

Vorlage	11
zu Drs.	2848

An den Präsidenten des Niedersächsischen Landtages
z.Hd. Herrn Horn
Hinrich-Wilhelm-Kopf-Platz 1

30159 Hannover

10.04.2007

Leukämiefälle in der Elbmarsch müssen geklärt werden – Bürgerinnen und Bürger in der Elbmarsch nicht allein lassen.
Anhörung in nichtöffentlichen Sitzungen des Ausschusses für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit am 11. und 12. April 2007-04-09
Hier: Vorab-Stellungnahme W.Hoffmann

Sehr geehrter Herr Präsident,

mit Fax v. 26.2.2007 haben Sie mich als Experten zur nichtöffentlichen Anhörung vor dem Ausschuß für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit eingeladen. Ich werde Ihrer Einladung gerne Folge leisten und vor dem Ausschuss zu Gegenständen vortragen, die in den Bereich meiner Expertise fallen. Selbstverständlich werde ich bei dieser Gelegenheit dem Ausschuss auch für die Beantwortung von Fragen zur Verfügung stehen.
Mit diesem Schreiben möchte ich Ihrer Bitte folgen und bereits vorab einige aus meiner Sicht wesentliche Unterlagen zur Verfügung stellen (Anlage). Für weitere Ausführungen stehe ich während der Anhörung gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann, MPH

Anlage

Leukämiefälle in der Elbmarsch müssen geklärt werden – Bürgerinnen und Bürger in der Elbmarsch nicht allein lassen.

Anhörung in nichtöffentlichen Sitzungen des Ausschusses für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit am 11. und 12. April 2007-04-09

Hier: Vorab-Stellungnahme W.Hoffmann

Eigene Expertise

Die Leukämiehäufung in der Elbmarsch ist mir seit 1991 bekannt. Ich war seither in mehreren Forschungsprojekten im Rahmen der Ursachenaufklärung beteiligt. Der Grad meiner Beteiligung variierte dabei von der Projektmitarbeit als Wissenschaftlicher Mitarbeiter, der wissenschaftlichen Projektkoordination bis zur verantwortlichen Projektleitung.

Schwerpunkt meiner Expertise ist die deskriptive und analytische Epidemiologie der in der Elbmarsch aufgetretenen Leukämiefälle bei Kindern und Erwachsenen.

Im folgenden werde ich die epidemiologischen Forschungsprojekte zur Problematik in der Elbmarsch, an denen ich unmittelbar beteiligt war, im Überblick darstellen.

1. Retrospektive Inzidenzstudie Elbmarsch

Anfang der 1990er Jahre war in unmittelbarer Umgebung des Atomreaktors Krümmel, an der Elbe südwestlich von Hamburg gelegen, eine erhöhte Inzidenz kindlicher Leukämien aufgefallen. Zur Untersuchung möglicher Ursachen wurden zunächst in Niedersachsen, später zusätzlich in Schleswig-Holstein interdisziplinäre Experten-Kommissionen gegründet. Neben umfangreichen Meßprogrammen in Umweltmedien sowie der Entwicklung und Überprüfung verschiedener Hypothesen und Szenarien wurde von beiden Kommissionen die Einbeziehung auch von Leukämiefällen bei Jugendlichen und Erwachsenen aller Altersgruppen für notwendig erachtet. Eine entsprechende Empfehlung führte 1993 zur Beauftragung einer epidemiologischen Studie zur systematischen retrospektiven Erfassung aller Fälle von Leukämien, malignen Lymphomen und multiplen Myelomen in den drei Landkreisen, die unmittelbar an das Atomkraftwerk angrenzen (Harburg und Lüneburg auf niedersächsischer Seite, Herzogtum Lauenburg auf schleswig-holsteinischer Seite). Ziel dieser sog. Retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch (RIS-E) war die Ermittlung der Häufigkeit des Auftretens (Inzidenz) dieser Erkrankungen in den Jahren 1984-1993 und die Analyse der räumlichen Verteilung in hoher geographischer Auflösung. Mit der Durchführung wurde das Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) betraut. Die Feldphase der Untersuchung wurde 1994 mit der Vorlage eines vorläufigen Abschlußberichtes abgeschlossen. Der endgültige Abschlußbericht wurde vom beauftragenden

Ministerium (schleswig-holsteinisches Umwelt-ministerium) im Jahr 1996 freigegeben.

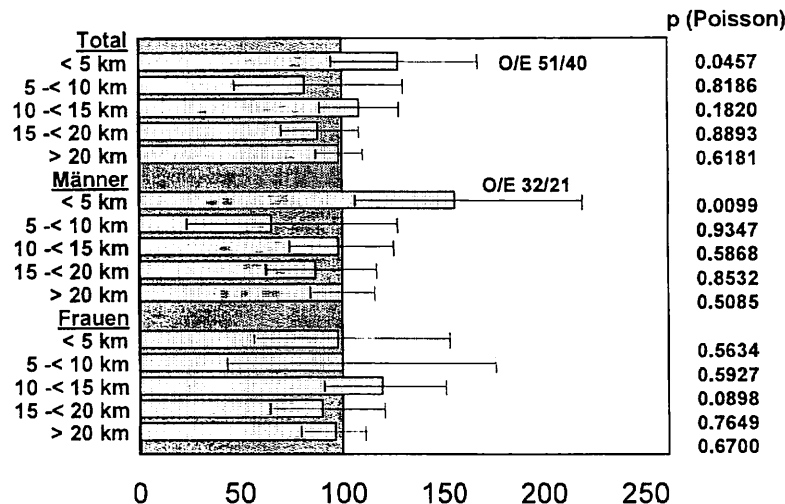
Ein Hauptergebnis der RIS-E in bezug auf die ursprüngliche Fragestellung war eine statistisch signifikant erhöhte Leukämieinzidenz bei Kindern und Erwachsenen aller Altersgruppen im Nahbereich (0-5 km) um das Kernkraftwerk Krümmel bei gleichzeitig statistisch unauffälliger Inzidenz in den weiter entfernten konzentrischen Regionen (5-10 km; 10-15 km; 15-20 km; >20 km).

Retrospektive Inzidenzstudie Elbmarsch (Hoffmann et al. 1995)	
Vorbefund	Lokal begrenzte Häufung bei Kindern
Design	Retrospektive Kompletterhebung aus multiplen Datenquellen
Studiengebiet	3 Landkreise (Hzgt. Lauenburg, SH, Harburg, Lüneburg, Nds.)
Zeitraum	1984-1993
Diagnosen	Leukämien, mal. Lymphome, MDS, MPS
Altersgruppen	Kinder und Erwachsene
Frage	Häufigkeit höher im Nahbereich um AKW Krümmel ?

© Prof. W. Hoffmann, Institut für Community Medicine, EHAU, Greifswald

Abb. Designpunkte der Retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch

Retrospektive Inzidenzstudie Elbmarsch SIR für alle Leukämien (N=633)



© Prof. W. Hoffmann, Institut für Community Medicine, EMAU, Greifswald

Abb. Hauptergebnisse der Retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch

Norddeutsche Leukämie- und Lymphomstudie

Bereits bei der Vergabe der Inzidenzstudie bestand Konsens in den Expertenkommissionen, dass im Falle einer geographischen Auffälligkeit der Inzidenz sich eine epidemiologische Ursachenforschung anschließen müsse. Der Auftrag zur Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie erging wiederum an das BIPS.

Die Norddeutsche Leukämie- und Lymphomstudie (NLL) war als bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie zu Ursachen und Risikofaktoren von monoklonalen, hämatologischen Erkrankungen mit malignem Verlauf angelegt. Einbezogen wurden alle inzidenten Fälle von Leukämien, malignen Lymphomen und verwandten Erkrankungen in den Jahren 1986 – 1998 in sechs Landkreisen des Untersuchungsgebietes in Schleswig-Holstein (Hzgt. Lauenburg, Stormarn, Pinneberg, Steinburg) und Niedersachsen (Harburg und Lüneburg) mit einer Gesamtbevölkerung von etwa 1,1 Mio. Die Fallbasis wurde in einer aktiven, nachgehenden Inzidenzerhebung aus multiplen, primären Datenquellen in Kliniken, überregionalen Behandlungszentren, bei niedergelassenen Ärzten und aus den Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter der Landkreise des Untersuchungsgebietes dokumentiert. Repräsentative Bevölkerungskontrollen wurden nach einem geschichteten Zufallsverfahren aus den 78 Einwohnermelderegistern des Untersuchungsgebietes gezogen.

Die Haupthypothesen betreffen Expositionen gegenüber

- 1) radioaktiven Emissionen aus Nuklearanlagen im Normalbetrieb,
- 2) Pestiziden und
- 3) niederfrequenten elektromagnetischen Feldern (50 Hz, 16 2/3 Hz).

Die multidimensionale, lebenslange Expositionsermittlung innerhalb der NLL basierte auf standardisierten, persönlichen, computergestützten Interviews mit allen Probanden bzw. erstgradigen Angehörigen. In der Quantifizierung wurden interviewbasierte Informationen möglichst mit Daten aus externen Quellen verknüpft.

Mit 71,5 % der Fälle (N=1430) und 54,5 % (N=3041) der Kontrollen konnten insgesamt 4471 vollständige Interviews geführt werden. Bei den Fällen konnten 773 Probanden direkt interviewt werden, 657 Interviews wurden stellvertretend mit Angehörigen geführt (Kontrollen direkt: N= 2820; Angehörige: N= 221).

Zur Durchführung von Subgruppenanalysen wurden a priori anhand hämatologisch-systematischer und biologischer Kriterien einheitliche Diagnosekategorien definiert. Der Aggregationsebene I wurden für die Subgruppenanalysen folgende Einzelentitäten zugeordnet:

- akute lymphoblastische Leukämie (ALL)
- akute nicht-lymphoblastische Leukämie (ANLL)
- chronische nicht-lymphozytäre Leukämie (CNLL)
- Multiples Myelom, Plasmozytom (MM)
- niedrig maligne Non-Hodgkin Lymphome, einschließlich CLL (NHLNC)
- hoch maligne Non-Hodgkin Lymphome (NHLH)

Diese Entitäten wurden auf der Aggregationsebene II zu "lymphatischen Erkrankungen (LYMPH)" und "nicht-lymphatischen Erkrankungen (NLYMP)" zusammengefaßt.

Für jede der Diagnosegruppen und auf beiden Aggregationsebenen wurde ein separates Matching durchgeführt (Matching-Variablen: Geburtsjahr \pm 2 Jahre, Geschlecht, Region), bei dem jeweils alle kompatiblen Kontrollen zugeordnet wurden (multiples Matching). Alle Expositionsvariablen wurden nach *a priori* definierten numerischen Quantilen (Gesamtverteilung der Kontrollen) kategorisiert.

In die Analysen zur Haupthypothese I der Norddeutschen Leukämie- und Lymphomstudie (NLL) wurden alle relevanten Quellen der Strahlenexposition für die Allgemeinbevölkerung aufgenommen. Zur Quantifizierung der Exposition gegenüber Emissionen aus Nuklearanlagen im Normalbetrieb wurde das im Rahmen der Kernreaktorfernüberwachung verwendete Ausbreitungsmodell (AVV nach §45 StrlSchV) für quantitative Berechnungen der Ingestionsdosis für verschiedene Nahrungsmittelgruppen (Blattgemüse, sonstige pflanzliche Produkte, Fleisch und Milch) sowie die Summe aus Inhalation und externer Strahlung angewendet. Als expositionsrelevant wurden hierbei alle Wohn- und Arbeitsstätten im 20-Km Umkreis eines Kernkraftwerkes angesehen, an denen ein Proband der NLL mindestens ein Lebensjahr während dessen Betriebszeitraum verbracht hat. In die Analyse

eingeschlossen wurden die Standorte Brokdorf, Brunsbüttel, Krümmel/GKSS und Stade.

In die Berechnung der gewichteten Ingestionsdosis für jedes Kalenderjahr gingen Verzehrshäufigkeiten für Lebensmittel aus der unmittelbaren Wohnumgebung ein. Die Dosis durch Inhalation/externe Strahlung wurde mit der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer eines Probanden an dessen Arbeits- und Wohnstätte in jedem einzelnen Kalenderjahr gewichtet. Beide Expositionsvariablen wurden anschließend für jeden Probanden lebenslang über alle analyserelevanten Kalenderjahre kumuliert. Für die finalen Modell wurden die gewichteten Ingestionsdosen und die gewichteten Dosiswerte zu Inhalation/externer Strahlung zu einem Gesamt-Expositionsscore addiert.

Die Ermittlung der Strahlenexposition aus medizinisch-diagnostischen Strahlenanwendungen basiert auf der Erhebung aller lebenslang durchgeführten radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen im standardisierten Interview (Kategorien: Reihenuntersuchung, Herzkatheter, Computertomographie, (konventionelle) Kontrastmitteluntersuchung, konventionelle Röntgendiagnostik und nuklearmedizinische Untersuchungen). Für jede Untersuchung wurde eine Durchschnittsdosis als Organdosis des roten Knochenmarks und als Modifizierte Ganzkörperdosis (Dosiskonzepte) ermittelt. Die Einzeldosen wurden mit zeitabhängigen Faktoren für den Stand der jeweiligen Technik und realistische Aufnahmebedingungen gewichtet und für jeden Probanden sowie beide Dosiskonzepte lebenslang aufaddiert.

