

Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz

Kohortenstudie zur Abschätzung des Krebsrisikos durch diagnostische Strahlenexposition im Kindesalter (RICC-Studie) – Vorhaben 3604S04432

Auftragnehmer:

* Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik

** Ludwig-Maximilians-Universität München,
Abteilung Radiologie, Dr. von Haunersches Kinderspital

*** Helmholtz-Zentrum München GmbH

Dr. Gaël Hammer *

Prof. Dr. Maria Blettner *

Prof. Dr. Karl Schneider **

Dr. Michael Seidenbusch **

Dr. Dieter Regulla ***

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMU (UFOPLAN) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

BfS-RESFOR-02/09

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-2009011214

Salzgitter, April 2009

Kohortenstudie zur Abschätzung des Krebsrisikos durch diagnostische Strahlenexposition im Kindesalter

Forschungsvorhaben StSch 4432

(RICC-Studie)

Ergebnisbericht

Projektbeginn: 1.7.2004

Projektende: 31.12.2007

Korrespondenzadressen:

(für den Auftragnehmer) Prof. Dr. Maria Blettner, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz

(für den Auftraggeber) Dr. Bernd Grosche, Bundesamt für Strahlenschutz, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung und Fragestellung | 1 |
| 1.1 | Hintergrund | 1 |
| 1.1.1 | Inzidenz und Trends von Kinderkrebs | 1 |
| 1.1.2 | Ätiologie von Kinderkrebs | 3 |
| 1.1.3 | Die Bedeutung Ionisierender Strahlung | 4 |
| 2 | Material und Methoden | 8 |
| 2.1 | Vorbemerkung | 8 |
| 2.2 | Material (Expositionsdaten und Studienpopulation) | 8 |
| 2.2.1 | Datengrundlage der Dosimetriestudie: Datenbanken am Dr. von Haunerschen Kinderspital | 8 |
| 2.2.2 | Definition der Studienpopulation für die epidemiologische Auswertung | 10 |
| 2.3 | Methoden | 11 |
| 2.3.1 | Erfassung und Qualitätssicherung der Ausgangsdaten | 11 |
| 2.3.2 | Methoden der Dosimetriestudie | 13 |
| 2.3.3 | Methoden der epidemiologischen Studie | 15 |
| 2.3.4 | Methoden der Machbarkeitsstudie | 20 |
| 2.3.5 | Methoden der Literaturübersicht Dosimetrie | 20 |
| 2.3.6 | Methoden der Literaturübersicht Epidemiologie | 20 |
| 3 | Ergebnisse | 21 |
| 3.1 | Ergebnisse der Dosimetriestudie | 21 |
| 3.1.1 | Patientenkollektiv | 21 |
| 3.1.2 | Dosimetrie | 25 |
| 3.2 | Ergebnisse der epidemiologischen Kohortenstudie | 30 |
| 3.2.1 | Beschreibung der Studienpopulation | 30 |
| 3.2.2 | Externer Vergleich (SIR-Analysen) | 41 |
| 3.2.3 | Interner Vergleich (RR-Analysen) | 43 |
| 3.3 | Ergebnisse der Machbarkeitsstudie | 43 |
| 3.4 | Ergebnisse der Literaturübersicht Dosimetrie | 46 |
| 3.5 | Ergebnisse der Literaturübersicht Epidemiologie | 46 |
| 4 | Zusammenfassung und Diskussion | 48 |
| 4.1 | Dosimetriestudie | 49 |
| 4.2 | Epidemiologische Studie | 50 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5 | Danksagung | 53 |
| 6 | Literatur | 56 |
| 7 | Anhang 1: Arbeitsprogramm | 64 |
| 8 | Anhang 2: Ergänzungen zu den Methoden | 66 |
| 8.1 | Datenübermittlung und Datenschutz | 66 |
| 8.1.1 | Software zum Datenabgleich (stochastisches Record-Linkage) | 66 |
| 8.1.2 | Software zur Daten-Pseudonymisierung | 67 |
| 8.2 | Ausgangsdaten für die epidemiologische Auswertung | 68 |
| 8.3 | Patientendaten für den Abgleich mit dem deutschen Kinderkrebsregister | 68 |
| 8.4 | Qualitätssicherung der Kohortendaten | 70 |
| 8.4.2 | Erkennung der Indikationsstellung oder Diagnose „Krebs“ | 71 |
| 8.4.3 | Kennzeichnung besonderer Patientengruppen | 73 |
| 8.5 | Abgleich mit dem Deutschen Kinderkrebsregister | 74 |
| 8.6 | Datenhaltung und Archivierung | 75 |

Abkürzungen

| | |
|---------|--|
| ALL | akute lymphatische Leukämie |
| AML | akute myeloische Leukämie |
| BEIR | The National Academy of Sciences Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation |
| CLL | chronische lymphatische Leukämie |
| CT | Computertomographie |
| DES | Diethylstilboestrol |
| DKKR | Deutsches Kinderkrebsregister |
| DvHK | Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU München |
| EAR | zusätzliches (excess) absolutes Risiko |
| ERR | zusätzliches (excess) relatives Risiko |
| IMBEI | Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |
| IR | Interquartilsabstand (engl. interquartile range) |
| IVP | Intravenöse Pyelographie |
| KI | Konfidenzintervall |
| KIS | Krankenhausinformationssystem |
| LSS | Life-Span Study |
| MCU | Miktionscystureterographie |
| MINDIUS | Datenbanken zur Röntgendokumentation des DvHK |
| OSCC | Oxford Childhood Cancer Study |
| RIS | Radiologisches InformationsSystem |
| RR | relatives Risiko |
| SIR | standardisiertes Inzidenzverhältnis (engl. standardized incidence ratio) |
| UKCCS | UK Childhood Cancer Study |
| UNSCEAR | United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation |

Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Inzidente Fälle von Kinderkrebs in Deutschland 1995-2004, nach ICC3. Nach: (Kaatsch and Spix 2008c). | 2 |
| Tabelle 2: Datenbanksysteme in der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital. .. | 9 |
| Tabelle 3: Datenfelder der elektronischen Datenbanken der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital. | 9 |
| Tabelle 4: Zur Rekonstruktion von Einfall-, Organ- und Effektivdosen notwendige Röntgenexpositionsparameter. | 15 |
| Tabelle 5: Schätzung der erwarteten Fallzahlen 1980-2006 und kleinste damit bei einer statistischen Power von 80 % theoretisch noch nachweisbare SIR..... | 18 |
| Tabelle 6: Beschreibung der Kohorte | 31 |
| Tabelle 7: Personenjahre nach Klassen von erreichtem Alter und durchlaufenen Jahren | 34 |
| Tabelle 8: Personenjahre nach Geschlecht und durchlaufenen Dosiskategorien..... | 34 |
| Tabelle 9: Diagnose, Geschlecht und Alter bei Diagnose der Krebsfälle..... | 36 |
| Tabelle 10: Kumulative Effektive Dosis (μSv) | 39 |
| Tabelle 11: Standardisierte Inzidenzratios (SIR) nach Krebsdiagnose, Strahlenexposition, Patienten mit hohen Expositionen bzw. mit erhöhtem Sterberisiko | 42 |
| Tabelle 12: Im Zeitraum 1990-2006 publizierte Studien zu Kinderkrebs nach pränataler oder postnataler Exposition mit Röntgenstrahlen | 47 |
| Tabelle 13: Projektierter Zeitplan aus dem Studienantrag..... | 49 |
| Tabelle 14: Studiendaten zu Patienten | 68 |
| Tabelle 15: Studiendaten zu einzelnen Untersuchungen | 68 |
| Tabelle 16: Studiendaten zur Exposition | 68 |
| Tabelle 17: Variablen des Abgleich-Datensatzes aus dem DvHK | 68 |
| Tabelle 18: Variablen des Abgleich-Datensatzes aus dem DKKR..... | 70 |
| Tabelle 19: Definition der Block- und Match-Variablen für die Dublettensuche | 71 |
| Tabelle 20: Suchkriterien für die Indikationsstellung oder Diagnose „Krebs“ | 72 |
| Tabelle 21: Kennzeichnung von Patientengruppen nach Diagnose..... | 73 |
| Tabelle 22: Definition der Block- und Match-Variablen für den Abgleich mit dem DKKR..... | 75 |

