

Norddeutsche Leukämie- und Lymphomstudie (NLL)

# **Ergebnisbericht**

## **- Kurzfassung -**

Wolfgang Hoffmann  
Claudia Terschüren  
Walter Schill  
Hermann Pohlabein  
Eberhard Greiser

Im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und  
Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holstein  
und  
des Niedersächsischen Ministeriums für Soziales,  
Frauen, Familie und Gesundheit

**Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin  
(BIPS)**

Bremen, im April 2003

# Inhalt

<b>1</b>	<b>HINTERGRUND ZU DEN HAUPTHYPOTHESEN DER NORDDEUTSCHEN LEUKÄMIE- UND LYMPHOMSTUDIE (NLL)</b> .....	<b>3</b>
1.1	HAUPTHYPOTHESE I "EXPOSITION GEGENÜBER RADIOAKTIVEN NUKLIDEN AUS EMISSIONEN VON ATOMANLAGEN IM NORMALBETRIEB" .....	3
1.2	HAUPTHYPOTHESE II "EXPOSITION GEGENÜBER PESTIZIDEN" .....	3
1.3	ELEKTROMAGNETISCHE FELDER .....	3
1.4	STUDIENDESIGN .....	4
<b>2</b>	<b>HAUPTHYPOTHESE I "EXPOSITION GEGENÜBER EMISSIONEN AUS NUKLEARANLAGEN IM NORMALBETRIEB"</b> .....	<b>5</b>
2.1	QUANTIFIZIERUNG DER RELEVANTEN EXPOSITION .....	5
2.2	MODELLIERUNG .....	7
2.3	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER FINALEN MODELLE ZU HAUPTHYPOTHESE I .....	7
<b>3</b>	<b>HAUPTHYPOTHESE II "EXPOSITION GEGENÜBER PESTIZIDEN"</b> .....	<b>9</b>
3.1	RELEVANTE EXPOSITONSQUELLEN .....	9
3.2	QUANTIFIZIERUNG DER RELEVANTEN EXPOSITIONEN .....	10
3.3	MODELLIERUNG .....	12
3.4	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER FINALEN MODELLE ZU HAUPTHYPOTHESE II .....	12
3.4.1	<i>Modelle für die akute Exposition</i> .....	12
3.4.2	<i>Modelle für chronische Exposition</i> .....	13
3.4.3	<i>Nähe zu Baumschulen</i> .....	13
3.4.4	<i>Diskussion</i> .....	14
<b>4</b>	<b>HYPOTHESENÜBERGREIFENDES MODELL</b> .....	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>EPIDEMIOLOGISCHE BEWERTUNG</b> .....	<b>15</b>
5.1	BEWERTUNG DER ERGEBNISSE ZU AVV-BASIERTEN EXPOSITIONSVARIABLEN (HAUPTHYPOTHESE I) .....	15
5.2	BEWERTUNG DER ERGEBNISSE ZU AKUTER UND CHRONISCHE EXPOSTION GEGENÜBER PESTIZIDEN (HAUPTHYPOTHESE II) .....	16
5.3	BEWERTUNG DES HYPOTHESENÜBERGREIFENDEN MODELLS EINSCHLIEßLICH DER EXPOSITION GEGENÜBER NIEDERFREQUENTEN FELDERN IN DER UMWELT .....	17

# **1 Hintergrund zu den Haupthypothesen der Norddeutschen Leukämie- und Lymphomstudie (NLL)**

## **1.1 Haupthypothese I "Exposition gegenüber radioaktiven Nukliden aus Emissionen von Atomanlagen im Normalbetrieb"**

Zwischen Dezember 1989 und Mai 1991 wurden in der Samtgemeinde Elbmarsch, Landkreis Harburg, Niedersachsen, 5 inzidente Fälle akuter Leukämien bei Kindern unter 15 Jahren beobachtet. Eine akute Leukämie wurde darüberhinaus bei einem 21jährigen jungen Erwachsenen diagnostiziert. Ein weiteres Kind erkrankte im gleichen Zeitraum an einer aplastischen Anämie [1]. In den darauffolgenden fünf Jahren wurden drei weitere inzidente Fälle dokumentiert [2, 3]. Bis Anfang 2001 hatte sich die anhand primärer klinischer Datenquellen und/oder vom Mainzer Kinderkrebsregister bestätigte Zahl der an einer Leukämie erkrankten Kinder im Nahbereich des Atomreaktors auf 10 erhöht. Berichten aus der jüngeren Zeit zufolge hält die Erhöhung weiter an. Seit 2001 wurden 2 weitere Neuerkrankungsfälle dokumentiert.

Dieses sogenannte Cluster kindlicher Leukämien in der Elbmarsch mit seinem zeitlich und räumlich scharf begrenzten, deutlichen Inzidenzanstieg war ein Anlaß für die Durchführung der "Norddeutschen Leukämie- und Lymphomstudie (NLL)". Ziel dieser Fall-Kontroll-Studie ist die Ermittlung von Ursachen und Risikofaktoren von Leukämien und malignen Non-Hodgkin-Lymphomen. Idealerweise sollte die Studie dazu beitragen, durch ein gezieltes Eingreifen das Auftreten weiterer Fälle möglichst zu verhüten.