Die Durchführung einer Strahlentherapie oder nuklearmedizinischen Therapie zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung wurde ebenfalls lebenslang erfaßt.

Auch die Berufsanamnese wurde lebenslang erhoben. Auf Basis der Kombination aus Branche, Beruf, Tätigkeit und ggf. weiterer Merkmale wurde für jede Arbeitsphase anhand einer standardisierten Job-Exposure-Matrix (Pannett-Matrix) die berufliche Strahlenbelastung ermittelt. Die berufliche Strahlenbelastung geht als jemals vs niemals kategorisierte Variable in die finalen Modelle ein.

Ein dreidimensionaler Score aus Schulabschluß, beruflicher bzw. universitärer Ausbildung und Äquivalenzeinkommen für die soziale Schicht sowie die lebenslang akkumulierte Exposition gegenüber aktivem Rauchen (quantitatives Maß: Packyears) wurden als potentielle Confounder in allen Modellen berücksichtigt.

Da sich die Angaben zu medizinisch-diagnostischer Strahlenbelastung zwischen den direkt interviewten Probanden und Angehörigen-Interviews systematisch unterscheiden, wurden in die finalen Modelle zusätzlich eine Variable für den Probandenstatus (selbst interviewt bzw. Angehörigeninterview) und ein Interaktionsterm zwischen Angehörigenstatus und medizinisch-diagnostischer Strahlenexposition aufgenommen.

Für Strahlentherapie und/oder nuklearmedizinische Therapie in der medizinischen Vorgeschichte wurde wiederum eine dichotome Variable (jemals/niemals) gebildet.

Die Haupthypothese I der NLL bezieht sich auf ein Risiko für eine oder mehrere der untersuchten Diagnosekategorien durch die Strahlenexposition durch radioaktive Emissionen aus Atomanlagen im Normalbetrieb.

Methodisch wurden probandenunabhängig erfaßte externe Daten (geographische Lokalstation, Berechnungen nach AVV) mit interviewbasierten Variablen zusammengeführt. Alle Analysen wurden zusätzlich für Rauchen und soziale Schicht adjustiert. Die Analyse erfolgt mittels konditionaler logistischer Regression. Die Auswertung erfolgte für die *a priori* definierten diagnostischen Entitäten und getrennt für Männer und Frauen. Für die Entität der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) wurden zusätzlich Analysen für die Subgruppe der Kinder unter 15 Jahren durchgeführt.

Unter Berücksichtigung aller relevanten Quellen für ionisierende Strahlung und eines möglichen Confoundings durch Zigarettenrauchen oder die soziale Schicht zeigen die Risikoschätzer für die Expositionskategorien des nach AVV berechneten gewichteten Expositionsscores für keine der untersuchten diagnostischen Entitäten vollständig konsistente Ergebnisse. Insgesamt werden über alle Entitäten getrennt nach Männern und Frauen einschließlich der Analysen für Probanden unter 15 Jahren 26 Odds Ratios (OR) über 1,0 und 23 OR unterhalb von 1,0 beobachtet.

Auf der Aggregationsebene II, in der die Einzelentitäten nach lymphatisch und nicht-lymphatisch zusammengefaßt sind, zeigt sich nur in der Expositionskategorie 1 für Männer und nicht-lymphatische Entitäten ein signifikant erhöhtes Odds Ratio (OR=2,08; 95% KI 1,14- 3,61; $p=0,017$). Dieser Befund ist im wesentlichen auf die Einzelentität ANLL zurückzuführen. Bei den Frauen wird ein vergleichbares OR nicht beobachtet.

Für keine der Entitäten kann eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung (i. S. eines ansteigenden Trends über die Expositionskategorien) beobachtet werden. Ein monotoner Anstieg über die Expositionskategorien wird lediglich bei Männern der Entität ALL beobachtet (Exp.Kat. 1 OR=1,63; Exp.Kat. 2 OR=2,47; Exp.Kat. 3 OR=3,43; OR für Trend über aufsteigende Kategorien=1,51; KI 0,99 – 2,31; $p=0,0549$). Keiner der Risikoschätzer für Trend über die aufsteigenden Kategorien erreicht die statistische Signifikanz. Für Frauen ist eine Modellanpassung für die ALL auf der Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Bei den Kindern unter 15 Jahren kann keine konsistente Risikoerhöhung gezeigt werden.

Die Verteilungen der AVV-basierten Expositionsvariablen zeigen systematische Unterschiede zwischen den Standorten Stade und Krümmel. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde daher geprüft, ob und ggf. inwieweit sich die modellbasierten Risikoschätzer für die AVV-Variablen standortspezifisch unterscheiden. Hierzu wurde in die finalen Modelle auf Aggregationsebene II die Variable "Jemals mindestens ein Jahr im 20km-Umkreis des AKW Krümmel gewohnt und/oder gearbeitet" (Standortvariable) aufgenommen. Das Odds Ratio für die Standortvariable wird lediglich für Männer und lymphatische Entitäten signifikant (protektiv). Die Risikoschätzer sind sowohl zwischen den Geschlechtern als auch bezgl. der Entitäten gegenläufig. Ein systematischer Effekt des Standortes KKW Krümmel auf die Risikoschätzer der AVV-basierten Variablen ist damit nicht ersichtlich.

Zur Untersuchung des Einflusses der Wahl der Expositionsvariablen wurden Berechnungen für Modelle durchgeführt, die analog zu den finalen Modellen mit den AVV-basierten Variablen aufgebaut waren. Anstelle der AVV-basierten Variablen enthielten diese Modelle jedoch die Variablen des aufenthaltsgewichteten Abstandsscores. Ein Unterschied wird auf der Aggregationsebene II bei den Männern für die nicht-lymphatischen Entitäten beobachtet. Der Befund ist im wesentlichen auf

die Entität ANLL zurückzuführen. Für den Abstandsscore ist das OR der höchsten Expositions-kategorie 3 signifikant erhöht, nicht jedoch das OR der ersten Expositions-kategorie wie im AVV-basierten Modell. Die OR der weiteren Entitäten zeigen sich nahezu unempfindlich gegenüber der Wahl der Expositionsvariablen.

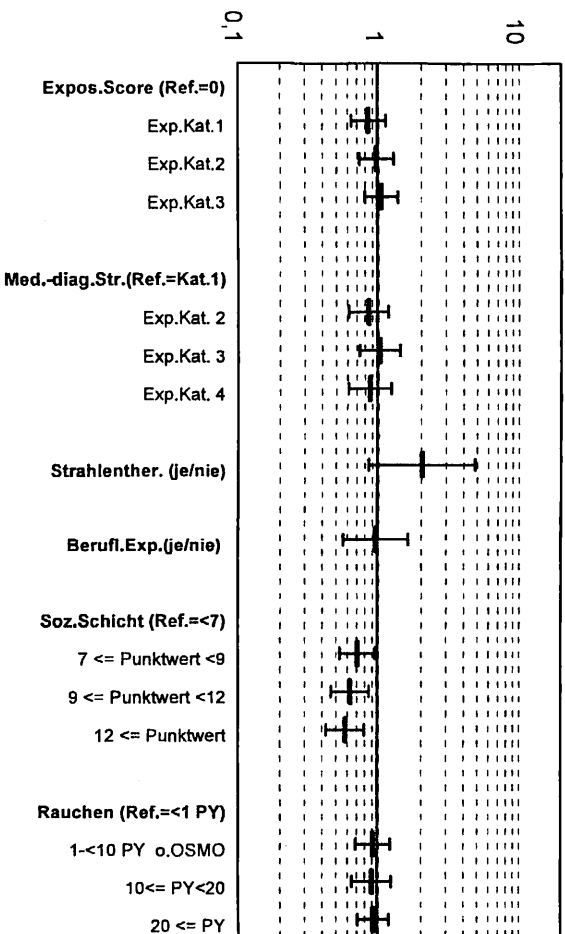
Der Anteil der Angehörigen-Interviews war bei den Fällen erheblich höher als bei den Kontrollen. Um einen möglichen Einfluß des Interviewtenstatus auf die Risikoschätzung zu untersuchen, wurden die finalen Modelle zusätzlich ausschließlich für direkt interviewte Probanden angepaßt. Eine Restriktion der Auswertung auf die direkt interviewten Probanden bewirkte lediglich unsystematische und quantitativ geringe Veränderungen der AVV-Schätzer innerhalb der Entitäten sowohl bei Männern als auch bei Frauen.

Da für die Zielerkrankungen der NLL keine systematischen Geschlechtsunterschiede bezüglich des Strahlenrisikos bekannt sind, wurde in einer weiteren Analyse eine Auswertung für beide Geschlechter zusammen vorgenommen. In dieser explorativen Auswertung wird durch die Erhöhung der Fallzahlen die Nachweismöglichkeit auch kleiner Risiken verbessert, falls diese beide Geschlechter in ähnlicher Weise betreffen. Die geschlechtsspezifischen Ergebnisse innerhalb der Entitäten für beide Aggregationsebenen sind jeweils so stark gegenläufig, dass das Zusammenführen in einer Auswertung in keinem Fall zu einer Verstärkung eines Risikos in derselben Richtung führte. Die Ergebnisse der Analysen für beide Geschlechter auf der Basis der AVV-basierten Variablen sprechen somit dafür, dass die Abwesenheit signifikanter OR in den AVV-basierten Modellen nicht allein auf zu geringe Fallzahlen zurückzuführen ist. Dies bedeutet, dass die zwischen den Geschlechtern beobachteten Unterschiede am ehesten auf zufällige Schwankungen zurückzuführen sind.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der multivariablen Modelle für Männer und Frauen gezeigt.

NLL - Hypothese I: Risikoschätzer

Lymphatische Entitäten (LYMPH) Männer, Effektivdosis

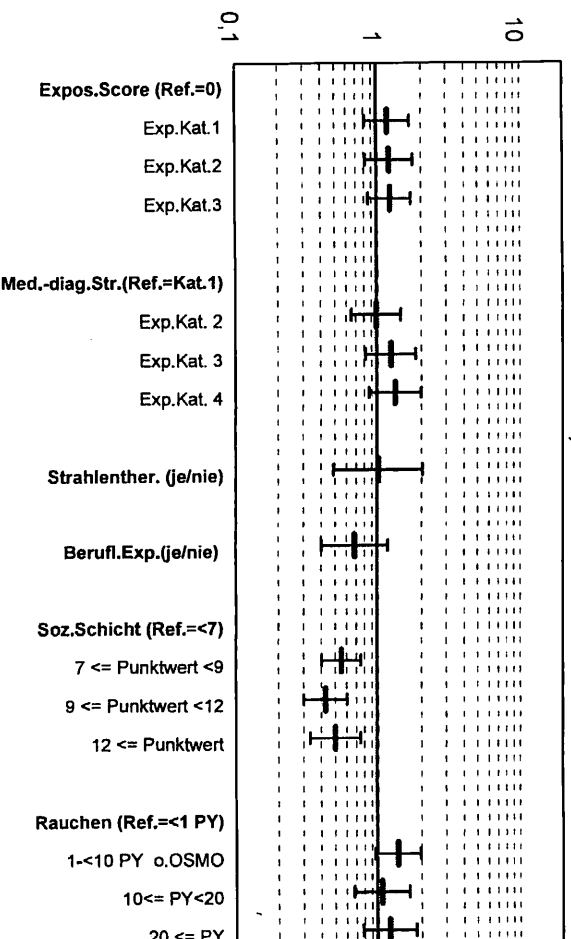


Odds Ratio für linearen Trend: OR= 1,01 (KI 0,92 – 1,10; p = 0,8971)

© Prof. W. Hoffmann, Institut für Community Medicine, EMU, Greifswald

NLL - Hypothese I: Risikoschätzer

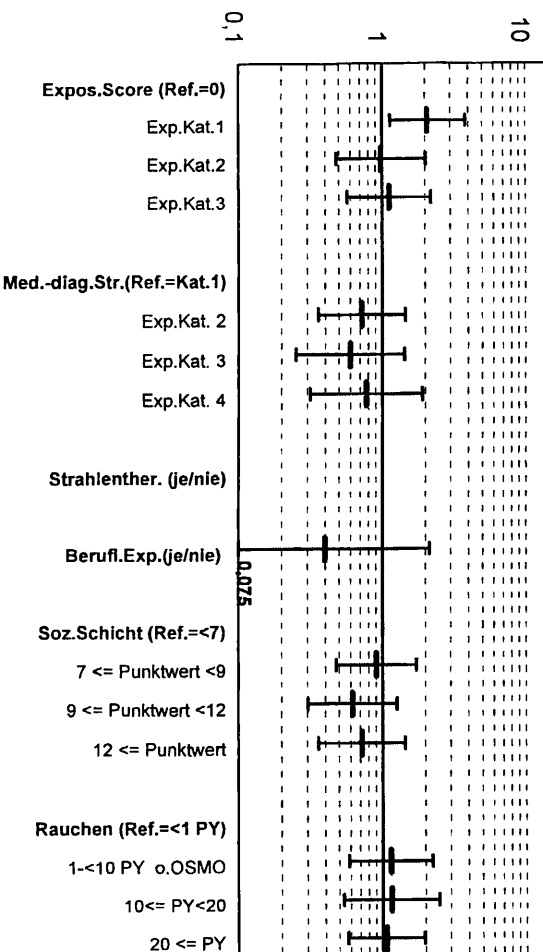
Lymphatische Entitäten (LYMPH) Frauen, Effektivdosis



Odds Ratio für linearen Trend: OR= 1,07 (KI 0,96 – 1,20; p = 0,2017)

NLL - Hypothese I: Risikoschätzer

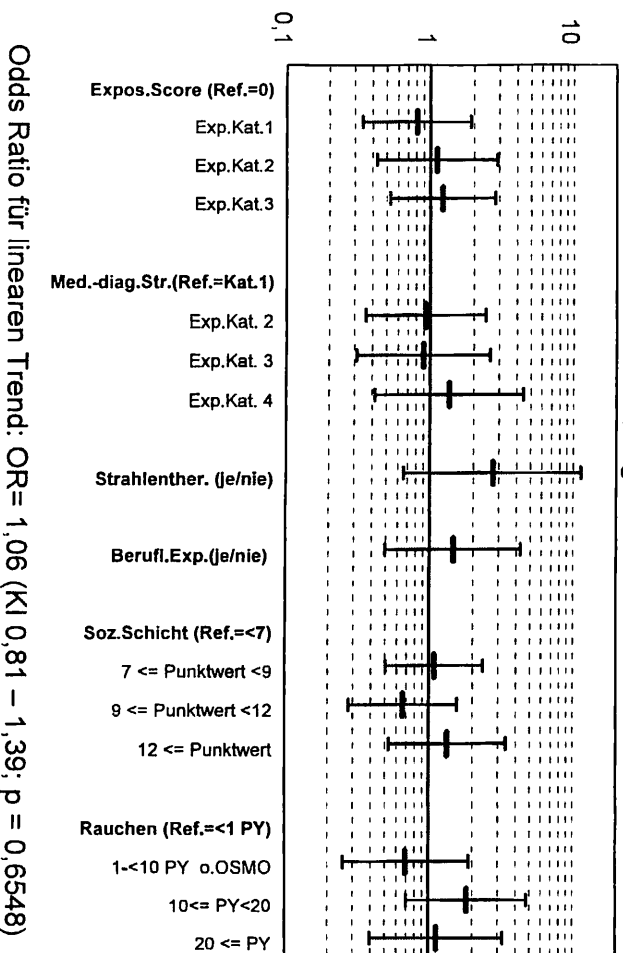
Nicht-lymphatische Entitäten (NL YMP) Männer, Organdosis rKM



© Prof. W. Hoffmann, Institut für Community Medicine, EMU/Greifswald

NLL - Hypothese I: Risikoschätzer

Nicht-lymphatische Entitäten (NL YMP) Frauen, Organdosis rKM



Bewertung der Ergebnisse zu AVV-basierten Expositionsvariablen (Haupthypothese I)

Zusammenfassend sind diese Kriterien für keine der untersuchten Entitäten für die AVV-basierten Expositionsvariablen in den finalen Modellen zur Untersuchung der Exposition gegenüber radioaktiven Nukliden aus Emissionen von Atomanlagen im Normalbetrieb erfüllt.

Einzelne Hinweise auf erhöhte Risiken sind inkonsistent zwischen den Geschlechtern und zeigen teilweise deutliche Abhängigkeiten von der gewählten Modellierung.

Aus statistischen Gründen kann nicht ausgeschlossen werden, dass dennoch ein sehr kleines Risiko vorliegt.

In die NLL wurden jedoch sämtliche Leukämie- und NHL-Patienten einbezogen, die zwischen 1986 und 1998 in den Landkreisen um die Geesthachter Atomanlagen, sowie den Landkreisen der Umgebung der AKW Standorte Brunsbüttel, Brokdorf und Stade erkrankt sind. Die NLL ist daher die größte mögliche Fall-Kontroll-Studie, die in der Studienregion zu den untersuchten Diagnosen möglich ist.

In diesem Studienansatz wurden für keine der untersuchten Krankheitsentitäten systematisch erhöhte Risiken für die Exposition gegenüber radioaktiven Nukliden aus Emissionen von Atomanlagen im Normalbetrieb festgestellt.

3. Epidemiologische Studie zu „Zeitfenstern“ der Exposition

In der Haupthypothese I der Norddeutschen Leukämie- und Lymphomstudie (NLL) wurde das Risiko der Bevölkerung gegenüber der Exposition durch Emissionen radioaktiver Nuklide aus dem Normalbetrieb von Atomanlagen untersucht. Für den Gesamtzeitraum und die Gesamtheit aller Standorte konnte nach dem Auswertekonzept der NLL kein generell erhöhtes Risiko für Leukämien und maligne Lymphome durch Atomkraftwerke im Normalbetrieb festgestellt werden. Durch die Analyse kleinräumiger Regionen und *a priori* definierter einzelner Zeiträume (5-Jahres-Zeitfenster) im Zeitraum zwischen 1986 und 1998 wurde im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Belastbarkeit der Hauptaussage der NLL überprüft.

Konkret wurde für die Erwachsenenpopulation untersucht, ob in der Umgebung einzelner Standorte oder über die Zeit systematische Unterschiede in den abgeleiteten Risikoschätzern resultieren. Hierzu wurde die relevante Expositionszeit künstlich auf *a priori* definierte Zeiträume eingeschränkt. Ein Expositionszeitfenster umfasst 5 aufeinander folgende Kalenderjahre und wurde ab dem Beginnjahr 1986 über die Zeitachse bis zum Endjahr 1998 sukzessive um jeweils ein Jahr aufsteigend auf der Zeitachse verschoben, so dass Sensitivitätsanalysen für neun Zeitfenster resultierten. In allen Analysen wurden die übrigen Lebensjahre jeweils als nicht-exponierte Zeit definiert.

Die Sensitivitätsanalyse bezieht sich primär auf die Entitäten lymphatische und nicht-lymphatische Erkrankungen (Aggregationsebene II). Lediglich explorativ wurden analoge Analysen auch für Subgruppen durchgeführt. Die Hauptanalysen betrafen die Altersgruppe der Erwachsenen (> 18 Jahre). Alle Analysen wurden für alle vier norddeutschen KKW-Standorte zusammen sowie separat für die Standorte Krümmel

und Stade durchgeführt. Separate Berechnungen wurden für die Subgruppe der Kinder (< 15 Jahre) durchgeführt. In einer sogenannten Wave-Analyse wurde schließlich überprüft, ob und gegebenenfalls inwieweit ein systematischer Einfluss der Kontaktintensität bei der Probandenrekrutierung auf die resultierenden Odds Ratio-Schätzer besteht. Hierzu wurden die oben beschriebenen Analysen separat für drei Untergruppen von Probanden durchgeführt, die sich durch ihre Teilnahmebereitschaft in unterschiedlich intensiven Rekrutierungswellen (z.B. Anschreiben, persönliches Telefonat, Hausbesuch) unterschieden. Die Analysen wurden getrennt nach Geschlecht durchgeführt.

Die Berechnungen der unadjustierten leukämie- und lymphomassoziierten Risikoschätzer basieren auf einem aufenthaltszeitgewichteten Abstandsscore. Dieser wurde zum einen nach Zeitfenstern und zum anderen nach den Kernkraftwerkstandorten Krümmel und Stade quantifiziert. Dieser Abstandsscore wird auf der Grundlage geografischer Koordinaten (Gauß-Krüger-Koordinaten) berechnet, in dem nur die Exposition innerhalb des jeweiligen betrachteten Zeitfensters und für die Standortregion(en) relevanten Expositionsjahre (Wohn- und Arbeitsphasen) jedes Probanden kumuliert werden. So kann zusätzlich nach Expositionshöhe kategorisiert werden. Alle Probanden, die sich mindestens 1 Jahr in einem spezifischen Zeitfenster oder in einer spezifischen Region (20km-Umkreis um ein KKW während dessen Betriebszeitraum) aufgehalten haben, gelten in der betreffenden Analyse als exponiert. Probanden, auf die dies nicht zutrifft, werden als Referenzprobanden herangezogen. In die Analyse der adjustierten Risikoschätzungen werden die in der NLL als relevant identifizierten weiteren Expositionen (medizinisches Röntgen, nuklearmedizinische Diagnostik, stattgehabte Strahlentherapie und berufliche Strahlenbelastung sowie die Exposition gegenüber Pestiziden und Elektromagnetischen Feldern (EMF)) als potentielle Confounder in die Analyse einbezogen. Wiederum werden die Risikoschätzer für soziale Schicht und Rauchen adjustiert.

Im Ergebnis wird in der Analyse über alle Standorte bzw. für einzelne Standorte kein spezifisches Zeitfenster mit stark erhöhten, statistisch signifikanten OR beobachtet. Dies spricht gegen eine zeitlich isolierte Exposition als Ursache für die untersuchten Erkrankungen.

Für den aufenthaltszeitgewichteten Abstandsscore sind die ermittelten Risikoschätzer für die Subgruppe der Probanden unter 15 Jahren inkonsistent über die Geschlechter. Tendenziell wurden bei beiden Geschlechtern über die Zeitfenster betrachtet höhere OR für die obere Expositionskategorie (\geq Median) ermittelt. Für das Zeitfenster 2 (1987-1991) und das Zeitfenster 6 (1991-1995) wurden jedoch entgegengesetzte Trends über die Expositionskategorien gefunden. Insbesondere bei den Mädchen führen niedrige Besetzungszahlen zu einer geringen Aussagekraft der Ergebnisse. Ein temporaler Trend kann auch hier nicht beobachtet werden.

Die Wave-Analyse ergibt bei den Männern über die ansteigenden Kontaktintensitätsstufen eine tendenzielle Zunahme der Risikoschätzer. Bei den Frauen ist dagegen ein Trend ansteigender Risikoschätzer nicht zu erkennen. Im Vergleich der lymphatischen und der nicht-lymphatischen Entitäten zeigt sich ein ähnliches Niveau der Risikoschätzer in den verschiedenen Kontaktintensitätsstufen. Insgesamt ist kein einheitlicher Trend zu beobachten, der auf einen Einfluss der Kontakthäufigkeit bei der Probandenrekrutierung auf das Leukämie- oder Lymphomrisiko hinweist.

Eine Limitation dieser nach Zeitfenstern und nach Standorten stratifizierten Untersuchung ist, dass in den jüngeren Zeitfensterzeiträumen die Besetzungszahlen der Fälle (und auch der Kontrollen, beginnend ab 1990) abnehmen. Einige Expositions-kategorien werden nur noch durch wenige Fälle repräsentiert oder sind gar nicht mehr besetzt. Dies hat unpräzise und daher wenig belastbare Risikoschätzungen zur Folge.

Diese Untersuchung zeigt jedoch, dass die Ergebnisse der Norddeutschen Leukämie- und Lymphomstudie (NLL) für einen aufenthaltszeitgewichteten Abstandsscore weitgehend robust gegenüber Einschränkungen der Expositionszeiträume und der KKW-Standorte sind.

Im folgenden sind beispielhaft die Ergebnisse für den Standort Krümmel für Männer und Frauen für Aggregationsebene II (LYMPH, NLYMP) gezeigt.