Abbildungen

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenzraten für Krebs insgesamt (Standard: BRD 1987) in Westdeutschland ohne Berlin (1980-2004), in der DDR (1981-1989) und Ostdeutschland ohne Berlin (1991-2004). Quelle: (Spix et al. 2007a). | 3 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm Datensynthese | 10 |
| Abbildung 3: Programmablaufdiagramm Kenndatenergänzung | 14 |
| Abbildung 4: Klinische Indikationsgruppen für die dokumentierten Diagnosen | 22 |
| Abbildung 5: Untersuchungsfrequenz nach Jahr und Alter (n = 268.739)..... | 23 |
| Abbildung 6: Untersuchungsfrequenz für verschiedene Indikationen nach Alter..... | 24 |
| Abbildung 7: Einfalldosen Thorax ap-pa 03-07a, nach Jahr der Untersuchung..... | 25 |
| Abbildung 8: Zeitverlauf der Kumulativdosis von sechs ausgewählten Patienten mit unterschiedlichen klinischen Indikationen..... | 26 |
| Abbildung 9: Kollektivdosen, aufgeschlüsselt nach Zielorgan bzw. Untersuchungstechnik..... | 28 |
| Abbildung 10: Kollektivdosen im Referenzorgan, aufgeschlüsselt nach Zielorganbereich bzw. Untersuchungstechnik..... | 29 |
| Abbildung 11: Kollektivdosen nach Untersuchungsjahr | 30 |
| Abbildung 12: Histogramm des Jahres der ersten dokumentierten Untersuchung (n = 92957)..... | 32 |
| Abbildung 13: Histogramm des Geburtsjahres der Probanden (n = 92957)..... | 33 |
| Abbildung 14: Zeitlicher Abstand zwischen erster Untersuchung und Krebsdiagnose..... | 37 |
| Abbildung 15: Histogramm der kumulativen Dosis bei Inzidenten Krebsfällen und anderen Patienten..... | 38 |
| Abbildung 16: Effektive Dosis pro Einzeluntersuchung nach Alter (n = 215153) (die Ausleger zeigen das 10%- und 90%-Perzentil) | 39 |
| Abbildung 17: Individuelle kumulative effektive Dosis nach Geburtsjahr (n = 92957) (die Ausleger zeigen das 10%- und 90%-Perzentil) | 40 |
| Abbildung 18: Verteilung der effektiven Dosis in den einzelnen Dosiskategorien (die Ausleger zeigen das 10%- und 90%-Perzentil) | 41 |
| Abbildung 19: Standardisierte Inzidenzratios (SIR) nach Strahlenexposition | 43 |
| Abbildung 20: Fragebogen der Machbarkeitsstudie | 45 |

1 Einleitung und Fragestellung

In Deutschland erkranken ca. 1800 Kinder im Jahr vor ihrem 15. Geburtstag an einer bösartigen Krebserkrankung bzw. einem (gutartigen) Hirntumor (Kaatsch und Spix 2008). Trotz einer großen Anzahl epidemiologischer Studien ist bisher nur wenig über die Ursachen von Kinderkrebs bekannt (Stiller 2004; Greaves 2006; Pritchard-Jones et al. 2006).

Das Hauptziel dieses Vorhabens war die Untersuchung des möglichen Einflusses einer Exposition mit Röntgenstrahlen zu diagnostischen Zwecken auf das Krebsrisiko in der Kindheit. Hierzu wurden klinische Daten und Röntgenexpositionsparameter, die im Dr. von Hauner-schen Kinderspital der Universität München (DvHK) ab 1976 bis 2003 gesammelt wurden, genutzt. Diese Daten umfassten ca. 270.000 Röntgenuntersuchungen und bildeten die Basis für eine Dosimetriestudie. Ihr Ziel war die genaue alters-, geschlechts- und diagnosespezifische Beschreibung der Strahlenexposition durch diagnostische Maßnahmen bei Kindern. Ein eingeschränktes Teilkollektiv von etwa 100.000 Kindern aus dem Patientenkollektiv der Dosimetriestudie bildete die Grundlage für eine epidemiologische Kohortenstudie, in der die Ergebnisse der Dosimetriestudie eingegangen sind. Die Krebsinzidenz in der Kohorte wurde durch einen Abgleich dieser Datensammlung mit den durch das Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) ermittelten Inzidenzen festgestellt. Interne und externe Vergleiche wurden zur Bewertung des strahleninduzierten Krebsrisikos herangezogen.

1.1 Hintergrund

Etwa die Hälfte der Strahlenexposition der Gesamtbevölkerung ist auf medizinische Anwendungen zurückzuführen, wobei die Röntgendiagnostik die größte Rolle spielt (Bundesamt für Strahlenschutz 2004). Vor dem Hintergrund steigender Krebsinzidenzraten bei Kindern (Kaatsch et al. 2006; Spix et al. 2007) und zunehmender Expositionen durch diagnostische Maßnahmen (Bundesamt für Strahlenschutz 2005) sind genaue Kenntnisse über das Krebsrisiko durch diagnostische Expositionen wichtig. .

1.1.1 Inzidenz und Trends von Kinderkrebs

Kinderkrebs ist eine seltene Erkrankung, die etwa 1% aller malignen Erkrankungen ausmacht. In Industrieländern sind Krebserkrankungen dennoch die Hauptursache für krankheitsbedingte Kindersterblichkeit (Buka et al. 2007). Die Inzidenzraten liegen weltweit im Bereich 7-16 pro 100.000 pro Jahr. Leukämien sind die bedeutendste Gruppe unter den Krebserkrankungen im Kindesalter. Sie machen weltweit, wie auch in Deutschland knapp 35 % aller Fälle aus (Kaatsch und Spix 2008; Stiller 2004), gefolgt von Tumoren des Zentralnervensystems (21 %) und Lymphomen (12 %).

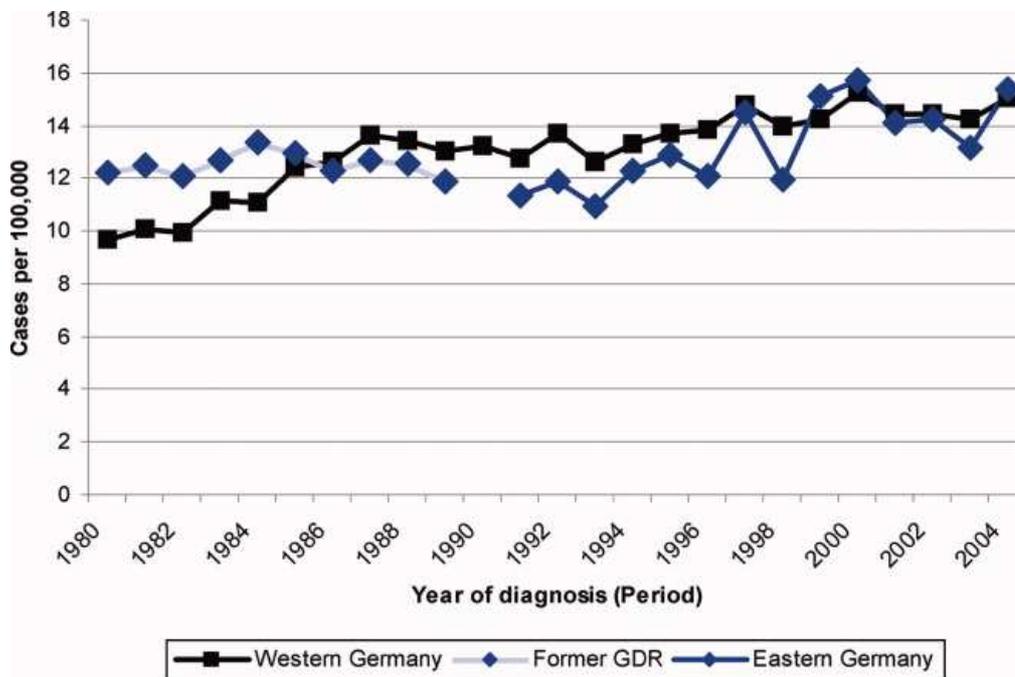
Einleitung und Fragestellung

Tabelle 1: Inzidente Fälle von Kinderkrebs in Deutschland 1995-2004, nach ICC3. Nach: (Kaatsch und Spix 2008).

| Krebsart | Fälle | % | Häufigste Subentität(en) |
|--|-------|-------|---|
| Alle Krebsarten | 17973 | 100,0 | |
| Leukämien | 5954 | 33,1 | 82,8 % Lymphatische Leukämien, 14,8 % akute Leukämien |
| Lymphome | 2197 | 12,2 | 42,3 % Hodgkin-Lymphome, 47,6 % Non-Hodgkin-Lymphome |
| Tumore des Zentralnervensystems | 3845 | 21,4 | 45,9 % Astrocytome |
| Tumore des sympathischen Nervensystems | 1484 | 8,3 | 98,8 % Neuroblastome |
| Retinoblastome | 359 | 2,0 | |
| Nierentumore | 1071 | 6,0 | 98,5 % Nephroblastome |
| Lebertumore | 183 | 1,0 | 79,8 % Hepatoblastome 19,7 % Karzinome |
| Knochentumore | 808 | 4,5 | 51,5 % Osteosarkome 46,0 % Ewing-Sarkome |
| Weichteil-Sarkome | 1195 | 6,6 | 54,9 % Rhabdomyosarkome |
| Keimzelltumore | 604 | 3,4 | 41,4 % Gonadale Keimzelltumore |
| Karzinome | 251 | 1,4 | 50,6 % Schilddrüsenkarzinome |
| Andere und nicht spezifizierte | 22 | 0,1 | |

In Deutschland, wie auch in Europa, werden seit den 1980er Jahren steigende Inzidenzraten von Kinderkrebs insgesamt festgestellt (Kaatsch et al. 2006), die in Deutschland hauptsächlich auf die gestiegene Inzidenz von Lymphatischen Leukämien zurückzuführen ist (Spix et al. 2007). Die altersstandardisierte Inzidenzrate von Krebs insgesamt (Standard: BRD West 1987) stieg von 10 pro 100.000 pro Jahr im Jahre 1980 um durchschnittlich 0,8 % pro Jahr auf 15 pro 100.000 pro Jahr im Jahre 2004.

Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenzraten für Krebs insgesamt (Standard: BRD 1987) in Westdeutschland ohne Berlin (1980-2004), in der DDR (1981-1989) und Ostdeutschland ohne Berlin (1991-2004). Quelle: (Spix et al. 2007).



Im selben Zeitraum verbesserten sich die Behandlungsmöglichkeiten und Heilungschancen für krebskranke Kinder erheblich: Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg in Europa von 54 % im Zeitraum 1978-1982 auf 75 % im Zeitraum 1993-1997 (Magnani et al. 2006).

1.1.2 Ätiologie von Kinderkrebs

Über die Ursachen von Kinderkrebs ist bisher wenig bekannt, was eine effektive Prävention stark erschwert. Der Inzidenzpeak in sehr jungen Jahren und die involvierten Zelllinien legen nahe, dass bereits in der Pränatalphase schädigende Einflüsse wirksam sein könnten (Schüz et al. 1999). Die hauptsächlich diskutierten Risikofaktoren umfassen Umweltfaktoren und genetische Faktoren und werden im Folgenden kurz beschrieben.

Leukämien machen mit 3,5-5 pro 100.000 pro Jahr etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen aus, wobei ein Großteil der internationalen Unterschiede auf Schwankungen bei akuten lymphatischen Leukämien (ALL), die etwa 80% aller Leukämien ausmachen, zurückgeht. Die starke Korrelation zwischen Wohlstand und Erkrankungsrate legt nahe, dass mit dem Wohlstand zusammenhängende Faktoren eine wichtige Rolle bei der Ätiologie spielen (Stiller 2004; Steliarova-Foucher et al. 2005; Spix et al. 2007).

Die höchsten Inzidenzraten für Lymphome werden in Nordafrika und im mittleren Osten beobachtet. Geschätzte 60-80 % sind eine seltene Folge einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus. Die in einzelnen ethnischen Gruppen beobachteten besonders niedrigen bzw. hohen Inzidenzraten deuten darauf hin, dass genetische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Lymphomen spielen könnten (Stiller 2004).

Für viele andere kindliche Tumore ist eine genetische Ursache entweder bekannt (Retinoblastom), oder wird durch die bei ethnischen Gruppen jeweils unterschiedliche Verteilung

Einleitung und Fragestellung

der Inzidenz nahe gelegt (Wilms Tumor) (Stiller 2004). Ferner wird die Entwicklung einiger Tumoren durch virale Infektionen begünstigt, wie z.B. Lebertumore durch Hepatitis B und das Kaposi-Sarkom durch HIV.

Eine große Anzahl von Umwelteinflüssen und weiterer exogener Expositionen, wie niedrige Dosen ionisierender und nicht-ionisierender Strahlung und Pestizide standen im Verdacht, Risikofaktoren für Kinderkrebs zu sein, wobei derzeit nur wenige gesicherte Risikofaktoren bekannt sind (Kaatsch et al. 2005). Die International Agency for Research on Cancer (IARC/WHO, Lyon) stellte die bis 1997 publizierten Studien zu dieser Thematik unfassend vor (Little 1999), Stiller ergänzt in einer Übersichtsarbeit aus 2004 aktuellere Studien (Stiller 2004). Ionisierende Strahlung ist ein gesicherter Risikofaktor für Krebs im Kindesalter, auf den im folgenden Abschnitt näher eingegangen wird. Es liegen epidemiologische Hinweise auf ein schwach erhöhtes Krebsrisiko durch hohe und lang andauernde Expositionen mit elektromagnetischen Feldern vor, jedoch ist kein biologisch plausibler Wirkungsmechanismus bekannt (Schüz et al. 2007). Ebenso schwierig zu interpretieren sind die verschiedenen Hinweise auf schwache Risikoerhöhungen durch die Exposition mit Pestiziden, da bisher keine speziellen Substanzen identifiziert wurden (Infante-Rivard und Weichenthal 2007; Nasterlack 2007). Für viele Chemikalien ist die Datenlage noch unzureichend. Eine Ausnahme sind Alkylantien, die in der Krebstherapie eingesetzt werden und zu Leukämien als Sekundärerkrankung führen können (Kaatsch et al. 2005).

Greaves stellte die Hypothese auf, dass das Leukämierisiko durch immunologischen Stress erhöht wird, der durch virale Infekte bedingt wird, die in der ganz frühen Kindheit zunächst ausgeblieben, und erst etwas später eingetreten sind (Greaves 1997). Wenige Jahre zuvor stellte Kinlen (Kinlen et al. 1993; Kinlen 1995) die These auf, dass die Vermengung verschiedener Populationen (im Zuge der Erbauung neuer industrieller Anlagen) und das damit einhergehende Einschleppen neuer Viren untersuchte. Die Hypothese des *population mixing* beschreibt in diesem Zusammenhang die Vorstellung, dass es durch Migration von städtischen in ländliche Gebiete zu einer Mischung empfänglicher und infizierter Kinder kommt. Diese These wird durch aktuelle Arbeiten von aus England (Stiller et al. 2008) und Frankreich (Bellec et al. 2008) gestützt, die eine erhöhte Leukämie-Inzidenz bei jungen Kindern in Gebieten mit vielen Zuzügen, beobachten. Sie wird weiterhin durch Beobachtungen der UK Childhood Cancer Study, einer nationalen Studie, gestützt (Simpson et al. 2007).

Von dem synthetischen Östrogen Diethylstilboestrol (DES), das von 1941 bis in die 1970er Jahre als Medikament zur Verhütung von Schwangerschaftskomplikationen verwendet wurde, ist bekannt, dass es schwere Nebenwirkungen wie Missbildungen, Tumore an den Geschlechtsorganen und verminderte Fruchtbarkeit bei den Nachkommen hat (Giusti et al. 1995).

1.1.3 Die Bedeutung Ionisierender Strahlung

Über die kanzerogene Wirkung ionisierender Strahlung bei Erwachsenen ist vieles bekannt. Hierzu haben die Studien zu den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki (Life-Span Study, LSS), Studien über strahlentherapierte Patienten, Berufskohortenstudien (in der Nuklearindustrie, im Bergbau und Uranbergbau, in medizinischen Berufen, in Wasserwerken und fliegerischen Tätigkeiten) und eine Reihe anderer Studien beigetragen (UNSCEAR or United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2000; Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation

2006; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2000; ICRP 1991). Signifikant erhöhte Risiken für die Entstehung solider Tumore und Leukämien wurden in der LSS bereits ab Expositionen von 100 mSv beobachtet (Pierce und Preston 2000).

Das BEIR VII-Komitee geht in seinen Modellen von einem linearen Zusammenhang zwischen Dosis und Risikoerhöhung für solide Tumoren aus, und von einem linear-quadratischen Zusammenhang für Leukämien (Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation 2006). Leukämien haben dabei mit nur 2 Jahren eine wesentlich niedrigere Latenzzeit als solide Tumoren (10 Jahre). Damit zählen sie zu den frühesten beobachtbaren kanzerogenen Wirkungen der Exposition mit ionisierender Strahlung.

Während es bei Erwachsenen mittlerweile eine Vielzahl von Studien zu beruflich Exponierten im Niedrigdosisbereich mit Berufslebensdosen zumeist unter 400 mSv gibt, fehlen entsprechende Ergebnisse für Kinder weitgehend. Am besten untersucht sind Kohorten therapeutisch exponierter Kinder. In wie weit das Krebsrisiko von Hochexponierten auf Personen mit niedrigen Dosen ionisierender Strahlung extrapoliert werden kann, ist immer noch umstritten (Greaves 1997; Brenner et al. 2003).

Strahlenrisiko bei Kindern

Die bisher durchgeführten Studien zum Krebsrisiko nach Exposition mit ionisierender Strahlung bei Kindern lassen sich wie folgt einteilen: 1) Atombombenopfer von Hiroshima und Nagasaki, 2) Zweittumore bei Strahlentherapierten, 3) für benigne Erkrankungen behandelte Kinder, 4) Diagnostisch exponierte Kinder (*in utero* oder postnatal), 5) Exposition mit natürlicher Strahlung.

Atombombenüberlebende

Im Gegensatz zu den meisten anderen Kollektiven sind unter den in der Life-Span Study (LSS) eingeschlossenen Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki alle Altersgruppen und beide Geschlechter vertreten, vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung (Preston et al. 2003; Little 2003). Daher spielt die LSS eine wichtige Rolle bei der Schätzung von Strahlenrisiken. In dieser Kohorte ergab die Modellierung der Daten, dass es für solide Tumoren eine etwa lineare, bei Leukämien außer chronischen lymphatischen Leukämien (CLL) eine linear-quadratische Beziehung zwischen Strahlendosis und Krebsrisiko gibt, wobei in der Kindheit Exponierte ein höheres Risiko haben als andere (Preston et al. 2007; Land et al. 2003; Ron et al. 1995; Shore 2001; Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation 2006).

Strahlentherapie bei Krebspatienten

Die Strahlentherapie eines Tumors in der Kindheit ist ein Risikofaktor für die Entstehung von Zweittumoren. Little fasst die bis 2001 erschienenen Arbeiten in einer Übersichtsarbeit zusammen und vergleicht die aus den Einzelstudien für verschiedene Krebslokalisationen geschätzten zusätzlichen relativen Risiken (Englisch excess relative risk, ERR) mit korrespondierenden, aus der LSS geschätzten, ERR (Little 2001; Little 2001). Die meisten den Einzelstudien entnommenen ERR sind positiv, was einer Risikoerhöhung entspricht, die aber, wie Little feststellt, niedriger ist als die aus der LSS geschätzten Vergleichswerte. Die in der Chemotherapie eingesetzten Agenzien sind ebenso starke Risikofaktoren für die Entstehung von Zweittumoren (Klein et al. 2003; Borgmann et al. 2008), und eine Interaktion von Radio- und Chemotherapie kann nicht ausgeschlossen werden (Nguyen et al. 2008).

Einleitung und Fragestellung

Strahlentherapie bei benignen Erkrankungen

Strahlentherapie wurde in der Vergangenheit zur Behandlung von Hämangiomen (Lundell et al. 1994; Lindberg et al. 1995; Hall et al. 2004; Dondon et al. 2004), Kopfpilz (Ron et al. 1988; Ron et al. 1989; Shore 1992; Sadetzki et al. 2005; Sadetzki et al. 2006), vergrößerten Mandeln (Schneider et al. 1993), des Thymus (Shore et al. 1993) und der Schilddrüse (Ron et al. 1998) bei Kindern eingesetzt, wobei ein in den meisten Studien ein starker Zusammenhang zwischen der Strahlenexposition und dem Risiko einer späteren Krebserkrankung beobachtet wurde (Kleinerman 2006).

Niedrigdosisbereich: Diagnostische Expositionen

Bislang ist keine Schwelle bekannt, unterhalb der die Exposition mit ionisierender Strahlung kein Krebsrisiko birgt, so dass davon ausgegangen werden muss, dass auch eine Exposition zu diagnostischen Zwecken ein – wenn auch kleines – Krebsrisiko birgt.

Eine Veröffentlichung aus dem Jahre 1956 zum Krebsrisiko bei Kindern nach diagnostischer Exposition *in utero* (Stewart et al. 1956) zur (später so genannten) Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC) sensibilisierte die Öffentlichkeit für die Risiken der diagnostischen Anwendung ionisierender Strahlen und stimulierte die weitere Forschung und die Entwicklung des Strahlenschutzes. Boice diskutiert, ob Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen der pränatalen Strahlenexposition und Kinderkrebs besteht, und die mit der Schätzung des Krebsrisikos in den bis dato unternommenen Studien verbundenen Unsicherheiten (Boice, Jr. und Miller 1999). In den meisten Studien wird eine Risikoerhöhung beobachtet, die mit einem relativen Risiko (RR) von 1.4 vereinbar ist. Doll und Wakeford schätzen in ihrer Übersichtsarbeit, dass eine Risikoerhöhung bereits ab einer Strahlendosis von 10 mSv beobachtet werden kann, und schätzen das zusätzliche absolute Risiko (EAR) pro Gy auf etwa 6% (Doll und Wakeford 1997). Wakeford und Little vergleichen die Risikoschätzer, die aus Studien zu *in utero* Exponierten gewonnen wurden, mit den Ergebnissen der LSS (Wakeford und Little 2002; Wakeford und Little 2003), und kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse bei genauer Betrachtung der Unsicherheiten der Schätzungen miteinander vereinbar sind und die Ergebnisse für einen kausalen Zusammenhang sprechen. Weitere Studien zur diagnostischen Strahlenexposition *in utero* und im frühen Kindesalter, die ab 1990 publiziert wurden, sind im Rahmen der vorliegenden Arbeit rezensiert worden (siehe Ergebnisteil).

Weitere Patientenkollektive, bei denen ein erhöhtes Brust- bzw. Lungenkrebsrisiko nach Exposition mit ionisierender Strahlung zu diagnostischen Zwecken beobachtet wurde, sind mit Durchleuchtung untersuchte Tuberkulose-Patienten (Boice, Jr. und Monson 1977; Howe und McLaughlin 1996; Howe 1995; Howe et al. 1982) und Skoliose-Patientinnen (Morin et al. 2000).

Brenner und Kollegen, sowie Chodick und Kollegen, stellen anhand der Häufigkeit computertomographischer (CT) Untersuchungen bei Kindern und Risikomodellen eine Hochrechnung der durch diese Maßnahmen entstehenden zusätzlichen Krebsfälle in den USA (Brenner und Hall 2007) und Israel (Chodick et al. 2007) vor. Sie schließen, dass CT-Untersuchungen in der Kindheit ein kleines, aber nicht zu vernachlässigendes Gesundheitsrisiko darstellen.

Niedrigdosisbereich: Terrestrische Strahlung

Die natürliche terrestrische Strahlung wurde als potentieller Risikofaktor für Kinderkrebs verschiedentlich untersucht. Von besonderem Interesse sind Gebiete mit vergleichsweise

hoher terrestrischer Strahlung (Sohrabi 1998). Auf den Modellen des BEIR und UNSCEAR (Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation 2006; UNSCEAR or United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2000) basierende Schätzungen ergeben, dass bis zu 20% aller Kinderleukämien in Großbritannien auf die Hintergrundstrahlen zurückzuführen sein könnten (Wakeford et al. 2008). Bisher wurde weder in sehr großen Kohortenstudien (Zou et al. 2004) noch in großen Fall-Kontroll-Studien mit guter Dosimetrie (UK Childhood Cancer Study Investigators 2002) ein erhöhtes Krebsrisiko durch terrestrische Strahlung beobachtet, aber Hinweise auf erhöhte Raten von akuter lymphatischer Leukämie durch Radonexposition (Evrard et al. 2006; Raaschou-Nielsen et al. 2008), die in früheren Studien nicht gefunden wurde (Kaletsch et al. 1999).

2 Material und Methoden

2.1 Vorbemerkung

Der vorliegenden Studie zum Strahlenrisiko von Kindern liegt als eine wesentliche Vorarbeit die Dissertation von Herrn Dipl.-Phys. Dr. Michael Seidenbusch über die Strahlenexposition von Kindern in der konventionellen pädiatrischen Radiologie (Seidenbusch 2006) zugrunde, welche mit Unterstützung von Herrn Dr. Dieter Regulla, damals Leiter der Arbeitsgruppe Medizinphysik am Institut für Strahlenschutz des GSF-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit (Neuherberg) und in den Jahren 2003 mit 2005 in der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Karl Schneider erstellt wurde.

2.2 Material (*Expositionsdaten und Studienpopulation*)

Das in den Datenbanken der Abteilung Radiologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals seit 1976 elektronisch dokumentierte Patientenkollektiv bildet die Basis für die Dosimetriestudie.

2.2.1 Datengrundlage der Dosimetriestudie: Datenbanken am Dr. von Haunerschen Kinderspital

Sämtliche im Rahmen des Forschungsprojektes analysierten Röntgenuntersuchungen wurden zwischen 1976 und 2003 in der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München im Rahmen der konventionellen Röntgendiagnostik bei Kindern und Erwachsenen durchgeführt. Die Röntgenexpositionsdaten dieser Untersuchungen wurden von 1976 bis 1992 in den von Fendel und Schöfer im Jahre 1976 in der Abteilung Radiologie eingeführten elektronischen Datenbanksystemen MINDIUS I und MINDIUS II (MINDIUS = Medizinisches Informationssystem zur Diagnoseunterstützung) erfasst. Das MINDIUS-Datenbanksystem wurde im Jahre 1998 durch das von Endres und Königgestaltete RIS-System (RIS = Radiologisches Informationssystem) der Münchener Universitätskliniken abgelöst. Zur Überbrückung mehrerer kleiner Datenverluste zwischen 1976 und 1986 sowie zur Schließung einer von 1992 bis 1998 währenden Lücke im elektronischen Datenbestand war bereits im Rahmen einer Dissertation zur Strahlenexposition von Kindern in der konventionellen pädiatrischen Radiologie das Datenbanksystem MINDIUS III entwickelt worden (Seidenbusch 2006). Der der Studie zugrundeliegende Gesamtdatenbestand der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital setzt sich somit aus vier verschiedenen Datenbeständen mit unterschiedlichen Datenformaten und Merkmalsumfängen zusammen (Abbildung 2, Tabelle 2, Tabelle 3) und umfasste am Ende des Jahres 2003 genau 268.739 Datensätze mit klinischen, radiologischen und strahlenphysikalischen Daten zu Röntgenuntersuchungen von Kindern aller Altersstufen. Aufgrund eines Datenträgerschadens kam es Mitte der 1980er-Jahre zu einem partiellen Datenverlust, der einen Zeitraum von insgesamt etwa 3 Monaten umfasst und etwa 2.300 Datensätzen entspricht; er liegt damit unter 1% des Gesamtdatenbestandes.

Tabelle 2: Datenbanksysteme in der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital.

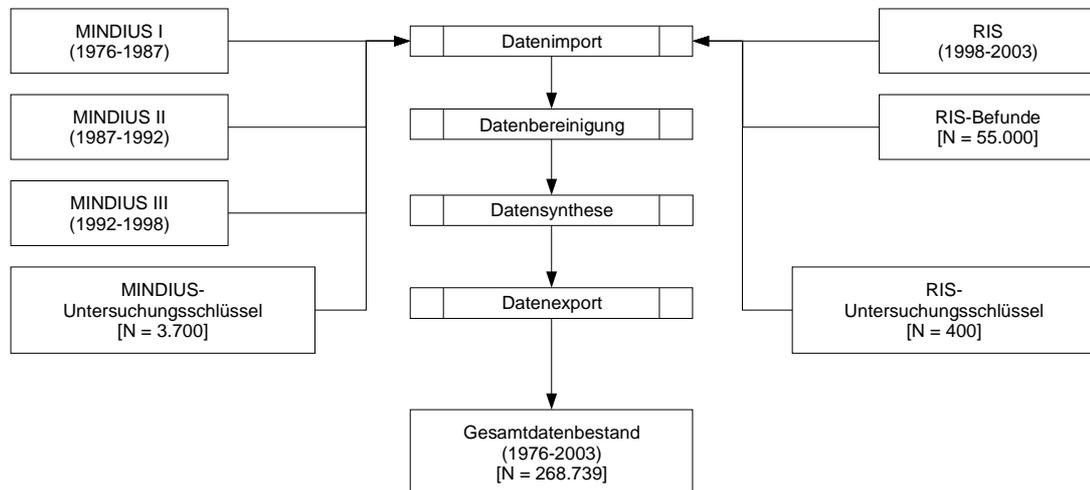
| Untersuchungsdatenbanken | Zeitraum |
|---|-----------------|
| MINDIUS I | 1976 - 1987 |
| MINDIUS II | 1987 - 1992 |
| MINDIUS III | 1992 - 1998 |
| RIS-Aufträge / Befundlisten aus den Arztbriefen | 1998 - 2003 |

| Hilfsdatenbanken |
|--------------------------------|
| MINDIUS-Untersuchungsschlüssel |
| RIS-Untersuchungsschlüssel |
| Röntgengeräte­daten |
| Dosimeterdaten |
| Belichtungstabellen |

Tabelle 3: Datenfelder der elektronischen Datenbanken der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital.

| Teildatensatz | Variablen |
|--|--|
| Patientenstammdaten | Nachname |
| | Vorname |
| | Geschlecht |
| | Geburtsdatum |
| | Körpergröße |
| | Körpergewicht |
| Untersuchungsdaten | Untersuchungsdatum |
| | Projektionsradiographie / Durchleuchtung |
| | Zielorgan |
| | Röntgenstrahler |
| | Strahlengang |
| | Focus-Haut-Abstand (implizit) |
| | Röntgenröhrenspannung |
| | Gesamtfilterung (implizit) |
| | Belichtungszeit / Durchleuchtungsdauer |
| mAs-Produkt / Dosisflächenprodukt | |
| Klinische Daten (im MINDIUS-System explizit, im RIS-System implizit) | Klinische Indikation |
| | Klinische Fragestellung Radiologische Diagnosen |

Abbildung 2: Flussdiagramm Datensynthese



2.2.2 Definition der Studienpopulation für die epidemiologische Auswertung

Einschlusskriterien für die epidemiologische Kohortenstudie:

- 1) Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Beobachtungsbeginn (der ersten dokumentierte Untersuchung) krebsfrei waren, d.h. weder bereits Krebs hatten, noch wegen Krebs (als erster Indikation, oder binnen 6 Monaten nach der ersten Untersuchung) untersucht wurden.
- 2) Es wurden nur Kinder eingeschlossen, die zum Beobachtungsbeginn unter 14,5 Jahre alt waren. (Für Patienten ab 15 Jahren ist ein Inzidenz-Follow-Up mit dem Deutschen Kinderkrebsregister nicht möglich. Nach dem gewählten Kriterium für Krebsfreiheit konnte kein Krebs bei Kindern zwischen 14,5 und 15 Jahren entdeckt werden.)
- 3) Der Hauptwohnsitz der Patienten musste innerhalb der Bundesrepublik liegen. Dies war nötig, um eine definierte Vergleichspopulation zu gewährleisten.

2.3 Methoden

2.3.1 Erfassung und Qualitätssicherung der Ausgangsdaten

Erfassung

Die Methodik der Datenerfassung wurde im wesentlichen im Rahmen der Dissertation zur Strahlenexposition von Kindern (Seidenbusch 2006) in Gestalt des Datenbanksystems MINDIUS III entwickelt; seine Benutzeroberfläche bestand aus einer der Struktur der in der Abteilung Radiologie verwendeten Röntgenformulare nachempfundenen Eingabemaske, welche die Übertragung der Patientenstammdaten und der Strahlenexpositionsdaten aus Röntgenformularen in eine elektronische Form gestattete.

Im Rahmen der Dissertation konnten durch Artefakte im Datenträgersystem verursachte, den Zeitraum zwischen 1976 und 1992 betreffende Datenverluste in einem manuellen Abgleich der MINDIUS-I/II-Datenbestände mit einer in Form ausgedruckter Listen vorliegenden, die Röntgenexpositionsdaten von ca. 70.000 Röntgenuntersuchungen der Jahre 1976 bis 1986 umfassenden Kopie des elektronischen Datenbestandes durch die selektive Hinzufügung von etwa 2.000 Röntgenuntersuchungsdatensätzen bis auf einen bleibenden Verlust von insgesamt etwa 3 Untersuchungsmonaten ausgeglichen werden. Ebenfalls im Rahmen der Dissertation wurden zur partiellen Überbrückung der Datenlücke von 1992 bis 1998 nach einer Sichtung der insgesamt etwa 58.000 in Formularform vorliegenden Röntgenuntersuchungsdatensätze ca. 3.300 Datensätze manuell in die zu diesem Zweck erstellte Datenbank MINDIUS III eingetragen. Im Rahmen des Forschungsprojektes wurden durch die Mitwirkung von insgesamt fünf weiteren Dateneingabekräften die verbleibenden rund 55.000 Röntgenformulare in MINDIUS-III-Format überführt, sodass die Datenbasis zum Ende des Jahres 2006 mit 268.739 elektronisch erfassten Fällen geschlossen werden konnte.

Qualitätssicherung der Ausgangsdaten

Datenkorrekturen am Dr. von Haunerschen Kinderspital

Zur Optimierung der Datenbasis des Dr. von Haunerschen Kinderspitals hinsichtlich der Anforderungen an die vorliegende strahlenepidemiologische Studie wurden in Zusammenarbeit mit dem IMBEI Mainz am Dr. von Haunerschen Kinderspital einige Datenkorrekturen und -ergänzungen vorgenommen. So wurde die Geschlechterzuordnung der Patienten mit Hilfe einer Majoritätslogik anhand der Nativdatensätze harmonisiert. Des Weiteren wurden fehlende Angaben zu klinischen Indikationen und zu Röntgenuntersuchungstechniken durch direkte Akteneinsicht am Dr. von Haunerschen Kinderspital ergänzt. Schließlich wurden Dubletten in den Patientendatensätzen identifiziert und bereinigt (siehe nachfolgenden Abschnitt). Patienten mit ausländischer Wohnadresse (einschließlich Botschaften) wurden identifiziert und aus der Studienbasis für die epidemiologische Kohorte entfernt.

Identifikation von Dubletten am Dr. von Haunerschen Kinderspital

In den Datenbanken des Dr. von Haunerschen Kinderspitals wurden sämtliche Patientenstammdaten, klinische Indikationen und radiologische Befunde in der klinischen Routine in Klartext dokumentiert. Aus diesem Grunde kam es zu irrtümlichen Doppeleingaben, Tippfehlern, Vertauschungen von Vor- und Nachnamen und Redundanzen in den verschiedenen Datenbanken, welche dazu geführt haben, dass einige Patienten mit eindeutig falscher

Material und Methoden

Schreibweise gespeichert waren, oder dass die Daten einiger Untersuchungen mehrfach in der Studiendatenbank vorkamen.

Ein Großteil dieser Fehler konnte durch eine rechnergestützte Sichtung der Daten identifiziert und korrigiert werden. Hierzu wurde am Dr. von Haunerschen Kinderspital eine Korrektursoftware entwickelt, welche Sichtung und Korrektur des MINDIUS-Gesamtdatenbestandes innerhalb von etwa 3 Personenarbeitswochen gestattete. Dieser Schritt wurde durch eine softwaregestützte Dublettensuche mit der Software MTB (Schnell et al. 2005) ergänzt, mit der weitere Patienten gefunden werden konnten, deren Datensätze in der alphabetischen Sortierung nicht benachbart waren und daher nicht gefunden worden waren.

Korrektur von Adressdaten am Dr. von Haunerschen Kinderspital

Für den Abgleich mit dem DKKR waren korrekte Adressangaben (Ort und PLZ) wichtig. Bei der Durchsicht der Adressdaten wurde die Notwendigkeit einer Korrektur erkannt. Oft war z.B. statt „8000, München“ nur „8“ oder „M“ eingetragen worden. Im Falle einer historischen Kohortenstudie, wie der vorliegenden, ist die Adresskorrektur besonders schwierig: In der Datenbank des DKKR sind die zum Diagnosezeitpunkt gültigen Angaben zu Ort und Postleitzahl eines Krebsfalles verzeichnet. Bei noch lebenden Personen werden Adressangaben vom DKKR weiter gepflegt. Bei Korrekturen müssen also möglichst die zum Zeitpunkt der Untersuchung gültigen Angaben zu Ort und Postleitzahl eingesetzt werden, und nicht etwa aktuell gültige Postleitzahlen.

Es wurden folgende Arten von Korrekturen vorgenommen (wo es jeweils möglich war):

- 1) manuelle Korrekturen, wie das Ergänzen von „8000“ bei München und ihren Ortsteilen und Korrekturen bei der Schreibweise der Ortsnamen,
- 2) automatische Ergänzung der 4-stelligen Postleitzahl,
- 3) automatische Ergänzung der 5-stelligen Postleitzahl,
- 4) automatische Korrekturen der 4-stelligen Postleitzahlen,
- 5) automatische Korrekturen der 5-stelligen Postleitzahlen und
- 6) eine manuelle Ergänzung der 5-stelligen Postleitzahl.

Die Korrekturen wurden in ein neues Datenbankfeld übernommen ohne die Originalwerte zu ersetzen. Fehlende Postleitzahlen wurden durch den Abgleich der Ortsnamen mit Postleitzahl-Dateien ergänzt. Anschließend wurden das Programm Take5 und der von Deutsche Post Direkt GmbH angebotene Adresskorrekturdienst AdressFactory Web verwendet, um 4- und 5-stellige Postleitzahlen zu korrigieren bzw. 5-stellige Postleitzahlen zu ergänzen. Dieses wurde komplettiert durch eine manuelle Ergänzung der aktuellen Postleitzahlen in den Fällen, wo eine automatische Korrektur wegen falscher Schreibweise des Straßennamens, der Hausnummer, des aktuellen Ortsnamens (wegen Eingemeindung) nicht möglich war. Dazu wurden Online-Telefonauskünfte und Google Maps verwendet.

Plausibilitätsprüfungen

Inhaltliche Plausibilitätsprüfungen der Kohortendaten (Tabellen Patienten + Untersuchungen) wurden im Verlauf der Datensammlung mehrfach am IMBEI durchgeführt. Dem IMBEI lagen dazu vorläufige, pseudonymisierte Daten vor. Dem DvHK wurden eine Liste mit unplausiblen Fällen zurückgemeldet, als Tabelle von Patienten-ID, Untersuchungs-ID und

Grund. So konnten schon frühzeitig fehlende oder fehlerhafte Informationen in Patientenakten nachgeschlagen werden. Im finalen Auswertungs-Datensatz wurden Patienten, für die nach der Imputation fehlender Werte immer noch unplausible Daten vorlagen, ausgeschlossen.

Folgende Plausibilitätsprüfungen wurden gemacht:

- Geschlecht ist weder M noch W noch U (für „Männlich“, „Weiblich“, „Unklar“)
- Tag des Geburtsdatums fehlt
- Geburtsmonat fehlt
- Geburtsjahr fehlt
- Tag des Untersuchungsdatums fehlt
- Untersuchungsmonat fehlt
- Untersuchungsjahr fehlt
- Erstuntersuchung nicht im Zeitraum 1976-2003
- Alter bei Erstuntersuchung fehlt oder ≥ 15 Jahre
- Geburtsdatum liegt nach dem Datum der Erstuntersuchung

Falls der Tag eines Datumswerts fehlte, wurde stattdessen der 15. eingesetzt. Für fehlende Monatsangaben wurde der Monat Juli eingesetzt.

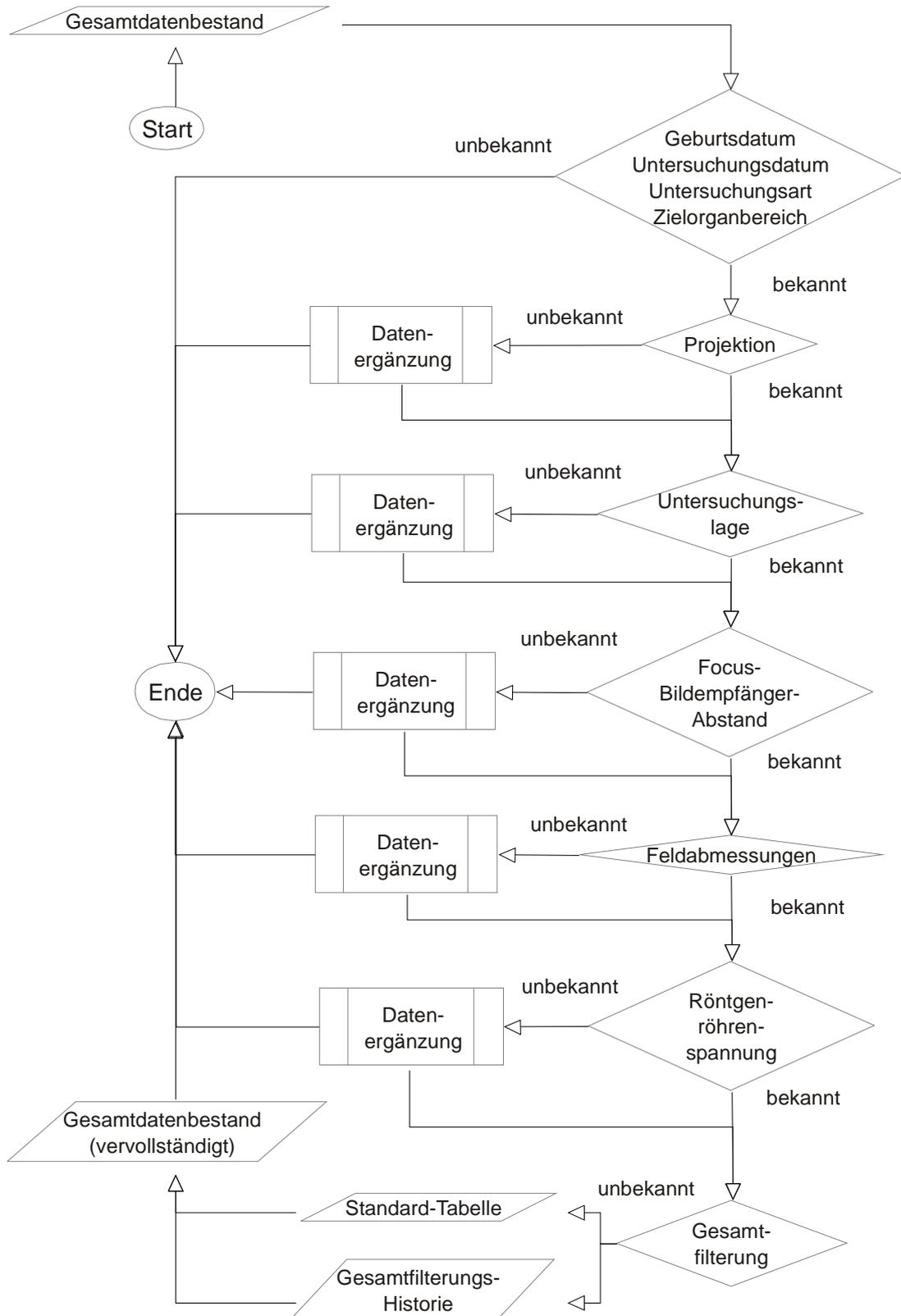
2.3.2 Methoden der Dosimetriestudie

Die Methodik der Dosisrekonstruktion wurde im Rahmen der Dissertation zur Strahlenexposition von Kindern am Dr. von Haunerschen Kinderspital in Gestalt des Dosisrekonstruktionsalgorithmus PÄDOS (Algorithmus zur PÄDiatrischen DOSimetrie) entwickelt und a.a.O. ausführlich dargestellt (Seidenbusch 2006; Seidenbusch et al. 2008; Seidenbusch und Schneider 2008). Der Algorithmus beruht auf dem Konversionsfaktoren-Konzept zur Ermittlung von Organ- und Effektivdosen aus der Einfalldosis, welche wiederum entweder aus den unmittelbar bei den Röntgenuntersuchungen gemessenen und in den Datenbanken dokumentierten Dosisflächenprodukten und am Dr. von Haunerschen Kinderspital definierten Standardfeldabmessungen rekonstruiert oder gemäß dem Bildempfänger-Konzept aus der notwendigen Bildempfängerdosis unter Berücksichtigung der Strahlenabsorption im Körper der Patienten abgeschätzt wurde. Zur Dosisrekonstruktion wurde die Kenntnis der in Tabelle 3 aufgeführten Röntgenexpositionsparameter als notwendig erachtet. Da die Gesamtheit dieser Röntgenexpositionsparameter in den Datenbanken nicht vollständig dokumentiert wurde, wurde in den PÄDOS-Algorithmus die in Abbildung 3 in Form eines Programmablaufdiagramms dargestellte Routine zur kontextabhängigen Vervollständigung der Röntgenexpositionsparameter anhand von Belichtungstabellen und röntgentechnischen Aufzeichnungen des Dr. von Haunerschen Kinderspitals implementiert. Mit Hilfe der von der finnischen Strahlenschutzbehörde Säteilyturvakeskus (STUK) zur Verfügung gestellten Simulationssoftware PCXMC (Tapiovaara.M. et al. 1997), Version 1.5.1, wurden im Rahmen der Dissertation Konversionsfaktoren für 28 konventionelle Röntgenuntersuchungen der pädiatrischen Radiologie durch Monte-Carlo-Simulation an mathematischen hermaphroditischen MIRD-Phantomen der Altersstufen 0, 1, 5, 10, 15 und 30 Jahre errechnet und in den PÄDOS-Algorithmus implementiert. Für eine detaillierte Beschreibung sowohl des PÄDOS- als auch

Material und Methoden

des PCXMC-Algorithmus sei aufgrund deren Komplexität auf die angegebenen Referenzen verwiesen.

Abbildung 3: Programmablaufdiagramm Kenndatenergänzung



Der PÄDOS-Algorithmus wurde auf insgesamt rund 270.000 konventionelle Röntgenuntersuchungen angewandt. Dabei erfolgte die Abschätzung der Einfalldosis in ca. 81% der Fälle aus dem gemessenen Dosisflächenprodukt und der Strahlenfeldgröße und in ca. 15% der Fälle gemäß dem Bildempfänger-Konzept aus der erforderlichen Bildempfänger- oder Schwärzungsdosis; in ca. 4% der Fälle konnte aufgrund mangelnder Angaben in der Datenbasis keine Dosisrekonstruktion durchgeführt werden.

Tabelle 4: Zur Rekonstruktion von Einfall-, Organ- und Effektivdosen notwendige Röntgenexpositionsparameter.

| | Röntgenexpositionsparameter |
|-------------------------------|--|
| Röntgenuntersuchungsverfahren | Projektionsradiographie / Durchleuchtung Zielorgan |
| Anthropometrie | Lebensalter bzw. Geburtsdatum und Untersuchungsdatum Geschlecht (männlich / weiblich / intersexuell) |
| Strahlungsqualität | Röntgenröhrenspannung Gesamtfiltrierung |
| Strahlengeometrie | Strahlengang (ap / pa / lat) Untersuchungslage (aufrecht / Hängen / Sitzen / Stehen / Liegen) Focus-Haut-Abstand / Focus-Bildempfänger-Abstand bzw. Focus-Film-Abstand Feldlänge und Feldbreite |
| Dosisgrößen | Belichtungszeit / Durchleuchtungsdauer mAs-Produkt* / Dosisflächenprodukt |

* Das mAs-Produkt (Milliampère-Sekunden-Produkt) als Röntgenröhrenstrom-Zeit-Produkt ist in der diagnostischen Radiologie ein Maß für die bei einer Röntgenuntersuchung applizierte Ladungsmenge. Es ist der Ionendosis und damit auch der Energiedosis in einem strahlenexponierten Medium proportional.

2.3.3 Methoden der epidemiologischen Studie

Im Rahmen der historischen Kohortenstudie wurden die Daten des in Abschnitt „Material“ beschriebenen Patientenkollektivs denselben Plausibilitätsprüfungen unterzogen, wie sie in der Aufbereitung der Gesamtdaten verwendet wurden. Anschließend wurden sie, wie nachstehend beschrieben, um weitere Kennzeichnungen und um Informationen zu inzidenten Krebsfällen ergänzt, und schließlich ausgewertet, wobei ein externer Vergleich anhand von standardisierten Inzidenzratios (SIR) und ein interner Vergleich mit relativen Risiken (RR) vorgenommen wurden.