## **1.2 Haupthypothese II "Exposition gegenüber Pestiziden"**

Die erhöhte Inzidenz von Leukämien und NHL in der 5-10 km Region um die Gemeinde Klein-Offenseth-Sparrieshoop im Landkreis Pinneberg, die im Rahmen einer epidemiologischen "Task-Force"-Aktion von Epidemiologen der Universität Lübeck beobachtet worden war, bildet den zweiten Ausgangspunkt für die "Norddeutsche Leukämie- und Lymphomstudie (NLL)" [4, 5]. Ebenso wie im Nahbereich um das Kernkraftwerk Krümmel wurden auch in der Region Pinneberg umweltbedingte Risikofaktoren als mögliche Ursachen der lokalen Häufung vermutet. Im Landkreis Pinneberg besteht das größte zusammenhängende Gebiet von Baumschulen in Europa. Einige der im Zusammenhang mit der Bekämpfung von Pflanzenschädlingen verwendeten Pestizide sind in epidemiologischen Studien als Risikofaktoren für maligne Non-Hodgkin Lymphome und Leukämien identifiziert worden.

## **1.3 Elektromagnetische Felder**

Die Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern wird seit den 1970er Jahren als möglicher Risikofaktor für verschiedene Krebserkrankungen, darunter auch Leukämien und einige Formen der malignen Lymphome diskutiert. Epidemiologische Ergebnisse betreffen in der Mehrheit die sog. extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMF), die vor allem durch den Netzstrom verursacht werden. Risikoerhöhungen wurden insbesondere bei Kindern beobachtet. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) [6] stufte im vergangenen Jahr

die Belastung mit relativ hohen ELF-EMF von  $>0,4 \mu\text{T}$  als potentiell Humankarzinogen ein.

In Atomanlagen werden etwa 30% der in Deutschland verbrauchten Strommenge produziert. Die Ableitung und Verteilung des Stromes erfolgt in der Regel in oberirdischen 380 kV Hochspannungsleitungen. Angesichts dieser technisch bedingten räumlichen Assoziation könnte für die Haupthypothese I ein Confounding durch ELF-EMF möglich sein.

In der NLL wurde auf der Basis der räumlichen Koordinaten aller Wohn- und Arbeitsorte der Probanden und digitalisierter Trassenverläufe aller Hochspannungsleitungen der Spannungsebenen 380, 220 und 110 kV ein lebenslanger aufenthaltsgeiwchteter Expositionscore berechnet. Analog wurde für die Exposition gegenüber den durch Bahnstrom erzeugten ELF-EMF vorgegangen. Der Bahnstrom weist eine vom übrigen Stromnetz abweichende Frequenz von  $16 \frac{2}{3}$  Hz auf und wird in einem separaten Leitungssystem geführt. Für die Expositionsermittlung wurden sowohl die Zuleitungen als auch die elektrifizierten Bahntrassen selbst einbezogen. Beide ELF-EMF Scores wurden im hypothesenübergreifenden Modell auf einen möglichen Einfluß auf die Expositionsvariablen der Haupthypothese I und II geprüft.

#### **1.4 Studiendesign**

Die Norddeutsche Leukämie- und Lymphomstudie ist eine bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie zu Ursachen und Risikofaktoren von monoklonalen, hämatologischen Erkrankungen mit malignem Verlauf. Einbezogen wurden alle inzidenten Fälle von Leukämien, malignen Lymphomen und verwandten Erkrankungen in den Jahrgängen 1986 – 1998 in den sechs Landkreisen des Untersuchungsgebietes in Schleswig-Holstein und Niedersachsen. 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,  $16 \frac{2}{3}$  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 lymphatische Leukämie (ALL)
- akute nicht-lymphozytäre 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 zusätzlich zu den Aggregationsebenen "lymphatische Erkrankungen (LYMPH)" (enthält ALL, MM, NHLNC, NHLH) und "nicht-lymphatische Erkrankungen (NLYMP)" (enthält ANLL, CNLL) zusammengefaßt. Eine Zusammenfassung sämtlicher Zieldiagnosen der NLL (Aggregationsebene III) wurde ebenfalls durchgeführt, kann jedoch nur als eine zusätzliche, explorative Analyse betrachtet werden, da es sich aus hämatologisch-systematischer Sicht um sehr unterschiedliche Erkrankungen handelt und daher keine aussagekräftigen Befunde ermittelt werden.

Für jede der Diagnosegruppen und 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 (Basis: Gesamtverteilung der Kontrollen) kategorisiert.

## **2 Haupthypothese I "Exposition gegenüber Emissionen aus Nuklearanlagen im Normalbetrieb"**

### **2.1 Quantifizierung der relevanten Exposition**

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 auf die lebenslangen Wohn- und Arbeitsorte der NLL-Probanden angewendet. Als expositionsrelevant wurden hierbei alle Wohn- und Arbeitsstätten im 20-Km Umkreis eines Kernkraftwerkes angesehen, an denen ein Proband mindestens ein Lebensjahr während dessen Betriebszeitraum verbracht hat. In die Analyse eingeschlossen wurden die Standorte von Kernkraftwerken in deren Umgebung jeweils mehr als ein Prozent der expositionsrelevanten Probandenjahre verbracht wurden. Dieses Kriterium traf zu auf die Standorte Brokdorf, Brunsbüttel, Krümmel/GKSS und Stade.

Die Dosiswerte nach der AVV wurden einzeln mit zeitbezogen lebenslang erhobenen Probandenangaben aus dem standardisierten Interview der NLL gewichtet. 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 Kalenderjahr gewichtet. Beide Expositionsvariablen wurden für jeden Probanden lebenslang über alle analyserelevanten Kalenderjahre kumuliert. Für die finalen Modelle wurden die gewichteten Ingestionsdosen und die gewichteten Dosiswerte zu Inhalation/externer Strahlung bei jedem Probanden 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 Modifizierte Ganzkörperdosis (Dosiskonzepte) ermittelt. Die Einzeldosen wurden mit zeitabhängigen Faktoren für den Stand der jeweiligen Technik und realistische Aufnahmebedingungen gewichtet und für jeden Probanden und für beide Dosiskonzepte lebenslang aufaddiert.

Die Durchführung einer Strahlentherapie oder nuklearmedizinischen Therapie zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung wurde lebenslang erfaßt. Für Strahlentherapie und/oder nuklearmedizinische Therapie in der medizinischen Vorgeschichte geht als dichotome Variable (jemals/niemals) in die finalen Modelle ein.

Die Berufsanamnese wurde ebenfalls 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 einer beruflichen Strahlenbelastung ermittelt. Der Index aus Wahrscheinlichkeit und Intensität wurde mit der Anzahl der am Arbeitsplatz verbrachten Stunden gewichtet und lebenslang aufaddiert. 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.

## **2.2 Modellierung**

Für jede Diagnosekategorie der Aggregationsebene I sowie für die Aggregationsebenen II und III wurden separate konditionale Regressionsmodelle mit dem nach AVV berechneten, gewichteten Expositionsscore als primärer Expositionsvariable sowie der lebenslangen medizinisch-diagnostischen Strahlenbelastung, Strahlentherapie, und beruflichen Strahlenbelastung als weitere Prädiktoren und den Confoundern Rauchen und Soziale Schicht angepaßt. Für alle finalen Modelle wurde außerdem ein OR für einen linearen Trend über die Expositions-kategorien der primären Expositionsvariable der Haupthypothese I berechnet.

Zusätzliche explorative Analysen wurden separat für die lebenslange gewichtete Ingestion und Inhalation/externe Strahlung sowie alle in die finalen Modellen aufgenommenen weiteren Prädiktoren durchgeführt.

Zum Vergleich wurden für alle Modelle zusätzliche explorative Analysen mit einem gewichteten Abstandsscore durchgeführt, in den die lebenslangen geographischen Abstände aller expositionsrelevanten Wohn- und Arbeitsstätten zu den norddeutschen Atomanlagen sowie die dort während der betreffenden Betriebszeiträume verbrachten durchschnittlichen Aufenthaltszeiten jedes Probanden eingingen.

In Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit der Risikoschätzer für die AVV-basierten Expositionsvariablen gegenüber Modifikationen der Modelle untersucht.

## **2.3 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse der finalen Modelle zu Haupthypothese I**

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.

Um hier systematische Verzerrungen und Confounding zu erkennen und gegebenenfalls korrigieren zu können, wurde die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung aus allen hierfür relevanten Quellen einschließlich potentiell modifizierender Faktoren lebenslang berücksichtigt. 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 separate Analysen für Kinder unter 15 Jahren und Erwachsene  $\geq 15$  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 Expositions-kategorien 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= 0,0171). Dieser Befund ist im wesentlichen auf die Einzelentität ANLL zurückzuführen. Bei den Frauen liegen die OR für alle drei Expositionskategorien um 1,0.

Für keine der Entitäten kann eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung (i. S. eines linear ansteigenden Trends über die Expositionskategorien) beobachtet werden. Ein monotoner Anstieg über die Expositionskategorien besteht lediglich bei Männern der Entität ALL (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 einzelnen Risikoschätzer 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.

Sensitivitätsanalysen für einen stufenweisen Ausschluß der Variablen der medizinisch-diagnostischen Strahlenwendung, zu Strahlentherapie und beruflicher Belastung aus den finalen Modellen zeigten, dass ein Einfluß der Variablen zur medizinisch-diagnostischen Strahlenanwendung auf die AVV-basierten Risikoschätzer quantitativ gering ist, jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Ein Einfluß ist offenbar auf die nicht-lymphatischen Entitäten beschränkt.

Weder die Strahlentherapie/nuklearmedizinische Therapie noch die berufliche Belastung scheinen daher bedeutsame Confounder für die Risikoschätzer der AVV-basierten Variablen zu sein.

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. Für den Abstandsscore ist das OR der Expositionskategorie 3 mit 2,12 signifikant erhöht (KI= 1,09-4,09; p=0,026), nicht jedoch das OR der ersten Expositionskategorie wie im AVV-basierten Modell. Im explorativen Modell für den Abstandsscore erreicht das OR für linearen Trend mit (1,23; p=0,057 ) annähernd die statistische Signifikanz. Der Befund ist im wesentlichen auf die Entität ANLL zurückzuführen. Bei Frauen wird kein

vergleichbarer Trend beobachtet, lediglich das OR für das oberste Tertil ist nicht signifikant um etwa 40% erhöht.

Die OR der weiteren Entitäten zeigen sich nahezu insensitiv 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.

### **3 Haupthypothese II "Exposition gegenüber Pestiziden"**

#### **3.1 Relevante Expositionsquellen**

Die Haupthypothese II der Norddeutschen Leukämie- und Lymphomstudie (NLL) bezieht sich auf ein Risiko für eine oder mehrere der untersuchten Diagnosekategorien durch die Exposition gegenüber Pestiziden. In die Quantifizierung wurden alle hierfür relevanten Quellen einbezogen.

Expositionen im privaten Umfeld:

- Anwendungen von Insektiziden und Holzschutzmitteln in Innenräumen
- Einsatz von Pestiziden im Garten oder in der Nebenerwerbslandwirtschaft
- Behandlungen gegen Kopfläuse
- Behandlungen von Haustieren gegen Flöhe und andere Parasiten

Expositionen aus Umweltquellen:

- Pestizidanwendungen in Baumschulen
- Pestizideinsätze entlang von Bahndämmen
- Einträge durch Anwendung von Bioziden in der Landwirtschaft.

Anhand einer Job-Exposure-Matrix (Pannett-Matrix) wurde die Belastung im beruflichen Umfeld erfaßt.

