nuklide aus Emissionen von Atomanlagen. Ergebnisbericht Teil I. Hrsg. Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft Schleswig-Holstein und Ministerium für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit Niedersachsen

Kaatsch P (2005): Deutsches Kinderkrebsregister - Eine international angesehene Datenquelle. Dtsch Arztebl 102, A1421-A1422

Kaatsch P, Kaletsch U, Michaelis J (1998): An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. Cancer Causes Control 9, 529-533

Kinlen LJ (1995): Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. Br J Cancer 71, 1-5

Kramarova E, Stiller CA (1996): The international classification of childhood cancer. Int J Cancer 68, 759-765

Meinert R, Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J (2000): Leukemia and non-Hodgkin´s-lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. Am J Epidemiol 151, 639-646, and authors' response to invited commentary (Schüz J, Meinert R, Michaelis J. p 650)

Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schüz J, Michaelis J (1999): Associations between childhood cancer and sources of ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8, 793-799

Michaelis J, Kaatsch P, Kaletsch U (1999): Leukämien im Kindesalter – Epidemiologische Untersuchungen des Deutschen Kinderkrebsregisters. Dtsch Arztebl 96, A918-A924

Michaelis J, Keller B, Haaf G, Kaatsch P (1992): Incidence of childhood malignancies in the vicinity of west German nuclear power plants. Cancer Causes Control 3, 255-263

Ross JA (1999): Epidemiologic studies of childhood leukaemia: where do we go from here? Med Pediatr Oncol 32, 65-67

Schüz J (2002): Leukämien im Kindesalter und die Rolle von Umwelteinflüssen bei deren Entstehung. Umweltmed Forsch Prax 6, 309-320

Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch, U, Meinert R, Michaelis J (1999): Association of childhood leukemia with factors related to the immune system. Br J Cancer 80, 585-590

Schüz J, Morgan G, Böhler E, Kaatsch P, Michaelis J (2003): Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer 105, 255-260

UNSCEAR Report (2000). Sources and effects of ionizing radiation; Vol. II Effects, Report to the General Assembly, Chapter III Radiation-As-sociated Cancer; C: Cancer Epidemiology. *www.unscear.org/pdffiles/gareport.pdf*

Wichmann HE, Greiser E (2004): Untersuchungsprogramm Leukämie in der Samtgemeinde Elbmarsch. Gemeinsamer Abschlussbericht der Sprecher. Hrsg. Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit