

## Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken

# Die „Kriterien von Bradford Hill“

### Hilfen zur Unterscheidung von zufälligen und ursächlichen Zusammenhängen

Von Sebastian Pflugbeil

In der Epidemiologie lässt sich nicht alles mit dem Füttern eines Computerprogramms mit einem Haufen von Daten und dem Ausdruck der Ergebnisse erledigen. Ebenso wichtig wie die Lösung der reinen Rechenaufgabe ist die Bewertung der Rechenergebnisse, der möglicherweise gefundenen „Signifikanzen“, sowie die Einschätzung der Beziehung der neuen Ergebnisse zu dem bereits vorhandenen Wissen. Die häufig als „Kriterien“ von Bradford Hill bezeichneten folgenden Punkte helfen dabei, herauszubekommen, ob man eine Beziehung zwischen Ursache und Wirkung gefunden hat oder ob man nur einem Zufallsergebnis oder einem Zusammengehen wie im vielstrapazierten Beispiel mit der Häufigkeit der Storchennester und der Geburtenrate aufgesessen ist. Nicht alle Punkte, die Sir Austin Bradford Hill 1965 zusammengestellt hat, müssen in jedem Fall erfüllt sein, so daß auch der Bezug auf Bradford Hill den Wissenschaftler nicht von einer wohl abgewogenen Entscheidung befreit. Gewichtige und nicht ganz so gewichtige Indizien bietet Bradford Hill jedoch allemal und man ist schlecht beraten, wenn man diese Indizien nicht sorgfältig diskutiert. Die überraschende Distanz der Autoren der KiKK-Studie (Kaatsch et al. 2007) zu ihrem eigenen Ergebnis wirft die Frage auf, ob und wie sie die klassischen Fragen von Bradford Hill behandelt haben.

#### Konsistenz

Gibt es vergleichbare Ergebnisse anderer Wissenschaftler,

anderer methodischer Ansätze? Bezogen auf die KiKK-Studie ist diese Frage klar zu bejahen – es gibt die bekannte Fall-Kontroll-Studie von Gardner (1990; bezogen auf die britischen Anlagen in Sellafeld), die Arbeit von Viel (1990, 1995, 1997; bezogen auf die französische Anlage in La Hague), die Arbeit von Morris (1996; bezogen auf das KKW Pilgrim, Massachusetts, in den USA) und die erst 2007 publizierte Metaanalyse von Baker und Hoel (über 17 internationale Studien zum Risiko von Leukämie bei Kindern um kerntechnische Anlagen, die zwischen 1984 und 1997 erschienen sind (s. Strahlentelex Nr. 494-495 v.2.8.2007, [www.strahlentelex.de/Stx\\_07\\_494\\_S09.pdf](http://www.strahlentelex.de/Stx_07_494_S09.pdf)) Keine der genannten Arbeiten wurde von den Autoren der KiKK-Studie erwähnt, geschweige denn diskutiert.

#### Stärke der Assoziation

Es ist nicht abwegig, anzunehmen, daß man umso eher an Kausalität denken kann, je stärker der Effekt, je stärker die Assoziation ist. So wird man heute kaum noch über die Existenz einer Kausalbeziehung zwischen Passivrauchen und Bronchialkrebs streiten – dabei geht es um eine Risikoerhöhung in der Größenordnung von 40 Prozent. Im Fall der KiKK-Studie geht es insbesondere im 5- und 10-Kilometer-Bereich um deutlich stärkere Risikoerhöhungen für Krebs und noch stärkere speziell für Leukämie. Es handelt sich um ein starkes Indiz für Kausalität.

Nebenbemerkung: Es gibt aber auch etliche Beispiele, in

denen die Kausalbeziehung unstrittig ist, obwohl nur eine sehr geringe Risikoerhöhung beobachtet wird. Sir Austin gibt in seinem klassischen Artikel dafür zwei Beispiele: nur relativ wenige Menschen, die den Meningococcus mit sich herumtragen, erkranken an der Meningokokken-Meningitis und relativ wenige Personen, die beruflich mit Rattenurin in Berührung kommen, bekommen die Weil-Krankheit. In beiden Fällen ist aber die Ursache-Wirkungs-Beziehung unstrittig.

#### Art der Dosis-Wirkungs-Beziehung

Aus einer Vielzahl von Gründen ist plausibel, daß das Ausmaß der Wirkung mit steigender Dosis zunimmt. Das Hauptergebnis der KiKK-Studie – komprimiert dargestellt in den Regressionskurven der Abbildung 3.6 der Studie (reproduziert in Strahlentelex Nr. 504-505 v. 10.1.2008, [www.strahlentelex.de/Stx\\_08\\_504\\_S01-06.pdf](http://www.strahlentelex.de/Stx_08_504_S01-06.pdf)) – ist ein nahezu unübertreffliches Beispiel dafür. Das ist ein sehr gewichtiges Indiz für die vermutete Kausalität in der KiKK-Studie.

#### Kohärenz / biologische Plausibilität

Die zu bewertenden Ergebnisse sollten nicht in Widerspruch zu sicheren biologischen und pathophysiologischen Befunden stehen. Bezogen auf die KiKK-Studie ist als unstrittig anzusehen, daß Krebs und Leukämie durch ionisierende Strahlen bzw. Radioisotope verursacht werden können. Eine Reibefläche gibt es lediglich in der Frage, ob die von den Betreibern selbst gemessenen Emissionswerte ausreichen, den beobachteten Effekt zu erklären. Berücksichtigt man jedoch die Vielzahl von Unsicherheiten bei der Abschätzung einer Strahlendosis für Kleinkinder, Embryos und Feten aufgrund der Betreiberdaten zur Emission aus einer entfernten

Quelle, so spricht viel dafür, daß der gefundene Effekt im Bereich des Vorstellbaren liegt. Zu der Frage der Kohärenz ist anzumerken, daß eine dogmatische Ablehnung aller Forschungsergebnisse, die früheren Ergebnissen widersprechen, Wissenschaft unmöglich machen würde. Wir bekommen hier also auch nur ein Indiz, mit dem aber verantwortungsvoll umgegangen werden muß.

#### Tierversuche

Es ist zu recherchieren, ob auch in Tierversuchen die interessierende Beziehung gefunden wurde. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, in denen die Auslösung von Krebs oder Leukämie durch ionisierende Strahlen bzw. die Verabreichung verschiedener Radionuklide verursacht werden konnte. Die Autoren der KiKK-Studie erwähnen diesen Aspekt mit keinem Wort.

#### Gibt es Alternativ-Erklärungen

Im zweiten Teil der KiKK-Studie befassen sich die Autoren ausführlich mit den sogenannten „Confoundern“, womit mögliche andere Ursachen als die Emissionen der Kernkraftwerke, ausgedrückt durch den Abstand zum nächsten KKW-Schornstein, gemeint sind. Die Liste der Confounder wurde im Expertengremium, zu dem in dieser Sache auch Mitarbeiter aus dem Mainzer Krebsregister gehörten, ausführlich diskutiert und im Konsens festgelegt. In der KiKK-Studie wurden dann folgende Confounder untersucht: soziale Schicht, elterliche Strahlenbelastung im Beruf, Röntgen/CT des Kindes und der Mutter in der Schwangerschaft, Fungizide, Pestizide und Herbizide, Hormone zur Fertilitätsbehandlung, Infektionen der Mutter, chemisches färben der Haare, Einnahme von Schmerzmitteln während der Schwangerschaft, Geburtsumstände, Behandlungsmittel gegen Kopfläuse, Kontakt mit Tieren,

Allergie, ältere Geschwister, Stillen, Impfungen, soziale Kontakte, Anzahl Erwachsener im Haushalt, Folsäure während der Schwangerschaft, Stadt/Land/gemischt. Der Einfluß aller dieser Confounder blieb unterhalb der mit der Aufgabenstellung festgelegten Schwelle, sie scheiden alle als Erklärungsmöglichkeit für den festgestellten Zusammenhang zwischen Strahlenexposition bzw. Abstand zum nächsten KKW-Schornstein und dem Risiko von Kindern, an Krebs oder Leukämie zu erkranken, aus. Es gibt also – trotz gründlichen Nachdenkens und sorgfältiger Suche – keine vernünftige Alternative zu der Erklärung, daß die Emissionen der KKW, ausgedrückt durch den Abstand zum nächsten KKW, das signifikant erhöhte Krebs- und Leukämie-Risiko für Kinder unter 5 Jahren verursacht haben. Das ist ebenfalls ein starkes Indiz für Kausalität. Daß die Autoren der KiKK-Studie „die von deutschen Kernkraftwerken im Normalbetrieb emittierte ionisierende Strahlung grund-

sätzlich nicht als Ursache“ des festgestellten Effektes interpretieren und stattdessen für möglich halten, daß ein bisher noch nicht bekannter Confounder für die Risikoerhöhungen verantwortlich ist, ist völlig unverständlich.

Die vorsichtige Form der Distanzierung, auf die sich die die KiKK-Studie begleitende Expertengruppe in ihrem Votum verständigt hat („Im Gegensatz zu den Autoren ist das externe Expertengremium einhellig der Überzeugung, dass aufgrund des besonders hohen Strahlenrisikos für Kleinkinder sowie der unzureichenden Daten zu Emissionen von Leistungsreaktoren dieser Zusammenhang keinesfalls ausgeschlossen werden kann.“), war konsensfähig, ist vielleicht „politikfähig“, hinterläßt aber einen schalen Geschmack.

Unter Berücksichtigung der Rechenergebnisse der KiKK-Studie und der in diesem Beitrag angestellten elementaren Überlegungen bezüglich der Kausalität, kommt man an

dem folgenden Schluß nicht vorbei:

**Die Strahlenbelastung von Kleinkindern durch die radioaktiven Emissionen von Kernkraftwerken, ausgedrückt durch die Wohnnähe zum nächsten KKW, ist mit großer Wahrscheinlichkeit ursächlich für die zu beklagenden erhöhten Risiken, an Krebs oder Leukämie zu erkranken.**

Baker, Peter J., Hoel, D.G.: Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukemia in proximity to nuclear facilities. *Eur. J. Cancer Care* 2007; 16:355-363.

Gardner, Martin J., Snee, M.P., Hall, A.J., Powell, C.A., Downes, S., Terrell, J.D.: Results of a case-control study of leukemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990(a); 300:423-429.

Gardner, Martin J., Hall, A.J., Snee, M.P., Downes, S., Powell, C.A., Terrell, J.D.: Methods and basic data of case-control study of leukemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990(b);300:429-434.

Hill, Sir Austin Bradford: The

environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine, Section of Occupational Medicine*. 1965;58:295-300.

Kaatsch, Peter, Spix, C., Schmiedel, S., Schulze-Rath, R., Mergenthaler, A., Blettner, M.: Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie), Abschlußbericht, IMBEI, Mainz, 2007.

Morris M.S., Knorr, R.S.: Adult Leukemia and proximity-based surrogates for exposure to Pilgrim Plant's nuclear emissions. *Arch. Environ. Health* 1996;51(4):266-274.

Pobel, Dominique, Viel, J.-F.: Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *BMJ* 1997;314:101ff.

Viel, Jean-Francoise, Pobel, D., Carre, A.: Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis. *Statist. Medicine* 1995;14:2459-2472.

Viel, Jean-Francoise, Richardson, S.T.: Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste eprocessing plant. *BMJ* 1990;300:580-581. ●

## Risikokommunikation

# Das Mammographiescreening wird wie eine Versicherung beworben

## Risikowahrnehmung beim Mammographiescreening

Zur individuellen Entscheidungsfindung über eine Teilnahme am Mammographiescreening sei die Risikoverringerung für Tod durch Brustkrebs im Erkrankungsfall ausschlaggebend. Diese Meinung vertreten Prof. Dr.rer.nat. Nikolaus Becker vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und Prof. Dr.med. Hans Junkermann von der Universitätsfrauenklinik Heidelberg in der Ausgabe des Deutschen Ärzteblattes vom 22. Februar 2008. Sie empfehlen folgende Formulierung: Von 100 an

Brustkrebs erkrankten Frauen sterben tumorbedingt innerhalb der folgenden zehn Jahre nach Diagnosestellung ohne Screening 31 Frauen an Brustkrebs, bei Teilnahme am Screening sterben nur 20 (35 Prozent weniger). Auf dieser Grundlage, so Becker und Junkermann, würden bisher etwa 70 Prozent der zum Mammographiescreening eingeladenen Frauen der Aufforderung zur Teilnahme folgen.

Seit Ende 2005 wird in Deutschland ein Mammographiescreening-Programm

mit dem Anspruch aufgebaut, europäischen Leitlinien zu genügen. Brustgesunde Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren werden im Rahmen dieses Programms alle zwei Jahre zu einer Röntgenuntersuchung ihrer Brust aufgefordert. Über die angemessene Darstellung von Nutzen und Risiken des Programms entbrannte bereits im Vorfeld eine Auseinandersetzung. Ziel der Früherkennung ist es, durch frühe Behandlung das Überleben bei bereits nachgewiesenem Brustkrebs zu verlängern. Durch die Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes bei der Früherkennungsuntersuchung verlängern sich die Überlebenszeiten jedoch auch dann, wenn der Verlauf der Erkrankung durch die frühe Behandlung gar nicht beeinflusst wird. Deshalb wird statt dessen die Sterblichkeit als unverzerrt quantifizierbare Ziel-

größe verwendet.

Becker und Junkermann formulieren als ihre Kernaussagen: Die Effektivität einer Einladung zum periodischen Mammographiescreening, ermittelt aus der Verringerung der Sterblichkeit an Brustkrebs unter allen eingeladenen Frauen (von denen nicht alle der Einladung folgen), beträgt 25 Prozent. Die Effektivität des Screeningverfahrens, errechnet aus der Verringerung der Sterblichkeit an Brustkrebs unter denjenigen Frauen, die der Einladung auch tatsächlich gefolgt sind. Sie beträgt 35 Prozent. Und für die Risikoverringerung im Erkrankungsfall – wie bereits im einleitenden Absatz als relative Häufigkeit formuliert: Von 100 an Brustkrebs erkrankten Frauen sterben tumorbedingt innerhalb der folgenden zehn Jahre nach Diagnosestellung