### **3.2 Quantifizierung der relevanten Expositionen**

Die Risikoschätzungen für Belastungen durch Anwendungen im privaten Umfeld mußten nach zwei verschiedenen Expositionsmodi unterschieden werden:

- die kurzzeitige Exposition während und unmittelbar nach der Anwendung von Pestiziden (akute Exposition) und
- die dauerhaft niedrigschwellige Exposition nach der Anwendung von Insektiziden und Holzschutzmitteln durch die Kontamination der Wohnung (chronische Exposition).

Auf der Basis einer Expertenquantifizierung wurden separate Expositionsscores für die akute Exposition bei Anwendung von Insektiziden bzw. Holzschutzmitteln und die chronisch niederschwellige Exposition durch Kontamination von Innenräumen in der Folge von aktiven Anwendungen gebildet. In die Expositionsabschätzung wurden alle Kalenderjahre aus Wohnphasen ab 1956 einschließlich einbezogen.

Im Interview wurden die Probanden lebenslang für jede einzelne Wohnstätte nach der Anwendung von Insektiziden und Holzschutzmitteln gefragt. Auf der Basis der Probandenangaben zur Häufigkeit der Anwendungen, der Art der Anwendung (Verdampfen, Versprühen, Streichen etc), der Anzahl der behandelten Räume und zu im Anschluß durchgeführten Dekontaminationsmaßnahmen (wischen, fegen etc.) wurde die Expositionsquantifizierung in einem standardisierten Verfahren von einem Experten durchgeführt. Bei den Holzschutzmitteln wurde zusätzlich die Art der behandelten Fläche (Holzdecke, Gartenzaun etc.) und der Zweck der Anwendung (Vorsorge, Schädlingsbekämpfung) berücksichtigt. Zu allen Fragen bestand die Möglichkeit, erläuternde Klartexte einzugeben. Alle Klartexte wurden interaktiv kodiert und ggf. in die Expositionsquantifizierung einbezogen. Beispielsweise wurden Anwendungen biologischer Holzschutzmittel wie Bienenwachs oder Hartöle ebenso wie Anwendungen, die ausschließlich der Verschönerung dienten, aus der Quantifizierung ausgeschlossen.

In den Expositionsscore der akuten Exposition für Insektizide und Holzschutzmittel wurde außerdem eine Gewichtung für die Selbstanwendung bzw. die Anwendung durch eine andere Person (z.B. Kammerjäger) und die Art des persönlichen Kontakts mit dem Mittel (Inhalation von pestizidwirksamer Substanz, benetzte Haut) aufgenommen. Bei der Selbstanwendung wurden als modifizierende Faktoren bei der Anwendung ergriffene Schutzmaßnahmen wie das Tragen eines Schutzanzug, einer Gasmaske/Mundschutz oder von Handschuhe berücksichtigt.

Der Expositionsscore wurde zusätzlich mit der in der jeweiligen Wohnung durchschnittlich verbrachten Aufenthaltszeit gewichtet.

Für die Expositionsquantifizierung durch Anwendungen von Pestiziden in Gärten wurde nach dem gleichen Prinzip verfahren. Im Interview wurden analog zur Erfassung der lebenslangen Wohnphasen für jeden Garten, Schrebergarten oder eine Nebenerwerbslandwirtschaft der Beginn und das Ende der Nutzung und die Anwendung von Pestiziden sowie die expositiosquantifizierenden Faktoren (Häufigkeit des Einsatzes, Selbstanwendung, Schutzmaßnahmen, Kontakt etc.) erfragt. Die Gewichtungen für die akute Exposition bei Insektiziden bzw.

Holzschutzmitteln wurden zur Bildung eines Expositionsscores für die akute Exposition durch Anwendungen im Garten übernommen.

Auch für Behandlungen von Haustieren gegen Tierparasiten (z.B. Flöhe) wurde der Zeitraum der Behandlung und die Art der Behandlung im Interview erfaßt. Für die Art der Behandlung (Flohalsband, Spray, etc.) wurde wiederum durch einen Experten eine Gewichtung festgelegt, die in einen Expositionsscore eingeflossen ist.

Stattgehabte Kopflausbehandlungen bei den Probanden selbst und/oder weiteren Haushaltsmitgliedern wurden ebenfalls im Interview erhoben. Die lebenslange Kopflausbehandlung wurde als dichotome Variable "jemals vs. niemals gegen Kopfläuse behandelt" in die Analysen einbezogen.

Zur Quantifizierung der Exposition gegenüber Pestiziden aus Baumschulen wurde ein aufenthaltsgewichteter Abstandsscore gebildet. Die Berechnung des Abstandsscores bezieht alle Gauß-Krüger-Koordinaten zu Wohn- und Arbeitsstätten ab 1956 ein. Für jede Koordinate zu einem dieser Orte wurde in einem mathematischen Verfahren ermittelt, ob, und wenn ja, zu wievielen Baumschulen eine Entfernung von bis zu 1000m (einschließlich) bestand. Jeder der Abstände bis zu 1000m Entfernung wurde mit der am Bezugsort (Wohn- bzw. Arbeitsstätte) verbrachten durchschnittlichen Aufenthaltszeit gewichtet und der entsprechende Abstandsscore lebenslang aufaddiert. Ein aufenthaltsgewichteter Abstandsscore diente auch zur Quantifizierung der Exposition gegenüber Pestizideinsätzen an Bahndämmen. Auf der Basis eines geographischen Informationssystems wurde der Abstand zwischen den Wohn- und Arbeitsorten der Probanden und Trassenverläufen des Schienennetzes in Norddeutschland ermittelt. Für alle Probandenstandorte in einem Korridor von 50m um die Trasse wurde ein aufenthaltsgewichteter Abstandsscore berechnet und lebenslang aufaddiert.

Um die Exposition gegenüber Bioziden von landwirtschaftliche Anbauflächen in der Umgebung von Wohn- und Arbeitsplätzen zu quantifizieren, wurde ein gemeindespezifischer Landwirtschaftsscore berechnet. Dieser Score basiert auf den Angaben zur Größe der landwirtschaftlichen Anbaufläche und Art der Kulturpflanzen (Quellen: Statistische Berichte zur Agrarstruktur in Schleswig-Holstein; CD-Rom Statistik – Daten – Regionaldaten des Statistischen Landesamtes Niedersachsen) sowie auf Mengen von Pestiziden, die auf diesen Flächen entsprechend eingesetzt wurden (Angaben aus der Landwirtschaftskammer Niedersachsen), jeweils in bezug zur Fläche der Gemeinde.

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 Belastung durch Pestizide ermittelt. Ein Index aus Wahrscheinlichkeit und Intensität für Belastung mit Pestiziden wurde mit der Anzahl der am Arbeitsplatz verbrachten Stunden gewichtet und lebenslang aufaddiert. Die berufliche Pestizidbelastung 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 auch in allen Modellen der Haupthypothese II berücksichtigt.

### **3.3 Modellierung**

Für alle Diagnosekategorien der Aggregationsebene I sowie für die Entitäten der Aggregationsebenen II und III wurden jeweils separate konditionale Regressionsmodelle für die akute Exposition und die chronische Exposition gegenüber Bioziden angepaßt. In das Modell für die akute Exposition gegenüber Pestiziden gingen jeweils die Expositionsscores für die akute Exposition durch Anwendungen von Insektiziden, Holzschutzmitteln und Gartenpestiziden sowie die Expositionsvariablen für Kopflaus- und Tierparasitenbehandlungen, die Variablen des Abstandsscores zu Baumschulen und Bahndämmen, der gemeindespezifische Score für Pestizide aus der Landwirtschaft und die berufliche Belastung gegenüber Pestiziden mit den Confoundern Rauchen und Soziale Schicht ein. In das Modell für die chronische Exposition gegenüber Pestiziden wurden jeweils die Expositionsscores für die chronisch niedrigschwellige Exposition nach Anwendungen von Insektiziden und Holzschutzmitteln sowie die Expositionsvariablen für Kopflaus- und Tierparasitenbehandlungen, die Variablen des Abstandsscores zu Baumschulen und Bahndämmen, der gemeindespezifische Score für Pestizide aus der Landwirtschaft und die beruflich Belastung gegenüber Pestiziden mit den Confoundern Rauchen und soziale Schicht einbezogen.

Für alle finalen Modelle wurde außerdem ein OR für einen linearen Trend über aufsteigende Expositions-kategorien der Scores für Insektizid- und Holzschutzmittelexposition sowie für Gartenpestizide berechnet.

### **3.4 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse der finalen Modelle zu Haupthypothese II**

#### **3.4.1 Modelle für die akute Exposition**

In den Modellen für die akute Exposition werden für Männer und Frauen konsistent erhöhte Risikoschätzer für die Expositionsvariablen zu Insektiziden und Holzschutzmitteln beobachtet.

Für beide zusammengefaßten Entitäten der Aggregationsebene II (LYMPH, NLYMP) werden zu Insektiziden sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der oberen Expositions-kategorie jeweils statistisch signifikante OR über 1,5 berechnet. Die Risikoschätzer für Holzschutzmittel liegen tendenziell leicht niedriger, erreichen in den lymphatischen Entitäten jedoch wiederum für beide Geschlechter in der oberen Expositions-kategorie die statistische Signifikanz.

Für die Einzelentitäten ANLL, MM und NHLH auf Aggregationsebene I werden bei den Insektiziden jeweils statistische signifikante Risikoschätzer über 2,0 berechnet. Für nahezu alle Einzelentitäten werden auch erhöhte OR für Holzschutzmittel beobachtet, die jedoch nur in der Entität MM für Männer und Frauen statistisch signifikant werden.

Die Risikoschätzer für die akute Exposition durch Anwendungen von Pestiziden im Garten sind für die überwiegende Anzahl der Entitäten in der unteren Expositions-kategorie erhöht, nicht jedoch in der oberen. Für die Einzelentität CNLL wird für die Männer in der unteren Expositions-kategorie ein signifikant erhöhtes OR von 2,40 ( $p=0,0124$ ) berechnet, für die Frauen ist das OR ebenfalls deutlich erhöht (OR = 1,84;  $p=0,3693$ ), wird jedoch nicht statistisch signifikant. Für die Entität MM

werden ebenfalls für beide Geschlechter Risikoschätzer größer 1,0 beobachtet, ohne dass die statistische Signifikanz erreicht wird.

In einer weiteren Modellierung wurde das OR für den linearen Trend bestimmt. Die OR für den linearen Trend für die Insektizide ist bei beiden Geschlechtern, für beide Entitäten auf Aggregationsebene II und auch in nahezu allen Entitäten auf der Aggregationsebene I statistisch signifikant erhöht. Ausnahmen betreffen die Einzelentitäten der CNLL und der ALL.

Für Holzschutzmittel werden im Modell zur akuten Exposition nur in einigen Entitäten (Männer: CNLL, MM/ Frauen: LYMPH, MM) signifikant erhöhte OR für linearen Trend beobachtet.

Die OR für den linearen Trend zu Gartenpestiziden im Modell der akuten Exposition liegen sowohl bei Männern als auch bei Frauen in allen Entitäten um 1,0.

