

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 $\alpha=5\%$ 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 Auswertepans 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 Leukämieerkrankungen 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) (Oberrhein) 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 Registry (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 exploratory evaluations of former studies conducted by the DKKR using a different method estimating the cancer incidence of children near German NPPs. This was followed by exploratory analyses of data from the DKKR carried out by third parties based on data sets 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 consists 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 Expert Committee 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 cases of children reported to the German Childhood Cancer Registry, diagnosed with cancer between 1980 and 2003, who were under 5 years of age at the time and living in preassigned regions around 16 German nuclear power plants (1,592 cases). Controls of equal sex and age in the year of the diagnosis of the disease were chosen randomly for each case (4,735 controls). The individual distance of the residence was determined 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 a CNS tumour, and living in the study region at the time of the diagnosis were selected. The controls assigned to these cases in Study Part 1 were also used in Part 2.

Results

Data

The appropriation of the addresses of cases and controls and their geological coding could largely 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 were less cooperative in providing control addresses (84 per cent control addresses provided, compared to 90 per cent elsewhere) than those further away.

78 per cent of the cases and 61 per cent 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 participants the information given 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 childbirth (body weight and height 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 longer ago (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 per cent within the area compared to 62 per cent outside of it) than in cases (63 per cent compared to 79 per cent 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 status 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 main hypothesis for Part 1, i.e. that no monotonic decreasing relation exists between the distance of the dwelling from the next NPP and the risk of disease, was rejected at the one-sided level $\alpha = 5$ per cent. $1/r$ 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 $\hat{\beta} = 1.18$ (lower one-sided 95-per-cent confidence limit = 0.46, i.e. statistically significant different from zero). Evaluation of the secondary question, for which the distance is considered as a categorical variable, also shows a statistically significant result (estimated Odds Ratio (OR) = 1.61, lower one-sided 95-per-cent 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 $\hat{\beta} = 1.75$ (lower one-sided 95-per-cent 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. The number of cases of acute myeloid leukaemia was too small (75 cases, 225 controls). In the other predefined diagnostic subgroups (CNS-tumours, embryonal 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 is no statistically significant difference between the regression coefficients in the predefined subperiods (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 contacted in Part 2 of the study (471 cases, 1,402 controls) show no relevant difference with respect to the regression parameter determined for the whole group in Part 1 (estimated coefficient 11 per cent 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 the 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 exploratory analyses was carried out, some of which were planned whereas others resulted from the data situation. 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 exploratory analyses of the shape of the regression curve using fractional polynomials 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 after 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 verification in a random sample of community registration offices showed that this was of only marginal influence on the result of the study.

Omitting one NPP region at a time (for 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 $\hat{\beta} = 1.39$ (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 a selection occurred, as 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 Expert Commission 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 had been 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 exploratory 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 per cent. This means that under the model assumptions, 29 of the 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 population attributable risk 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 rather inconclusive because they are based on a very small number of cases.

Discussion

Study design

This Study is a case control study on 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 the NPP studies which have been

conducted in Germany up to now based on aggregated incidence rates in vicinity regions.

The interviews of a preselected 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 rather 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 sufficiently strong confounders.

Radiation epidemiological aspects

The present study considers the distance from the nearest NPP. Data on radiation exposures due to environmental conditions were not used because they are not available, nor can they 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 matched 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 to 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 no-threshold extrapolation, an additional option for leukaemia is a quadratic model. Other authors suggest 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 persons 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 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 status of 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 Registry had conducted two studies involving incidence comparisons in connection with NPPs. The first study ("Study 1") considered the incidence of all the cancer cases diagnosed from 1980 to 1990 of individuals under 15, living within 15 kilometres of any of 20 German NPPs as compared to demographically similar comparison regions. The study was motivated by the conspicuous findings within a range of 10 miles of British NPPs (Sellafield, Windscale) and the main issue was to examine all children diagnosed at 0-14 years of age within a 15-km area. No increased risk was found (RR 0.97; 95-per-cent CI [0.87;1.08]). Age subgroups, vicinity regions, and diagnosis subgroups were examined by way of exploratory analysis.

The exploratory additional results were verified 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 per cent CI [0.92; 1.20]). The significant exploratory results from the first study, especially those pertaining to the question of leukaemia in children of less than 5 years of age living within the 5-km area, then revealed slightly lower relative risks and were statistically insignificant. Consequently, this was regarded as non-confirmation of the exploratory results.

The previous studies and the present study overlap with respect to the cases and the regions examined, especially in the vicinity of the NPPs. In contrast to the previous studies the BfS Expert Committee 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 per cent 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 per cent of cases in the previous studies are included 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 "vicinity". In the previous studies, communities were assigned a 5,10 or 15 km zone according to the location of most of their area, and no individual house coordinates were used.

Similar to the result of the main question 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 tests). 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 exploratory data analysis in study 1 (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.

The former had been an exploratory result within Study 1 which was, therefore, less relevant 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 secondary question, 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 (respectively leukaemia) before the 5th birthday. This study is not able to state which biological risk factors could explain this relationship. Exposure to ionising radiation was neither measured nor modelled. Although previous results could be reproduced by the current study, the present status of radiobiologic and epidemiologic knowledge does not 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 randomness play a role in the distance trend observed.