Abb. Fallzahlen für lymphatische Entitäten (LYMPH), KKW Krümmel, Männer

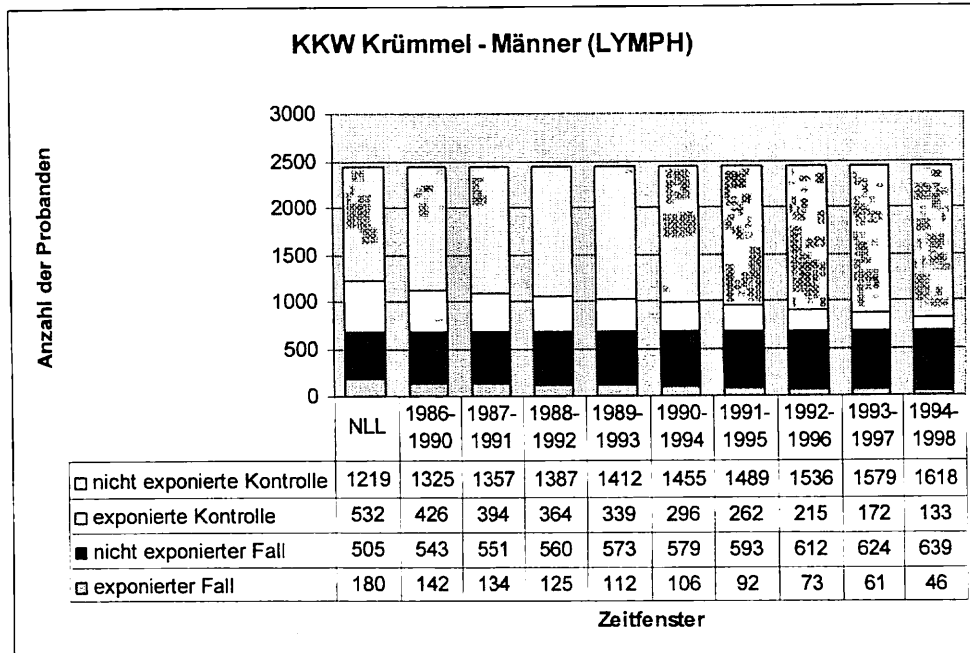


Abb. Darstellung der adjustierten Odds Ratios mit Konfidenzintervallen, KKW Krümmel, Männer

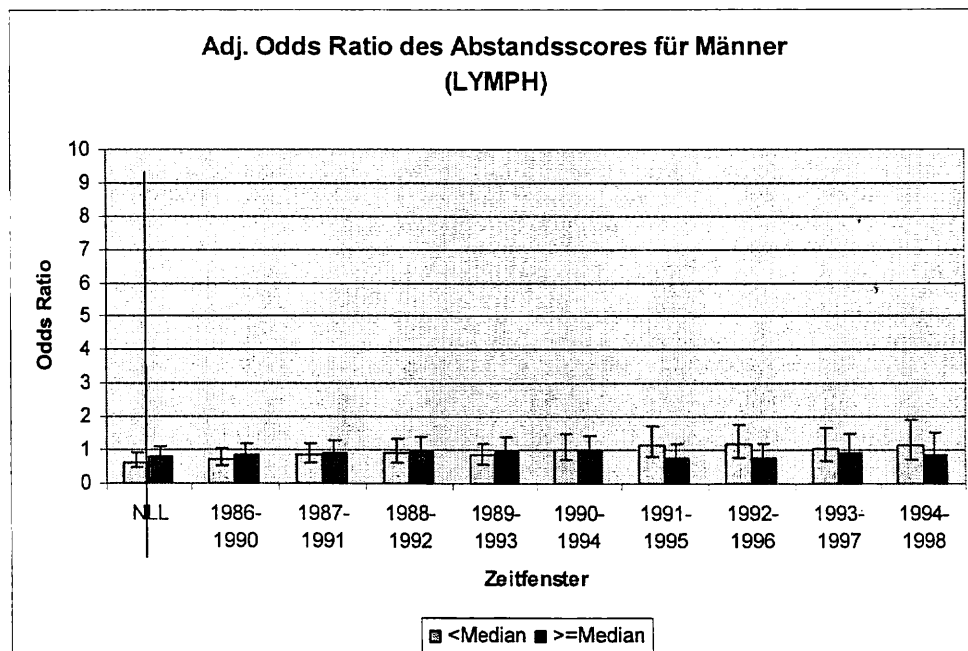


Abb. Fallzahlen für lymphatische Entitäten (LYMPH), KKW Krümmel, Frauen

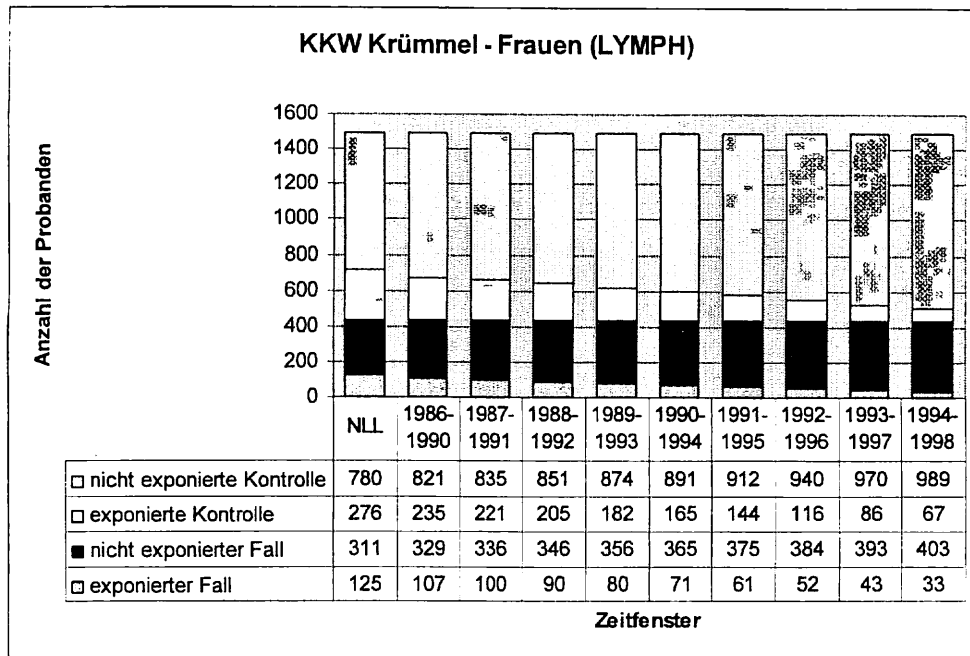


Abb. Darstellung der adjustierten Odds Ratios mit Konfidenzintervallen, KKW Krümmel, Frauen

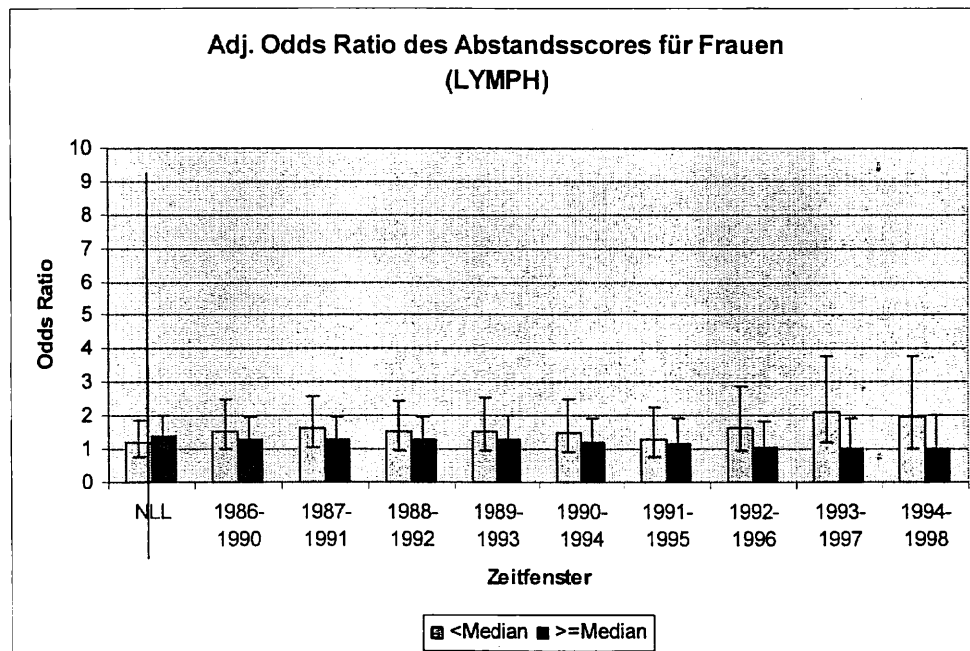


Abb. Fallzahlen für nicht-lymphatische Entitäten (NLYMP), KKW Krümmel, Männer

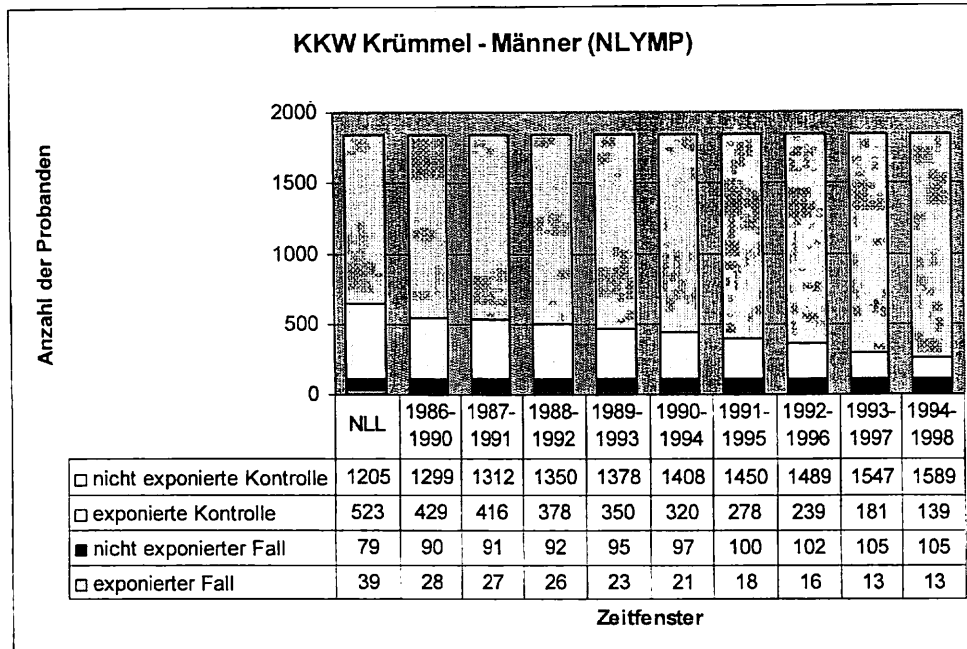


Abb. Darstellung der adjustierten Odds Ratios mit Konfidenzintervallen, KKW Krümmel, Männer

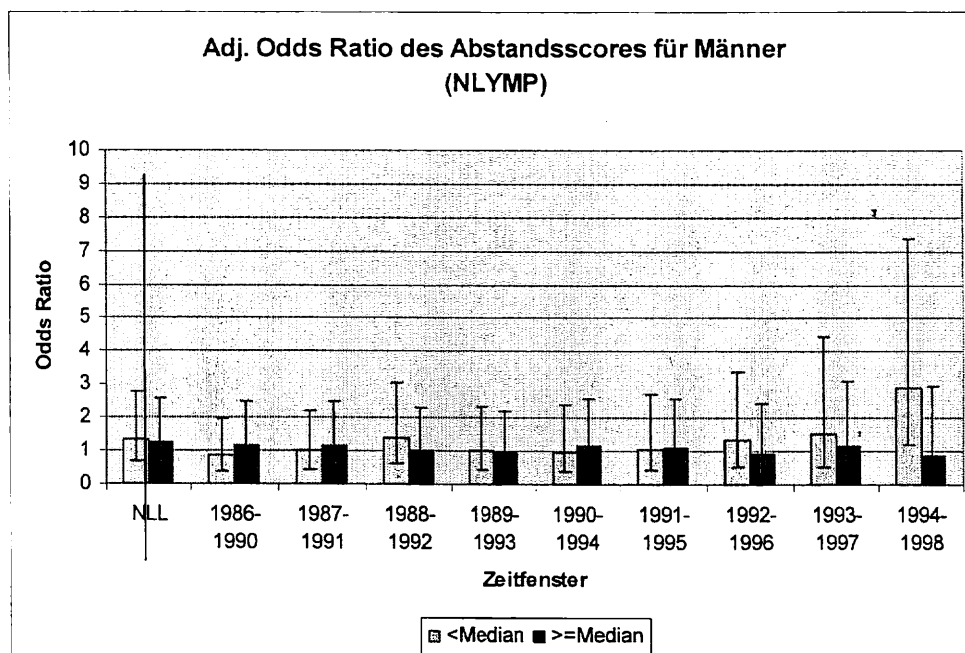


Abb. Fallzahlen für nicht-lymphatische Entitäten (NLYMP), KKW Krümmel, Frauen

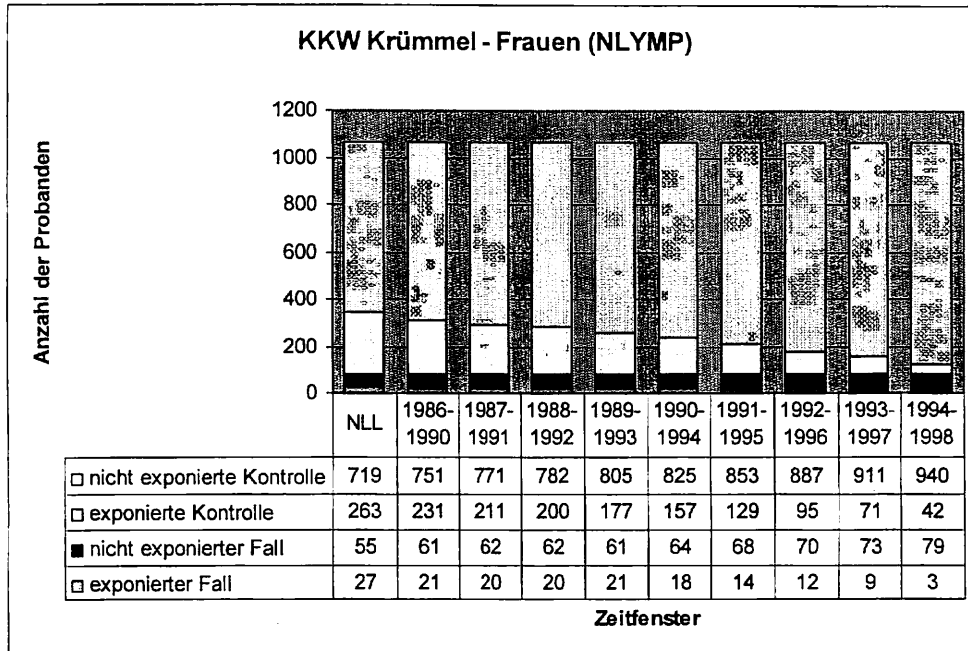
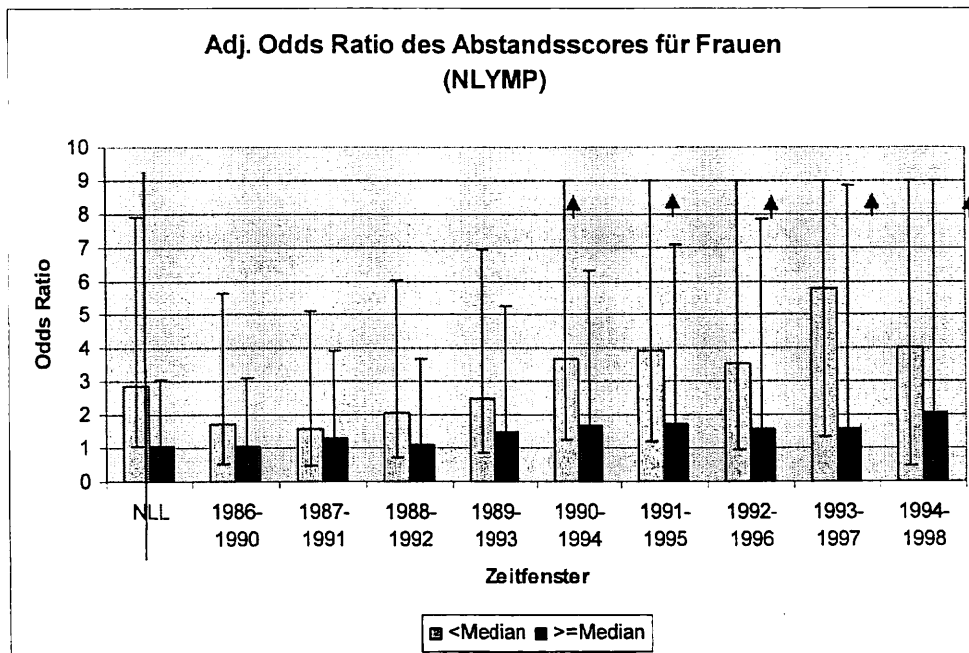


Abb. Darstellung der adjustierten Odds Ratios mit Konfidenzintervallen, KKW Krümmel, Frauen



(↑ obere Grenze des Konfidenzintervalls ist oberhalb von 9,0)

4. Aktuelle Beschreibung des „Clusters“ und Diskussion seiner statistischen Signifikanz

Hierzu liegt eine aktuelle Publikation vor (Hoffmann W, Terschüren C, Richardson D. Childhood leukaemia in the vicinity of the Geesthacht nuclear establishments near Hamburg, Germany. Environmental Health Perspectives online publication doi:10.1289/ehp.9861; Volltext unter <http://dx.doi.org/>), die ich diesem Schreiben beifüge.

Abb. Relative Erhöhung der Fallzahlen gegenüber der Erwartung und statistischer Vertrauensbereich im 5-km-Umkreis um das AKW Krümmel/GKSS für den Zeitraum 1990-2005 und verschiedene Teilzeiträume

SIR: erhöhte Inzidenzraten im 5km-Umkreis um das Kernkraftwerk Krümmel (2005)

Zeitraum	Fälle (N)	SIR	95% KI
1990 – 1991*	5	11,8	4,9 – 28,3
1990 – 1995 (erste Analyse) ¹	6	4,6	2,1 – 10,3
1990 – 1995 (Reanalyse)	8	5,8	2,9 – 11,6
1996 – 2005	6	2,3	1,0 – 5,1
1990 – 2005	14	3,5	2,1 – 6,0

1 Hoffmann W, Dieckmann H, Dieckmann H, Schmitz-Feuerhake I. A cluster of childhood leukemia near a nuclear reactor in Northern Germany. Arch Environ Health 1997; 52(4):275-280.

(weitere Ausführungen im mündlichen Vortrag vor dem Ausschuss)

Greifswald, den 9.4.2007

Prof.Dr.med. W. Hoffmann, MPH (USA)

Title of the manuscript

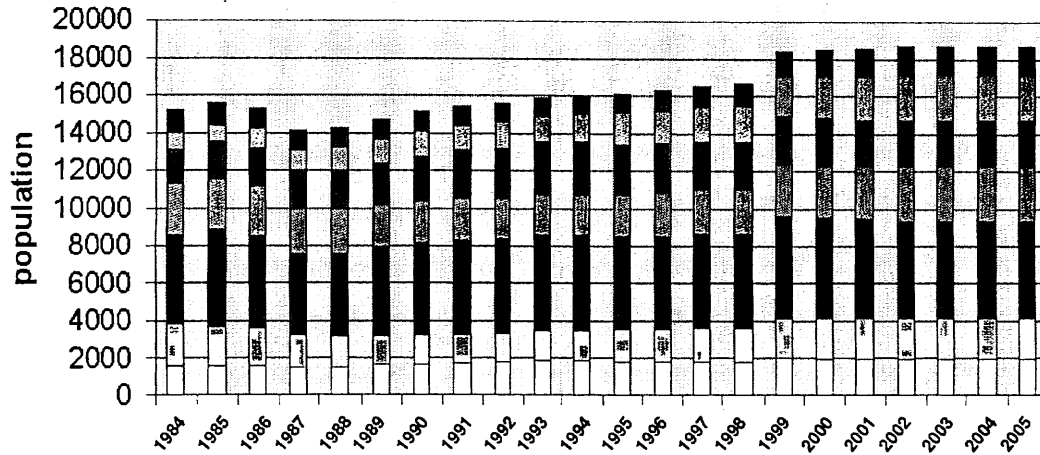
**Childhood Leukemia in the Vicinity of the Geesthacht Nuclear Establishments near
Hamburg, Germany**

This document is included to provide figures for publication as an electronic appendix that shows the annual age- and sex-specific population estimates for the study region and provides empirical support for our statements about population stability, as suggested by Reviewer 1.

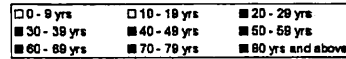
From 1987 to 1988 there is a certain decrease in populations numbers (men: 7.7% (Figure 1); women: 5.0% (Figure 2)), which is due to a correction of the registries based on the nationwide census conducted in 1987. From 1998 to 1999 there is an increase in the population of about 9%. Population numbers from 1999 to 2002 were a supplement delivery, which we ordered in 2003. Unlike for the previous period at that time the authorities did not provide information to separate citizens with non-German status, which, however, had been done for the population numbers for the time period 1984 to 1998. The “increase” in population by 9.4% (men, without correction for annual population increase; Supplemental Material, Figure 1) and 8.4% (women, Supplemental Material, Figure 2) quantitatively corresponds to the proportion of foreigners (legal aliens): 8.3% in the community of Geesthacht (Society for Innovative Social Research and Social Planing [in German: Gesellschaft für innovative Sozialforschung und Sozialplanung] 2003). For brevity, we have not included these analyses in the revised manuscript. However, you would of course be welcome to include the additional material in the electronic version.

Supplemental Material Figure 1

Population by age groups, males, municipalities within 5 km area (1984 – 2005^a)

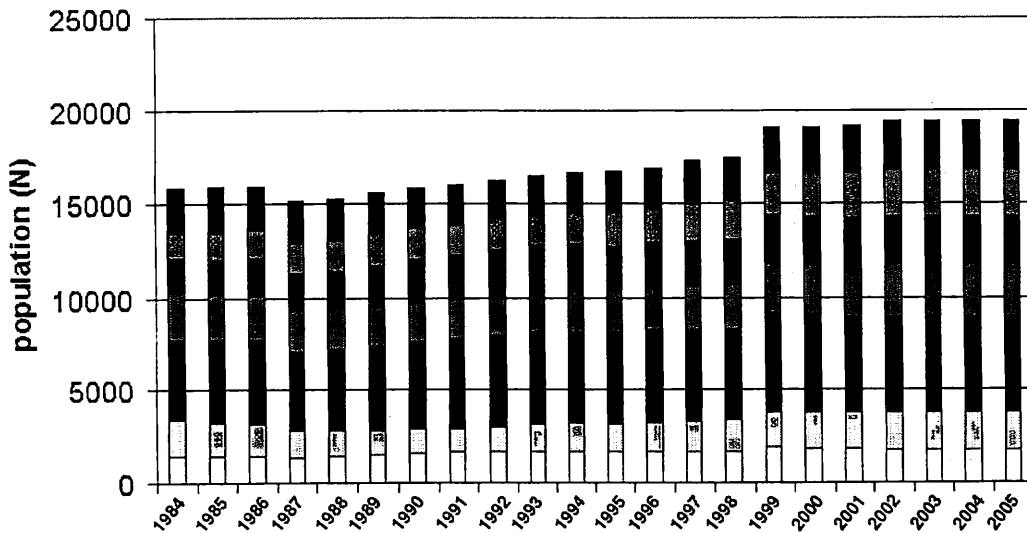


a) Population data were only available through 2002. Data from 2002 were copied to 2003, 2004, and 2005

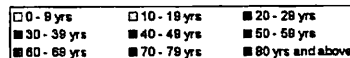


Supplemental Material Figure 2

Population by age groups, females, municipalities within 5 km area (1984 – 2005^a)



a) Population data were only available through 2002. Data from 2002 were copied to 2003, 2004, and 2005



References, Supplemental Material

Society for Innovative Social Research and Social Planing [in German: Gesellschaft für innovative Sozialforschung und Sozialplanung]. 2003. Official Social Atlas of the City of Geesthacht [in German: Amtlicher Sozialatlas der Stadt Geesthacht]. Bremen/Geesthacht, Germany

ehp

**ENVIRONMENTAL
HEALTH
PERSPECTIVES**

ehponline.org

Childhood Leukemia in the Vicinity of the
Geesthacht Nuclear Establishments near
Hamburg, Germany

Wolfgang Hoffmann, Claudia Terschueren and
David B. Richardson

doi:10.1289/ehp.9861 (available at <http://dx.doi.org/>)
Online 15 March 2007



NIEHS
National Institute of
Environmental Health Sciences

National Institutes of Health
U.S. Department of Health and Human Services

Childhood Leukemia in the Vicinity of the Geesthacht Nuclear Establishments
near Hamburg, Germany

Wolfgang Hoffmann¹, Claudia Terschueren¹, David B. Richardson²

1 Institute for Community Medicine, Section Epidemiology of Health Care and Community Health, Ernst-Moritz-Arndt University of Greifswald, Ellernholzstr. 1-2, D-17489 Greifswald, Germany

2 Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

Correspondence to:

Prof. Dr. Wolfgang Hoffmann, MPH (USA)

Institute for Community Medicine,

Section Epidemiology of Health Care and Community Health,

Ernst-Moritz-Arndt University of Greifswald,

Ellernholzstrasse 1-2, D-17489 Greifswald, Germany

Tel: (+49) 3834 867751

Fax: (+49) 3834 867752

Email: wolfgang.hoffmann@uni-greifswald.de

Running title: Childhood Leukemia in the Elbmarsch, Germany

Keywords: childhood leukemia, Germany, nuclear installations, standardized incidence ratio, time windows, vicinity

Acknowledgements

We thank Dr. Michael Csicsaky and Dr. Gabriele Raguse-Degener (Ministry for Social Affairs, Women, Family and Health of Lower Saxony, Germany) and Dr. Helga Dieckmann, representative of the citizen's group against leukemia in the Elbmarsch ("Bürgerinitiative gegen Leukämie in der Elbmarsch"), Reppenstedt, Germany, for provision of valuable information on the incident cases. We are also grateful to the treating physicians in the Elbmarsch area for participating in the incidence study. We thank the parents and relatives of many of the children who were diagnosed with leukemia in the study region, for their cooperation and support.

Funding: Wolfgang Hoffmann and Claudia Terschueren are funded by the NBL-3-Programm of the German Federal Ministry of Education and Research (BMB+F NBL-3, Phase 2, No. 01ZZ0403). David Richardson was funded by the Alfried-Krupp-von Bohlen und Halbach Foundation, Fellowship Programm „Life Sciences – Medizin, Lebens- und Gesundheitswissenschaften“ (1 May 2006 – 15 August 2006, at the Alfried-Krupp-Kolleg, Greifswald, Germany)

List of abbreviations:

CI	confidence interval
EUROCLUS	Clustering of Childhood Leukaemia in Europe
GCCR	German Childhood Cancer Registry
KKK	Kernkraftwerk Krümmel = nuclear power plant Krümmel
N	number
SIR	standardized incidence ratio

Outline of section headers:

Abstract

Introduction

Methods

 Study region

 Case ascertainment

 Population estimates

 Statistical methods

Results

Discussion

Conclusions

References

Tables

Figure legends

Figures

ABSTRACT

Background: During 1990-1991 a childhood leukaemia cluster was observed in the sparsely-populated region surrounding two nuclear establishments southeast of Hamburg, Germany. Since then several new cases have been reported. Recently a possible accidental release of radionuclides in 1986 was hypothesized.

Objective: The objective of this study was to analyse the childhood leukaemia incidence in this area since 1990.

Methods: All incident cases (aged <15 years) were ascertained during the period 1990-2005 within a 5 km radius of the Krümmel nuclear power plant. Standardized incidence ratios (SIR) were derived using county and national leukaemia incidence rates as referents. Analyses were stratified by calendar period, attained age, and by subdividing the study region into areas north versus south of the Elbe river.

Results: Fourteen cases were ascertained in the study area while 4.0 were expected based upon national referent rates (1990-2005: SIR=3.5, 95% confidence interval (CI), 1.9-5.9). The excess was not confined to the early 1990s; for the more recent time period 1999-2005 the SIR is still elevated (SIR=2.7; 95% CI, 0.9-6.2). SIRs of greatest magnitude were observed for children aged 0-4 years (SIR=4.9, 95% CI, 2.4-9.0) and for residents south of the Elbe (SIR=7.5, 95% CI, 2.8-16.4).

Conclusions: The incidence in this region is significantly higher than the childhood leukaemia incidence for Germany as a whole. To date, no unique hazards have been identified in this population. The fact that the elevated rates have persisted in this community for over 15 years warrants further investigation.

INTRODUCTION

In the early 1990s, a physician practicing in a community in northern Germany along the Elbe river, southeast of Hamburg, reported an unusual number of childhood leukemia cases among his patients. Between February, 1990 and May, 1991 five cases of acute leukemia were diagnosed among children living within 5 km of a nuclear power plant and adjacent nuclear research facility. The standardized incidence ratio for this 16-month period was 11.8 (95% CI 4.9 – 28.3) (Hoffmann et al. 1997).

The German federal states of Schleswig-Holstein, where the nuclear facilities are located, and Lower Saxony, the administrative authority for the Municipality of Elbmarsch, established expert commissions to investigate the cluster (Wassermann et al. 2004; Wichmann and Greiser 2004). Radiation physicists, virologists, meteorologists and epidemiologists studied the environment (Wassermann et al. 2004). Modestly elevated levels of caesium were detected in rainwater and air samples (Schmitz-Feuerhake et al. 1997), suggesting releases of nuclides above permitted limits, some attic dust samples from houses in the vicinity of the nuclear power plant revealed elevated levels of plutonium and americium (Schmitz-Feuerhake et al. 2003) and some, but not all, investigations suggested abnormally elevated rates of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of area residents (Brüske-Hohlfeld et al. 2001; Schmitz-Feuerhake et al. 1997).

It has been postulated that there was an accidental release of radionuclides from the nuclear research facility near this community. The research facility was established in 1958 for the purposes of research and development of nuclear reactors for commercial ships. The assertion that there was an unannounced, accidental release of radionuclides in this region (Schmitz-Feuerhake et al. 2005), however, has been an extremely contentious one, leading to dissenting expert opinions from the Commissions established to investigate the causes of the regional

leukemia excess. A recent publication notes that routine environmental sampling in the region provides evidence consistent with an accidental release of radionuclides in the region in September, 1986. Support for the theory is buttressed by an expert group of physical chemists that characterized environmental samples of the radionuclides in the region as microspheres containing enriched uranium and thorium and unlikely as fallout and by the summary statement of the expert committee of Schleswig-Holstein (Wassermann 2004). The expert commission empanelled by the Federal State of Lower Saxony (Wichmann and Greiser 2004), however, concluded that there was no support for the conclusion of an accident. Given the lack of conclusive evidence of an accidental release of radiation, the Northern Germany Leukemia and Lymphoma study derived estimates of doses from routine operations of the nuclear power facility; the resultant dose estimates are orders of magnitude below the level at which any regional excess of childhood leukemia would be expected (Hoffmann et al. 2003). Given our inability to reliably classify residents into subgroups defined by exposure to a suspected accidental release of radionuclides, the objective of this study was to compare the number of cases of childhood leukemia observed in this region to expectations based upon county and national childhood leukemia incidence rates over a 16-year period (1990-2005).

METHODS

Study region

The study region comprises an area defined by a 5 km radius surrounding the nuclear power plant (Kernkraftwerk Krümmel, KKK) and includes the communities of Marschacht, Tespe, Geesthacht, Hamwarde, Wiershop, and Krukow in the Federal States of Schleswig-Holstein and Lower Saxony (Figure 1). The choice of a circular area around KKK reflects the ecologic nature of this study which refers to KKK as a point source. A radius of 5 km was selected for comparability to a previous report (Hoffmann et al. 1997) and to other studies examining disease excesses near posited environmental point sources in Germany (Hoffmann et al. 1993;

Goans et al. 1997; Michaelis et al. 1992; Möhner and Stabenow 1993) and other countries (Laurier and Bard 1999; Shleien et al. 1991). The area of investigation was defined at the start of the study and prior to the prospective ascertainment of incident cases.

Case ascertainment

Ascertainment of all childhood leukemia cases diagnosed among residents of the study region during the period 1990-1998 was accomplished by review of medical records from specialized treatment centres, hospitals, clinics and other primary sources in the study region and in Hamburg (Hoffmann et al. 2002). This case ascertainment was conducted as part of the Northern Germany Leukemia and Lymphoma Study, a study of leukemia and lymphoma among children and adults in six northern counties in Germany. Consequently, this case ascertainment procedure provided information on cases among residents of the study region as well as among all residents of the surrounding counties. All cases included in this analysis were documented in the German Childhood Cancer Registry (GCCR). Ascertainment of childhood leukemia cases diagnosed in the study region during the subsequent period, 1999-2005, was based on reports of local physicians and public health authorities. All cases were confirmed by the GCCR. Due to the centralization of pediatric oncology in Germany and the extensive participation in national and international clinical studies the registry has reached a high degree of medical quality and population based coverage of all incident cases (Kaatsch et al. 1999; Kaatsch and Spix 2005).

Population estimates

The Statistics Authorities for the Federal States of Schleswig-Holstein and Lower Saxony provided population estimates for the period 1990 to 2002 for the communities within the 5 km radius of the KKK, as well as population estimates for the six counties neighboring the study region. We used the population estimates for 2002 to represent the population counts for

the years 2003-2005 assuming no changes in the population within this period. Population estimates for children under age 15 were categorized in four age groups (<1 year, 1-4 years, 5-9 years, and 10-14 years) in order to correspond to the tabulations of German national cancer incidence rates.

Statistical methods

Standardized incidence ratios (SIR) were calculated as the ratio of the observed numbers of cases to the expected numbers derived by multiplying the age-specific population counts for the study region by German annual childhood leukemia incidence rates for the period 1990-2005 (Kaatsch et al. 1999; Kaatsch and Spix 2005). Exact 95% confidence intervals were calculated based upon methods described in Rothman and Boice (1979).

Childhood leukemia cases and population estimates for the period 1990-1998 were available for the six counties neighboring the study region. SIRs for each of the six counties neighboring the study region were calculated, deriving the expected numbers of cases by multiplying the age-specific population counts for each county by German annual childhood leukemia incidence rates. We also calculated SIRs for the study region using annual leukemia rates for this six-county region as an alternative to using German national leukemia rates as the referent.

SIRs were calculated with and without stratification by calendar time. Given the small population in the study region, the number of observed and expected cases per calendar year was small. Therefore, rather than calculate annual SIRs, we calculated quinquennial SIRs, summing observed and expected case counts in a series of moving 5-year time windows (i.e., for the periods 1990-1994, 1991-1995, ... 2001-2004). We also calculated summary SIRs for the period of case ascertainment via the Northern Germany Leukemia and Lymphoma Study

(1990-1998) and the period of subsequent follow-up (1999-2005), and examined these period-specific SIRs cross-classified by categories of attained age (0-4 years, 5-9 years, and 10-14 years) and with stratification of the communities in the study region into subgroups living north versus south of the Elbe river.

RESULTS

Table 1 reports the characteristics of cases ascertained in the 5-km circular area around the nuclear power plant (KKK). The majority (86%) of cases were acute lymphatic leukemia, while the remainder was acute myeloid leukemia. Most of the cases were males (79%) and were diagnosed younger than 5 years of age (71%).

Figure 1 shows the geographic distribution of cases. The case identification numbers shown in Table 1 (column 1) correspond to the numbers that index the cases shown in Figure 1. As suggested by this map, the study area is relatively rural, encompassing several 'green' spaces where there are no streets or houses. For reference, 4667 children under age 15 years resided in the study region in 1990. 4 of the first 5 cases (and 6 out of the total of 14 cases) lived in villages along the Elbe river on the opposite site of the power plant at the time of diagnosis. Seven cases lived in Geesthacht, the nearest town to the KKK. Only one case's residence was located in the northeast of the power plant.

Table 2 shows observed and expected numbers of childhood leukemia cases by calendar year (1990-2005), where expected numbers are based upon German national childhood leukemia incidence rates. In 1990 and 1991, 5 cases of childhood leukemia were observed in the study region while 0.45 cases were expected, consistent with previous reports of an eleven-fold excess of childhood leukemia in the region during this period. In total, over the period 1990-

2005 fourteen cases of acute leukemia were observed in the study area (SIR=3.5, 95% CI 1.9 – 5.9).

The last column of Table 2 shows the expected numbers of cases (for the period 1990-1998) derived when using childhood leukemia incidence rates for the residents of the six counties surrounding the study region as the referent. The expected numbers of cases in 1990 and 1991 are similar in magnitude to the values derived when using national referent rates, demonstrating that previous reports of excess leukemia in the study region based upon comparisons to national referent rates are only marginally changed by use of local childhood leukemia incidence rates as referents. Over the nine-year period 1990-1998, the SIR for childhood leukemia in the study region derived using county referent rates is 3.6 (95% CI, 1.7-6.9), with peak incidence occurring in 1990, 1991, and 1995. In analyses based upon national referent rates, the SIR for the period 1990-1998 is 4.2 (95%CI, 1.9-8.1).

The 5 km study region includes parts of two counties, Lauenburg to the north and Harburg to the south. The observed number of cases in Lauenburg during the period 1990-1998 is very close to the expected number derived when using national referent rates (SIR=1.02 , 95%CI, 0.51-1.83) while the observed number of cases in Harburg during the period 1990-1998 is greater than the expected number (SIR=1.56, 95%CI, 0.96-2.38). Information on childhood leukaemia cases was also ascertained for four proximate counties: Luneburg, Pinneberg, Steinburg, and Stormarn. The observed numbers of cases in Luneburg and Stormarn during the period 1990-1998 were less than expected based upon national referent rates (SIR=0.54 , 95%CI, 0.18-1.27; and, SIR=0.95, 95%CI, 0.49-1.66, respectively). The observed numbers of cases in Pinneberg and Steinburg during this period were greater than expected (SIR=1.22, 95%CI, 0.75-1.89; and, SIR=1.56, 95%CI, 0.85- 2.62, respectively).

Using national referent rates we examined SIRs for the study region during the period 1999-2005. Over this period fewer than 2 cases of childhood cancer were expected in the study region while 5 cases were observed (SIR=2.7, 95% CI, 0.9-6.2). The average annual expected number of cases during this period was 0.25, suggesting that about 1 case of childhood leukemia was expected in the 5 km region surrounding the KKK every 4 years. As shown in Table 2, in most, but not all, calendar-periods the observed number of childhood leukemia cases exceeded expectation. SIRs were calculated via moving 5-year time-windows in order to examine the temporal pattern of childhood leukemia incidence in the region via a method that minimizes some of the year-to-year variation in rates (Figure 2). During the first five quinquennial periods of observation (1990-1994, 1991-1995, ... 1994-1999), the observed number of childhood leukemia cases exceeded the expected number by more than a factor of 3 and the 95% confidence intervals constructed for each of these quinquennial intervals excluded unity. During the next five quinquennial periods (1995-2000, 1996-2001, ..., 1999-2003), the SIRs ranged between 1.0 and 3.0 and for two quinquennial periods, 1996-2000 and 1997-2001, the SIR was less than unity. The 95% confidence intervals constructed for each of these quinquennial intervals included unity. During the final two quinquennial period, 2000-2004 and 2001-2005, the SIR increased in magnitude and the 95% confidence interval for SIR calculated for the most recent quinquennial period excluded unity.

Table 3 reports SIRs for childhood leukemia for three categories of attained age (0-4, 5-9, and 10-14 years). During the period 1990-1998, SIRs were of greatest magnitude for the age range 0-4 years, intermediate for the age range 5-9 years, and smallest in magnitude for the age range 10-14 years. In the period 1999-2005, SIRs were also of greatest magnitude for the age range 0-4 years; however, no cases were observed in the age range 5-9 years. Over the total study period, SIRs were above unity for each of the categories of attained age, with the largest magnitude SIR (4.91) observed for the youngest category of attained age at diagnosis.

Table 4 reports SIRs for childhood leukemia separately for those communities residing north of the Elbe river and south of the Elbe river. During the period 1990-1998, the SIR for childhood leukemia was above unity for residents of the communities north of the Elbe river (SIR=2.66), but was of most pronounced elevation for the residents in communities south of the Elbe (SIR=12.68). In the period 1999-2005, SIRs were elevated for communities north and south of the Elbe river, with approximately two and half the times the number of cases observed as expected in communities on either side of the river. Over the total study period, the SIR was 2.65 for communities north of the Elbe and 7.65 for communities south of the Elbe. A map of SIRs for the period 1990-2005, calculated for more detailed geographic units is shown in Figure 3. A total of 8 cases were observed north of the river Elbe. The cases all lived in the largest of four rural communities (3.7 expected). The three rural communities in the northeast had zero cases observed (0.14 expected). Incidence was higher in both rural communities south of the river Elbe (4 cases observed, 0.41 expected; SIR=9.75).

DISCUSSION

The incidence of childhood leukemia in the region surrounding the nuclear research and nuclear power facilities in the Elbmarsch municipality is significantly higher than the childhood leukemia incidence rate for Germany as a whole. The excess of childhood leukemia in this region was not confined to the years 1990-1991, when a case cluster was first reported. The majority of these are cases of acute lymphoblastic leukemia, conforming to expectations based upon German Childhood Cancer Registry incidence data for the period.

Several characteristics of this local excess of childhood leukemia warrant comment. The first is the magnitude of the excess: during the period from 1990 to 2005, there were 14 cases ascertained in the region defined by a 5 km radius. When compared to several other highly-

discussed leukemia clusters near European nuclear facilities this is largest series of childhood leukemia cases reported to-date (despite a definition that is relatively narrow both in terms of eligible ages for case inclusion and residential distance from the facility) (Black et al. 1994; Draper et al. 1988; Hoffmann et al. 1997; Viel et al. 1993). For example, the cluster of childhood cancers among children in Seascale reported by Gardner et al. (1987) included five deaths from leukemia.

The persistence over time of the excess of childhood leukemia in this region is also noteworthy and bears on consideration of causal explanations for a localized excess of leukemia. Kinlen et al. (1993) has suggested that local excesses of childhood leukemia may occur as a result of an infectious agent that accompanies in-migration to a rural community. Such a hypothesis offers an explanation for an episodic excess of leukemia. However, while some in-migration and population mixing may have occurred in the study region, the fact that the population in this area was fairly stable over the last two decades (see Supplemental Material) renders a population-mixing hypothesis less persuasive as an explanation for the persistent elevation of childhood leukemia.

Previous investigators have examined the incidence of childhood cancer in the study region in the decade prior to 1990. During the period 1980-1989 the expected occurrence of childhood cancer in the study area was approximately 0.21 cases per year; Schmitz-Feuerhake et al. (2005) reported that two cases of leukemia were observed during the period 1980-1989, which is slightly less than the number of cases expected based upon German Childhood Cancer Registry incidence data (Schmitz-Feuerhake et al. 2005). An advantage of the current analysis is that minimizes (for prospectively ascertained cases) potential concerns about post-hoc definition of the geographic boundaries of the study region after examination of the spatial distribution cases. Rather, a suspected cluster was identified in the early 1990s near a

suspected point source; cases were then ascertained forward in time for the region (periodic case ascertainment, in fact, is still ongoing for this region).

Alternative causal explanations for the elevated childhood leukemia incidence in this region have been suggested, including environmental releases of radionuclides from the nuclear power plant or nuclear research facility located in the study region. In 2004 two expert commissions published reports on the Elbmarsch region. Both commissions emphasized the significantly elevated SIR and the occurrence of additional cases in the area of the Elbmarsch as worrying, but found the results of scientific investigations inconsistent. The commission of Lower Saxony (Wichmann and Greiser 2004) concluded that there is no association between childhood leukemia and the emissions during the normal operations of the nuclear facilities in the Elbmarsch and suggested that not all local risk factors may have been identified and investigated and/or that the people living in this area may carry a certain susceptibility for leukemia. This committee mentioned chance as a plausible alternative explanation. The experts in the Schleswig-Holstein committee concluded that the sudden onset of the cluster and several observed environmental contaminations by uranium, thorium, plutonium and americium isotopes indicate an accidental release of radioactivity as a likely cause of the elevated SIR for childhood leukemia (Wassermann et al. 2004).

We considered residence (at time of diagnosis) in the study area as part of the definition of our study population. While we do not have complete residential history information for all cases included in this study, we have confirmed that all cases ascertained between 1990 and 1998 were born in the study region (and resided there until case diagnosis). We do not, however, have residential history information for the most recently diagnosed cases (those diagnoses since 1999).

Studies of exposure biomarkers have also been conducted to investigate the hypothesis that exceptional environmental radiation exposures may have occurred in the region. Of particular interest have been analyses of structural chromosomal aberrations which serve as indicators for radiation induced DNA-damage. Dannheim (1996) assessed chromosomal aberrations in healthy siblings (N=5) of the leukemia cases (Schmitz-Feuerhake et al. 2005), and N=10 control children, reporting an 8-fold increase of “dicentric chromosomes” and “ring chromosomes” in the siblings of the cases. Brüske-Hohlfeld et al. (2001) also used chromosomal aberrations as biomarkers to investigate a potential radiation exposure of random samples of children in the municipality of Elbmarsch (N=42) and a control region (N=30). The authors found no difference in the frequency of dicentric and ring chromosomes between these groups. Schmitz-Feuerhake et al. (1993, 1997) studied chromosomal aberrations in 21 adults (19 females and 2 males) living within 5 km of the KKK and N=25 (9 females and 16 males) controls who were living in the city of Bremen. The adults from the study region near KKK showed a significant elevation of dicentric chromosomes when compared to the controls (dicentric chromosomes/metaphase: 5km area 1.77×10^{-3} ; controls 0.46×10^{-3} ; p-value < 0.01). Additionally an observed overdispersion of dicentric chromosomes in cells of the local residents (Schmitz-Feuerhake et al. 1997) suggested a contribution of densely ionizing alpha emitters. Because of these findings attention has shifted to scenarios presuming an accident with a release of radionuclides as the causing factor. Schmitz-Feuerhake et al. (2005) recently reported supporting evidence for an accidental event in the adjacent nuclear research facility in September 1986. From two of the adults blood samples were taken again in 1996. Samples of both adults showed elevated rates of dicentric chromosomes in the first measurements in 1992, but the rates had declined were back to normal in this follow-up investigation in 1996 (Schmitz-Feuerhake et al. 1997).

A population based case-control study of leukemia and lymphoma cases diagnosed between 1986 and 1998 (<75 yrs at time of diagnosis) has been conducted in the six counties around Hamburg (an expanded study region that encompasses approximately one million inhabitants). The study was designed to assess exposures to ionizing radiation from routine operations of the region's nuclear facilities, medical procedures, and occupational, pesticides and electromagnetic fields. Risk estimates for ionizing radiation for the age group of children under fifteen with acute lymphatic leukemia did not reveal an explanation of the cluster in the Elbmarsch area (Hoffmann et al. 2002).

Conclusions

One view of cancer clusters holds that the clustering in space and time of cases routinely occurs by chance (Bellec et al. 2006; McNally et al. 2002; Petridou et al. 1996), although investigations such as the EUROCLUS study suggest that Isolated intense clusters of childhood leukemia are rare (Alexander 1998). An alternative view holds that disease causation may be attributed to chance when it is introduced by design in a study (e.g., random exposure assignment); however, in a non-randomized setting an excess of disease in a place and time necessarily reflects some constellation of causal factors that, in principle, could be identified. To date, there remains substantial uncertainty about the factors that explain the persistently high rate of childhood leukemia in the Elbmarsch region of Germany. More broadly, the evidence of elevated childhood leukemia rates in the region near the KKK in the Elbmarsch region becomes another piece in a growing puzzle constituted by the literature on case-control studies of associations between living in the vicinity of nuclear facilities and childhood leukaemia (Gardner 1991; Pobel and Viel 1997). A recent hypothesis of an accident in the nuclear research facility adjacent to the KKK in 1986 (Schmitz-Feuerhake et al. 2005), is challenged since it appears unlikely that such an accident could have escaped environmental surveillance and no action by public authorities was taken. Further studies of chromosome

aberrations might help to evaluate the hypothesis of an accidental release of radiation near the KKK and epidemiologic surveillance should continue to investigate and characterize the evolution of leukemia rates in the region.

References

- Alexander F. 1998. Clustering of childhood acute leukaemia The EUROCLUS project. *Radiat Environ Biophys* 37:71-74.
- Bellec S, Hemon D, Rudant J, Goubin A, Clavel J. 2006. Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer* 94:763-770.
- Black RJ, Sharp L, Harkness EF, McKinney PA. 1994. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: Incidence in children and young adults resident in the Dounreay area of Caithness, Scotland in 1968-1991. *J Epidemiol Community Health* 48:232-236.
- Brüske-Hohlfeld I, Scherb H, Bauchinger M, Schmid E, Fender H, Wolf G, et al. 2001. A cluster of childhood leukaemias near two neighbouring nuclear installations in Northern Germany: prevalence of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 77, No.1:111-116.
- Dannheim B. 1996. Retrospective Dose Estimation of Children [in German]. In: *Strahlenbiologie und Strahlenschutz* (Heinemann G, Pfob H, eds.). Hannover: Fachverband für Strahlenschutz e.V., 172-176.
- Draper GJ, Lloyd A, Wilkie D. 1988. Childhood Leukaemia and Dounreay. *The Lancet* 30:287.
- Gardner MJ. 1991. Father's occupational exposure to radiation and the raised level of childhood leukemia near the Sellafield nuclear plant. *Environ Health Perspect* 94:5-7.
- Gardner MJ, Hall AJ, Downes S, Terrell JD. 1987. Follow up of children born to mothers resident in Seascale, West Cumbria (birth cohort). *Br Med J* 295:822-827.
- Goans RE, Holloway EC, Berger ME, Ricks RC. 1997. Early Dose Assessment Following Severe Radiation Accidents. *Health Phys* 72, No.4:513-518.
- Hoffmann W, Dieckmann H, Dieckmann H, Schmitz-Feuerhake I. 1997. A cluster of childhood leukemia near a nuclear reactor in Northern Germany. *Arch Environ Health* 52:275-280.

- Hoffmann W, Kranefeld A, Schmitz-Feuerhake I. 1993. Radium-226-contaminated drinking water: hypothesis on an exposure pathway in a population with elevated childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 101 Suppl 3:113-115.
- Hoffmann W, Terschueren C, Schill W, Pohlabein H, Greiser E. 2002. Report (Part I) - Radioactive nuclides of emissions from nuclear installations (main hypothesis D) [in German]. Bremen:Ministerium für Umwelt, Natur Forsten Schleswig-Holstein, Ministeriums für Frauen Arbeit und Soziales Niedersachsen and Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS).
- Hoffmann W, Terschueren C, Schill W, Pohlabein H, Greiser E. 2003. Northern Germany Leukemia and Lymphoma Study (NLL), Results Report - Abridged version, Commissioned by the Ministry of Environment, Nature Conservation and Agriculture of the Land Schleswig-Holstein and the Ministry of Social Affairs, Women, Family Affairs and Health of Lower Saxony. Bremen:Bremen Institute for Preventive Research and Social Medicine (BIPS).
- Kaatsch P, Kaletsch U, Spix C, Michaelis J. 1999. Jahresbericht 1998 Deutsches Kinderkrebsregister [in German]. Mainz:Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD).
- Kaatsch P, Spix C. 2005. Jahresbericht 2004 des Deutschen Kinderkrebsregisters [in German]. Mainz:German Childhood Cancer Registry.
- Kinlen LJ, O'Brien F, Clarke K, Balkwill A, Matthews F. 1993. Rural population mixing and childhood leukaemia: effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site. *Br Med J* 306:743-748.
- Laurier D, Bard D. 1999. Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites. *Epidemiol Rev* 21:188-206.
- McNally RJQ, Alexander FE, Birch JM. 2002. Space-time clustering analyses of childhood acute lymphoblastic leukaemia by immunophenotype. *Br J Cancer* 87:513-515.