Im Modell für die akute Exposition werden somit bei beiden Geschlechtern für Insektizide tendenziell höhere OR für den linearen Trend beobachtet als für Holzschutzmittel und Gartenpestizide.

### **3.4.2 Modelle für chronische Exposition**

Im Modell für die chronische Exposition werden für die Risikoschätzer zu Insektiziden tendenziell niedrigere Werte als im Modell für die akute Exposition beobachtet. Für die Expositionsvariable Holzschutzmittel wird im Vergleich zur akuten Exposition ein Anstieg des OR in der oberen Expositions-kategorie und ein Absinken in der unteren Kategorie beobachtet. Verbunden mit dem Anstieg des OR ist in vielen Entitäten (LYMPH, NLYMP, ANLL, CNLL, NHLNC, NHLH) bei den Männern auch das Erreichen der statistischen Signifikanz.

Im Vergleich zum akuten Modell werden im Modell für chronische Exposition die OR für Trend sowohl bei den Insektiziden als auch bei den Holzschutzmitteln über alle Entitäten betrachtet weniger häufig signifikant. In den chronischen Modellen werden tendenziell für Holzschutzmittel höhere OR für den linearen Trend beobachtet als für Insektizide.

Insgesamt läßt sich feststellen, dass im Modell der akuten Exposition die Insektizide dominieren und in den Modellen für die chronische Exposition die Holzschutzmittel stärker hervortreten.

### **3.4.3 Nähe zu Baumschulen**

Die Risikoschätzungen für die Variable "Nähe zu Baumschulen" sind sowohl zwischen den Geschlechtern als auch über die diagnostischen Entitäten uneinheitlich. Für die zusammengefaßte Entität der lymphatischen Erkrankungen zeigen sich für beide Geschlechter über die Expositions-kategorien ansteigende OR, von denen jedoch keines die statistische Signifikanz erreicht.

Im Modell für die akute Exposition gegenüber Pestiziden wird bei den Männern in der Entität "hoch maligne Non-Hodgkin-Lymphome (NHLH)" ein signifikant erhöhtes Risiko für den aufenthaltsgewichteten Abstandsscore zu Baumschulen beobachtet. Eine tendenzielle Erhöhung der Risikoschätzer wird auch bei den anderen lymphatischen Entitäten beobachtet, die jedoch – ebenso wie die zusammengefaßte

Kategorie LYMPH auf Aggregationsebene II - sämtlich nicht die statistische Signifikanz erreichen.

Für die Entität ANLL werden dagegen sowohl für Männer als auch für Frauen erniedrigte OR gezeigt. Bei den Frauen zeigen sich erniedrigte Risikoschätzer für beide Expositionskategorien auch in der Entität NLYMP auf der Aggregationsebene II. Für lymphatische Entitäten liegen die OR bei Frauen über 1,0.

Auch in den Modellen für die chronische Exposition sind die Risikoschätzer für den aufenthaltsgewichteten Abstandsscore zu Baumschulen in der Entität NHLH in beiden Expositionskategorien für die Männer signifikant erhöht, bei den Frauen liegt der Schätzer für die untere Expositionskategorie bei 0,80 ( $p=0,4995$ ) und für die obere Kategorie ist das OR 1,21 ( $p=0,5413$ ).

Ein Vergleich der Risikoschätzer in den Modellen für akute und chronische Expositionen zeigt, dass alle anhand objektiver Daten ermittelten Variablen (aufenthaltsgewichtete Abstandsscores zu Baumschulen und Bahndämmen, gemeindespezifischer Landwirtschaftsscore) nahezu insensitive dafür sind, ob in den Modellen für die Insektizide, Holzschutzmittel und ggf. Garten die Variablen der akuten oder der chronischen Exposition eingesetzt werden.

#### **3.4.4 Diskussion**

Um einen möglichen Bias durch berufliche Exposition auf die Schätzer der primären Expositionsvariablen zu untersuchen, wurden in einer Sensitivitätsanalyse alle Probanden mit einem positiven Wert für die berufliche Belastung ausgeschlossen. Die Anpassung des Modells nur für die Untergruppe von Probanden, die beruflich nicht gegenüber Pestiziden exponiert sind, ergibt für die Entitäten der Aggregationsebene I und II numerisch kaum veränderte Risikoschätzer. Für einzelne Expositionskategorien geht die Signifikanz der Risikoschätzer durch die Restriktion verloren, in einigen Expositionskategorien bewirkt die Restriktion jedoch erst das Erreichen der statistischen Signifikanz. Ein konsistenter Effekt durch die Restriktion auf beruflich nicht exponierte Probanden wurde nicht beobachtet.

Um für alle Probanden die lebenslange akute bzw. chronische Exposition anhand von Scores zu berechnen, wurde für nicht informative Angaben in den Rohdaten ("weiß nicht, "keine Angabe" oder missing im Interview) jeweils der Mittelwert der Kontrollen mit informativen Angaben (bezogen auf die Wohnphasen von 1956 bis zum Erstdiagnosejahr des Falles minus 2 Jahre) imputiert. Von Imputationen sind Angehörigeninterviews stärker betroffen als Interviews, die mit den Zielfällen bzw. –kontrollen selbst geführt werden konnten. In einer Sensitivitätsbetrachtung wurde im Expositionsscore für Insektizide statt der Mittelwerte der Kontrollen der numerische Wert "0" imputiert. Erwartungsgemäß sinken die Risikoschätzer hierdurch deutlich ab, bei den Männern (OR um 1,0) stärker als bei den Frauen. Für die Frauen in den lymphatischen und nicht-lymphatischen Entitäten liegen die Risikoschätzer auch bei Imputation von 0 noch über 1,0 (LYMPH: OR in beiden Kategorien ca. 1,1, NLYMP: untere Kategorie OR= 0,90, obere Kategorie OR = 1,31), verlieren jedoch die statistische Signifikanz.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden für die Entitäten der Aggregationsebene II die finalen Modelle restringiert auf direkt interviewte Probanden. Auch hier sinken die Risikoschätzer für Insektizide und Holzschutzmittel

ab. Die OR bleiben bei den Frauen erhöht, ohne dass jedoch die statistische Signifikanz erreicht wird.

In beiden vorgenannten Sensitivitätsanalysen bleiben die Risikoschätzer für den Abstandsscore zu Baumschulen ebenso wie die übrigen objektiv ermittelten Risikoschätzer numerisch nahezu unverändert.

#### **4 Hypothesenübergreifendes Modell**

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde ein mögliches Confounding durch andere Expositionen untersucht. Hierzu wurden die AVV-basierte Expositionsvariable mit den Variablen zur Exposition gegenüber Pestiziden aus verschiedenen Quellen in einem Modell eingesetzt. Gleichzeitig wurden zwei Variablen zur Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern (Hochspannungsfreileitungen 50 Hz und Bahnstrom 16,7 Hz) aufgenommen (hypothesenübergreifendes Modell).

Die Ergebnisse der gemeinsamen Modellierung auf der Aggregationsebene II zeigen insgesamt, dass die Expositionsvariablen der verschiedenen Hypothesen als weitgehend unabhängig voneinander angesehen werden können. Ein Confounding zwischen den Variablen der 3 Haupthypothesen ist somit – sofern überhaupt vorhanden – quantitativ gering. Die numerischen Werte der Risikoschätzer der AVV-basierten Expositionsvariablen liegen tendenziell etwas niedriger als die des finalen Modells, die OR für die akute Exposition gegenüber Pestiziden tendenziell leicht höher.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse des hypothesenübergreifenden Modells somit die Risikoschätzungen in den finalen Modellen zu den Haupthypothesen I und II. Ein Confounding ist weder zwischen der Exposition durch radioaktive Nuklide durch Emissionen von Atomanlagen im Normalbetrieb und der Exposition durch Pestizide noch zwischen diesen beiden und der Wohnnähe zu Hochspannungsfreileitungen (50 Hz) und Bahnstromtrassen (16,7 Hz) zu erkennen.

#### **5 Epidemiologische Bewertung**

Bei der Interpretation der Risikoschätzer wurden die folgenden Kriterien berücksichtigt:

- Höhe der Risiken
- Statistische Signifikanz
- Trend= "Dosis-Wirkungsbeziehung"
- Konsistenz über die Geschlechter
- Robustheit gegenüber Modifikationen des Modells

##### **5.1 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.

In der Kategorie der nicht-lymphatischen Entitäten (NLYMP) wird das OR des niedrigsten Expositionstertils mit einer OR von 2,08 (95% KI 1,14- 3,61;  $p=0,0171$ ) statistisch signifikant. Für höhere Expositionen liegen die OR dagegen um 1,0. Bei den Frauen sind die OR für alle drei Expositionskategorien unauffällig.

Wird statt den AVV-basierten Expositionsvariablen ein einfacher aufenthaltsgewichteter Abstandsscore eingesetzt, errechnet sich bei den Männern für die höchste Expositionskategorie ein mit 2,12 signifikant erhöhtes OR (KI= 1,09-4,09;  $p=0,026$ ). Das OR für linearen Trend verfehlt in diesem Modell mit 1,23 nur knapp die statistische Signifikanz ( $p=0,057$ ). Bei Frauen zeigen im Modell für den Abstandsscore das erste und zweite Expositionstertil unauffällige Risikoschätzer, das OR für das oberste Expositionstertil ist nicht signifikant um etwa 40% erhöht. Ein vergleichbarer Trend wie bei den Männern wird nicht beobachtet.

Einzelne Hinweise auf erhöhte Risiken sind unplausibel in Bezug auf den Dosis-Wirkungszusammenhang, zeigen teilweise deutliche Abhängigkeiten von der gewählten Modellierung und sind inkonsistent zwischen den Geschlechtern.

In die NLL wurden 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 durchgeführt werden kann.

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.

## **5.2 Bewertung der Ergebnisse zu akuter und chronische Exposition gegenüber Pestiziden (Haupthypothese II)**

Die Risikoschätzer für die Insektizide und Holzschutzmittel sind in beiden Modellen für akute bzw. chronische Exposition sowohl in den zusammengefaßten Entitäten für lymphatische und nicht-lymphatische Diagnosen als auch in den Einzelentitäten konsistent erhöht (Bereich 20- 140%, im Mittel um 50%). Nur auf Aggregationsebene I werden für einige Entitäten für die Expositionsvariablen der akuten und chronischen Exposition Schätzer über 2,0 berechnet (ANLL, MM, NHLH). Zahlreiche Schätzer erreichen die statistische Signifikanz. In allen Entitäten mit erhöhten Risiken werden diese konsistent für Männer und Frauen beobachtet.

Auf Aggregationsebene II werden sowohl für die lymphatischen als auch für die nicht-lymphatischen Entitäten konsistent statistisch signifikant ansteigende Trends über die Expositionskategorien beobachtet. Ansteigende Trends zeigen sich mit Ausnahme der ALL bei Frauen und der CNLL bei beiden Geschlechtern auch für sämtliche Entitäten der Aggregationsebene I. Bei den Einzelentitäten wird für die akute Exposition eine signifikante Erhöhung des OR für den linearen Trend für beide Geschlechter für Holzschutzmittel nur bei der Entität MM beobachtet. Bei den Insektiziden werden für beide Geschlechter konsistent erhöhte OR für linearen Trend für die Entitäten ANLL, MM, NHLNC und NHLH gefunden.