- 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.
- Möhner M, Stabenow R. 1993. Childhood malignancies around nuclear installations in the former GDR. *Medizinische Forschung* 6:59-67.
- Petridou E, Revinthi K, Alexander FE, Haidas S, Kolioukas D, Kosmidis H, et al. 1996. Space-time clustering of childhood leukaemia in Greece: evidence supporting a viral aetiology. *Br J Cancer* 73:1278-1283.
- Pobel D, Viel JF. 1997. Case-control study of leukemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: The environmental hypothesis revisited. *Br Med J* 314:101-106.
- Rothman KJ, Boice JD. Jr. 1979. *Epidemiologic Analysis with a Programmable Calculator*. [79-1646]. Washington DC, NIH. NIH Publication. US Government Printing Office.
- Schmitz-Feuerhake I, Dannheim B, Heimers A, Oberheitmann B, Schröder H, Ziggel H. 1997. Leukemia in the proximity of a German boiling-water nuclear reactor: Evidence of population exposure by chromosome studies and environmental radioactivity. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl. 6):1499-1504.
- Schmitz-Feuerhake I, Mietelski JW, Gaca P. 2003. Transuranic isotopes and 90SR in attic dust from the vicinity of two nuclear establishments in northern Germany. *Health Phys* 84(5):599-607.
- Schmitz-Feuerhake I, Dieckmann H, Hoffmann W, Lengfelder E, Pflugbeil S, Stevenson AF. 2005. The elbmarsch leukemia cluster: are there conceptual limitations in controlling immission from nuclear establishments in Germany? *Arch Environ Contam Toxicol* 49:589-600.
- Shleien B, Rutenber AJ, Sage M. 1991. Epidemiologic studies of cancer in populations near nuclear facilities. *Health Phys* 61:699-713.

- Viel JF, Richardson S, Danel P, Boutard P, Malet M, Barrelier P, et al. 1993. Childhood leukemia incidence in the vicinity of La Hague nuclear-waste reprocessing facility (France). *Cancer Causes Control* 4:341-343.
- Wassermann O. 2004. Erkenntnisse der schleswig-holsteinischen Fachkommission Leukämie im Zeitraum 1993-2004 zur Ursache der in der Nahumgebung der Geesthachter Atomanlagen aufgetretenen Leukämiehäufungen bei Kindern (final report of the experts' commission of Schleswig-Holstein) [in German]. Kiel: Eigenverlag.
- Wassermann O, Dieckmann H, Schmitz-Feuerhake I, Kuni H, Scholz R, Lengfelder E. 2004. Childhood Leukaemia in the proximity of the nuclear facilities of Geesthacht. Findings of the Expert Commission of the German Federal State Schleswig-Holstein in the Period 1993 - 2004 on the Causes of the Increased Incidence [in German]. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 18:32-34.
- Wichmann E, Greiser E. 2004. Untersuchungsprogramm Leukämie in der Samtgemeinde Elbmarsch - Fragestellung, Ergebnisse, Beurteilungen - Expertenkommission und Arbeitsgruppe Belastungsindikatoren (final report of the experts' commission of Lower Saxony about leukemia in the Elbmarsch area) [in German]. Hannover: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen Familie und Gesundheit.

Tables

Table 1. Characteristics of cases of childhood leukemia ascertained in the 5-km study region located in the municipality of Elbmarsch, Germany (1990 – 2005)

Case ID	Diagnosis	Sex	Age at diagnosis (years)	Date of diagnosis (Month/Year)
1	c-ALL	F	3	2/1990
2	c-ALL	M	9	3/1990
3	AML	M	9	4/1990
4	c-ALL	F	1	1/1991
5	c-ALL	M	2	5/1991
6	AML	M	1	7/1994
7	T-ALL	M	10	5/1995
8	ALL	M	4	8/1995
9	c-ALL	M	3	6/1996
10	ALL	F	3	8/2001
11	ALL	M	10	10/2002
12	ALL	M	4	3/2003
13	ALL	M	2	3/2004
14	ALL	M	4	11/2005

c-ALL=common acute lymphocytic leukemia; AML: acute myeloid leukemia; T-ALL: acute lymphoblastic leukemia of T-cell type, F = female, M = male

Table 2. Observed and expected numbers of childhood leukemia cases by calendar year in the 5-km study region located in the municipality of Elbmarsch, Germany (1990 – 2005)

Year	Observed	National referent	County referent
		Expected ^a	Expected ^b
1990	3	0.22	0.34
1991	2	0.23	0.34
1992	0	0.23	0.22
1993	0	0.24	0.22
1994	1	0.24	0.40
1995	2	0.23	0.21
1996	1	0.24	0.23
1997	0	0.25	0.25
1998	0	0.24	0.28
1999	0	0.27	
2000	0	0.27	
2001	1	0.27	
2002	1	0.27	
2003	1	0.27	
2004	1	0.27	
2005	1	0.27	

a) expected counts derived using annual age-specific German national childhood leukemia incidence rates as the referent.

b) expected counts derived using annual age-specific childhood leukemia incidence rates for the six counties surrounding the study region as the referent.

Table 3 Standardized incidence ratios for childhood leukemia (ages less than 15 years) and observed numbers of cases in two categories of calendar time (1990-1998 and 1999-2005) and three categories of attained age (0-4, 5-9, and 10-14 years).

Time period	1990-1998						1999-2005						Total (1990-2005)			
	Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	Exp	SIR	95% CI
Age (years)																
0-4	6	1.11	5.39	1.98, 11.72	4	0.92	4.33	1.18, 11.09	10	2.04	4.91	2.35, 9.03				
5-9	2	0.63	3.20	0.39, 11.55	0	0.55	--	--, --	2	1.17	1.71	0.21, 6.16				
10-14	1	0.38	2.61	0.07, 14.56	1	0.41	2.43	0.06, 13.53	2	0.79	2.52	0.30, 9.09				
Total	9	2.12	4.24	1.94, 8.05	5	1.88	2.66	0.86, 6.20	14	4.00	3.50	1.91, 5.87				

Obs: Observed number of leukemia cases.

Exp: Expected number of cases, derived using German national annual age-specific leukemia incidence rates.

SIR: Standardized incidence ratio.

CI: confidence interval.

Table 4 Standardized incidence ratios for childhood leukemia (ages less than 15 years) and observed numbers of cases for communities north versus south of the Elbe river.

Time period	1990-1998				1999-2005				Total (1990-2005)				
	Community location relative to the Elbe	Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	Exp	SIR	95% CI
North		4	1.71	2.34	0.64, 6.00	4	1.50	2.66	0.73, 6.82	8	3.21	2.49	1.08, 4.91
South		5	0.42	12.04	3.91, 28.09	1	0.38	2.63	0.07, 14.65	6	0.80	7.54	2.77, 16.41
Total		9	2.12	4.24	1.94, 8.05	5	1.88	2.66	0.86, 6.20	14	4.00	3.50	1.91, 5.87

Obs: Observed number of leukemia cases.

Exp: Expected number of cases, derived using German national annual age-specific leukemia incidence rates.

SIR: Standardized incidence ratio.

CI: confidence interval.

Figure legends

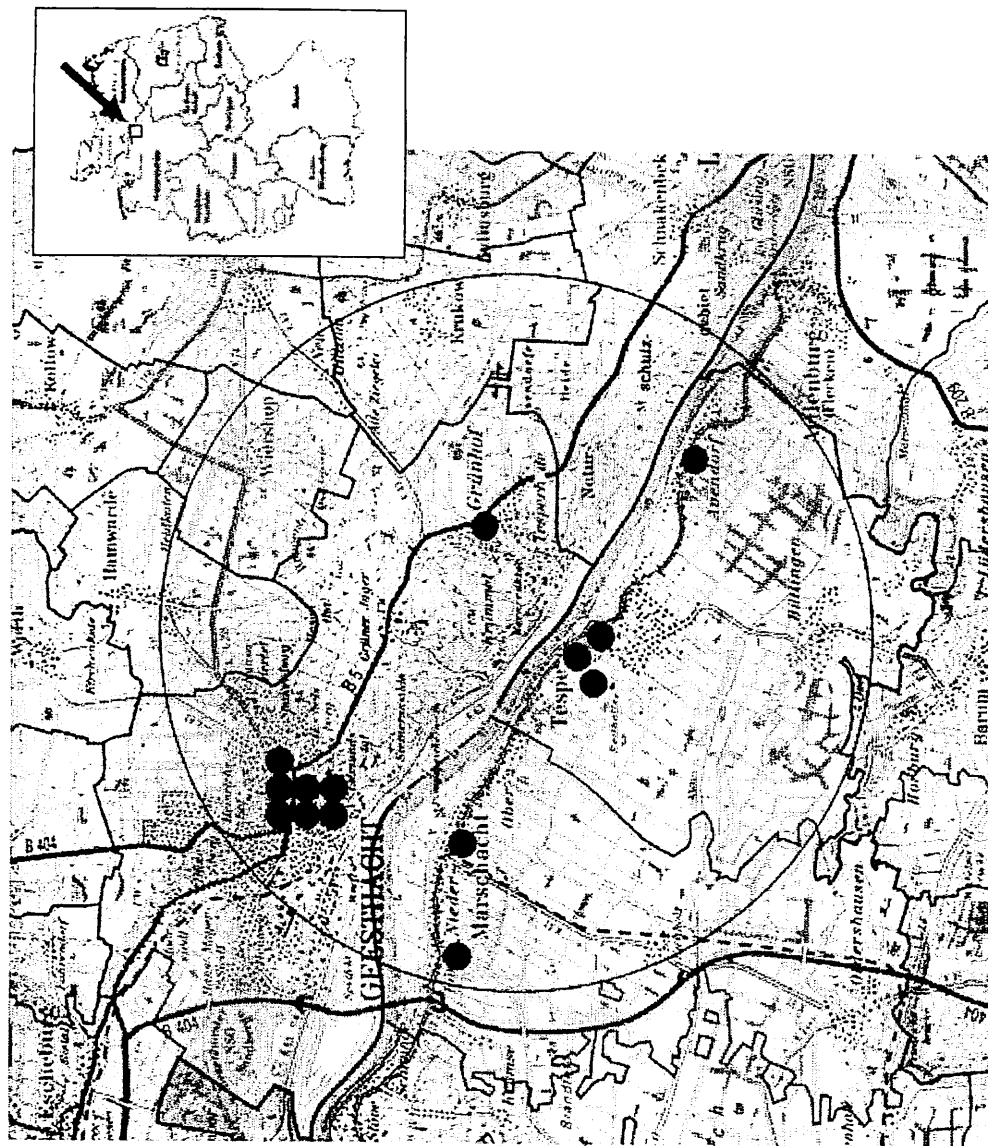
Figure 1. Distribution of childhood leukemia cases (N=14) in the study region 1990 – 2005 (with national map of Germany inset).

Figure 2. Standardized incidence ratios (solid line) and associated 95% confidence intervals (dashed line) for childhood leukemia in the study region, calculated in moving 5-year time-windows

Figure 3. Geographical SIR distribution in 5 km area (1990 – 2005)

Figures

Figure 1



● case of childhood leukemia

Figure 2

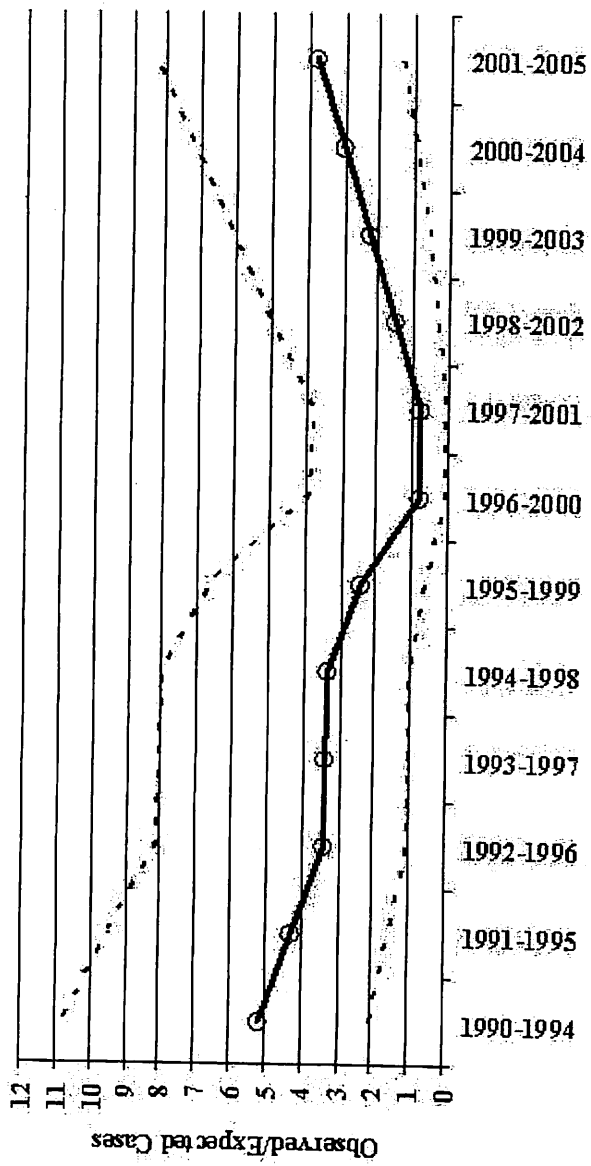


Figure 3