Im Modell für die chronische Exposition werden konsistent und signifikant erhöhte OR bei den Insektiziden für die Einzelentitäten MM und NHLNC und für Holzschutzmittel in der Entität ANLL beobachtet. Die OR für den linearen Trend sind für Holzschutzmittel tendenziell höher als für Insektizide.

Durch eine Restriktion auf beruflich nicht-exponierte Probanden im Modell für die akute Exposition werden die Risiken numerisch kaum verändert.

Die Risikoschätzer für den aufenthaltsgewichteten Abstandsscore zu Baumschulen zeigen für die lymphatischen Entitäten auf Aggregationsebene II für beide Geschlechter nicht signifikant erhöhte OR und einen ansteigenden Trend über die Expositionskategorien. Auf der Aggregationsebene I zeigen sich tendenzielle Erhöhungen für einzelne lymphatische Entitäten bei den Frauen (ALL, MM, NHLNC). Statistisch signifikant erhöhte OR werden nur für die Einzelentität der hoch malignen Non-Hodgkin-Lymphome und dort ausschließlich bei den Männern geschätzt. Bei den Frauen sind hier die OR unauffällig. Die NLL liefert somit Hinweise dafür, dass für die Anwohner von Baumschulen ein erhöhtes Risiko für maligne Lymphome, nicht aber für die nicht-lymphatischen Erkrankungen bestehen könnte. Die Befunde sind jedoch statistisch nicht signifikant und zwischen den Geschlechtern uneinheitlich.

Die Ergebnisse der NLL sprechen insgesamt für ein erhöhtes Leukämie- und Lymphomrisiko für Erwachsene durch Anwendungen von Insektiziden und Holzschutzmitteln in privaten Haushalten. Die NLL bestätigt damit Hinweise aus früheren Studien des BIPS.

Die Risikoschätzer für die Entitäten auf Aggregationsebene II liegen alle unterhalb von 2,0. Für die Entitäten auf Aggregationsebene I werden OR bis 2,50 im Modell für die akute Exposition und bis 3,65 im Modell der chronischen Exposition geschätzt.

Angesichts der weiten Verbreitung der Selbstanwendung besteht aus Sicht eines vorbeugenden Gesundheitsschutzes Handlungsbedarf.

### **5.3 Bewertung des hypothesenübergreifenden Modells einschließlich der Exposition gegenüber niederfrequenten Feldern in der Umwelt**

Ergebnisse eines hypothesenübergreifenden Modells einschließlich der ELF-EMF Variablen zeigen eine weitgehende Unabhängigkeit der AVV-basierten Variablen zur Strahlenexposition durch radioaktive Emissionen aus Atomanlagen und den Variablen der Pestizidexposition. Im hypothesenübergreifenden Modell werden somit die Ergebnisse der finalen Modelle zur Haupthypothese I und II bestätigt, ein bedeutsames Confounding durch die Variablen untereinander liegt nicht vor.

Ausschließlich für die Männer in den lymphatischen Entitäten wird ein signifikant erhöhtes OR für die Exposition gegenüber Hochspannungsfreileitungen (50 Hz) beobachtet. Für die Männer in den nicht-lymphatischen Entitäten und die Frauen in beiden Entitäten wird keine Risikoerhöhung ermittelt. Die Risikoschätzer zu Bahnstrom (16,7 Hz) erreichen in keinem Modell die statistische Signifikanz.

Ein Risiko durch ELF-EMF Exposition im Nahbereich (bis zu 100m) von 50 Hz-Hochspannungsleitungen für maligne Lymphome bei Männern kann somit auf der Basis der NLL nicht ausgeschlossen werden. Dieser Befund steht in einem gewissen Widerspruch zur internationalen epidemiologischen Datenlage, nach der eine Risikoerhöhung eher bei den nicht-lymphatischen Entitäten zu erwarten gewesen

wäre [6, 7]. Die Inkonsistenz zwischen den Geschlechtern spricht zusätzlich gegen eine kausale Interpretation dieses Befundes.

## Literatur

1. Dieckmann H. Häufung von Leukämieerkrankungen in der Elbmarsch. Gesundheitswesen 1992;10:592-596.
2. 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.
3. Grosche B, Lackland D, Mohr L, et al. Leukaemia in the vicinity of two tritium-releasing nuclear facilities: a comparison of the Kruemmel Site, Germany, and the Savannah River Site, South Carolina, USA. J Radiol Prot 1999;19(3):243-252.
4. Raspe H, Kohlmann T, Peters R. Ein Leukämiecluster im Landkreis Pinneberg ? Ergebnisse einer Inzidenzuntersuchung durch die epidemiologische Aufklärungsgruppe bei der Ärztekammer Schleswig-Holstein (Task Force Epidemiologie). Gesundheitswesen 1996;58:138-146.
5. Raspe H, Kohlmann T. Zur vermuteten Malignom-Häufung im Landkreis Pinneberg (Lymphome, Myelome, Leukämien) (Bericht an das Ministerium für Arbeit, Soziales, Jugend und Gesundheit des Landes Schleswig-Holstein, den Landrat des Landkreises Pinneberg und die Ärztekammer Schleswig-Holstein). Lübeck: Task Force Epidemiologie, 1995.
6. World Health Organisation. Monographs: Static and extremely low-frequency (ELF) Electric and magnetic fields. v. 80. : IARC, Lyon 2002.
7. Hardell L, Holmberg B, Walker H, Paulsson L-E. Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of malignant diseases -- an evaluation of epidemiological and experimental findings. European Journal of Cancer Prevention 1995;4:3-107.