Definition und Kennzeichnung besonderer Patientengruppen

Patienten, bei denen von vorne herein bekannt war, dass sie in der Abteilung Radiologie des DvHK wegen eines Syndroms bzw. einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Krebsrisiko bzw. Mortalität einhergeht, wurden im Hinblick auf die epidemiologische Auswertung speziell gekennzeichnet, wobei die Kennzeichnung anhand der Indikationsstellung und der radiologischen Diagnose vorgenommen wurde. Die Definition der zur Einteilung in Patienten „mit erhöhtem Sterberisiko“ oder „mit erhöhtem Krebsrisiko“ führenden Diagnosen war am einfachsten anhand der ICD-10-Codes ihrer radiologischen Diagnosen herzustellen. Die

Material und Methoden

Indikationsstellungen und radiologischen Diagnosen aller Patienten wurden nach ICD-10 verschlüsselt, und die Einteilung der Patientenkollektive anhand der im Anhang zu findenden Tabelle (Tabelle 21) vorgenommen.

Eine weitere speziell zu betrachtende Patientengruppe sind Frühgeborene. Diese Patienten haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und werden zudem direkt nach der Geburt häufig geröntgt, um insbesondere die Entwicklung der Lunge zu überwachen. Frühgeborene wurden direkt anhand der aufgezeichneten Indikationsstellung identifiziert.

Als „hochexponiert“ bekannte Patienten, deren Exposition im Rahmen der Dosimetriestudie nicht geschätzt wurde, wurden gesondert gekennzeichnet. Hochexponierte wurden auf drei Weisen identifiziert: CT-Expositionen und Kontrastmitteluntersuchungen sind in den Studiendaten gekennzeichnet. Weiterhin wurden Einzeluntersuchungen mit Dosen über 5 mSv nachträglich als hohe Expositionen gekennzeichnet. Schließlich wurden Herzpatienten in die Gruppe der Hochexponierten aufgenommen: Unter den Herzpatienten, die in der Abteilung Radiologie des DvHK vorgestellt wurden, hatten die meisten Herzkatheteruntersuchungen mit Angiocardiographien erhalten, die außerhalb der Radiologie vorgenommen worden waren und damit in die radiologische Datenbasis nicht aufgenommen worden waren. Eine Dosisschätzung war im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Ersatzweise wurden Herzpatienten anhand ihrer Indikationsstellung und Diagnose gekennzeichnet. Soweit bekannt wurde das Datum der ersten Untersuchung mit hoher Exposition aufgezeichnet, um die Beobachtungszeit (Personenjahre) danach differenzieren zu können.

In dem 1998 eingeführten radiologischen Informationssystem (RIS) liegen Angaben zur Indikationsstellung und Diagnose nicht mehr als eigenständige Felder vor und konnten nur unvollständig aus den im RIS enthaltenen Arztbriefen ausgelesen werden. Damit war eine mit den früheren Jahren konsistente Kennzeichnung der nur im RIS dokumentierten Patienten nicht mehr möglich. Sie wurden als „reine RIS-Patienten“ gekennzeichnet.

Folgende Liste fasst die vorgenommenen Kennzeichnungen zusammen:

- 1) A: Patienten mit erhöhtem Sterberisiko
- 2) B: Syndrome mit erhöhtem Krebsrisiko
- 3) F: Frühgeborene
- 4) H: Hochexponierte
- 5) R: reine RIS-Patienten

Ermittlung der Krebsinzidenz

Die Ermittlung der Krebsinzidenz in der Kohorte im Zeitraum 1980-2006 geschah über einen Abgleich der Kohortendaten mit dem Deutschen Kinderkrebsregister. Hierzu wurde der (pseudonymisierte) Bestand des DKKR für den Zeitraum 1980-2006 herangezogen für die „erweiterte Krebsregisterpopulation“ inklusive der Meldungen zu benignen Tumoren. Details zur Datenübermittlung sowie zu den Verfahren, die zur Wahrung des Datenschutzes angewandt wurden, finden sich im Anhang.

Die geschätzte Vollzähligkeit des deutschen Kinderkrebsregisters liegt seit 1986 bei über 95% und entspricht somit den internationalen Anforderungen (Steliarova-Foucher et al. 2006; Kaatsch 2004). Die Vollzähligkeit der Meldungen für Tumore des Zentralnervensystems liegt noch unter 95% und ist insbesondere in Oberbayern niedrig. Für die vorliegende Studie kann

davon ausgegangen werden, dass alle inzidenten Krebsfälle in der Kohorte im DKKR gefunden werden können, bis auf einzelne Ausnahmen.

Die für den Abgleich von DvHK und DKKR zur Verfügung gestellten Datensätze wurden mit einer Software für das stochastische Record-Linkage, MTB (Schnell et al. 2005) abgeglichen. Das Ergebnis des Abgleichs ist eine Liste von Paaren von Patienten-ID (je eine aus der Kohorte und aus dem DKKR), versehen mit je einem Abgleich-Score. Aus dem Abgleichergebnis wurden vier Tabellen generiert:

- 1) Anhand der Indikation oder Diagnose identifizierte Krebsfälle vom DvHK, denen beim Abgleich kein Partner am DKKR zugewiesen wurde („Nur-DvHK-Fälle“),
- 2) Fälle aus dem DKKR, die aus dem DvHK gemeldet worden waren, aber denen beim Abgleich kein Partner am DvHK zugewiesen wurde („Nur-DKKR-Fälle“),
- 3) für die Durchsicht des Abgleichergebnisses ergänzte und nachbearbeitete Daten mit allen aus den Originaldaten verfügbaren Informationen jedes Datensatzpaares („Treffer“).

Jeder automatisierte Abgleich generiert Fehlzuordnungen. In dem Abgleichergebnis finden sich falsch-positive „Treffer“, während noch einige falsch-negative in den Datensätzen „Nur-DvHK“ oder „Nur-DKKR“ zu vermuten sind.

Das Abgleichergebnis wurde daher von einer Dokumentarin des DKKR komplett durchgesehen, wobei sie die folgende, im automatisierten Abgleich nicht nutzbare Informationen in die Entscheidung mit einfließen lassen konnte:

- meldendes Klinikum
- Diagnosedatum
- Todesdatum
- Ätiologie der Erkrankung / Alter bei Diagnose
- Krankengeschichte, so aus den Daten des DvHK und den Unterlagen des DKKR ersichtlich
- weitere dokumentierte Diagnosen (aus den Daten des DvHK und den Unterlagen des DKKR)
- Namensschreibweisen (Klartextdaten im DKKR)
- Seltenheit von Namen und
- Größe von Orten und Bundesland.

Die Merkmale Geburtsdatum, Geschlecht, Vor- und Nachname allein reichen im Allgemeinen nicht aus, um eine Person sicher zu identifizieren. Die Übereinstimmung weiterer, oben aufgeführten Merkmale erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um die gleiche Person handelt, so z.B. das Wohnen in einem sehr kleinen Ort, seltene Vor- oder Nachnamen, die Übereinstimmung mehrerer Diagnosen, oder eine Krebsmeldung aus einem Klinikum aus dem Großraum München.

Obwohl die Abgleichstrategie sukzessiv immer weniger restriktive Kriterien vorsieht, war davon auszugehen, dass einige Personen aus den „Nur-DKKR-Fällen“ und den „Nur-DvHK-Fällen“ erst in der manuellen Durchsicht bzw. Nachbesprechung noch einen Partner im jeweils anderen Datensatz erhalten würden. Es war zu erwarten, dass es unter den „Nur-

Material und Methoden

DvHK-Fällen“ viele unbestätigte Verdachtsdiagnosen gibt. Daher wurde ein Auszug aus den „Nur-DvHK-Fällen“ (eine nach Diagnose und Kalenderjahr geschichtete Stichprobe) anhand des pseudonymisierten Datensatzes im Registerbestand des DKKR gesucht. Es war weiterhin zu erwarten, dass es unter den „Nur-DKKR-Fällen“ Fälle gibt, die zwar am DvHK behandelt, nicht aber in der Radiologie vorgestellt wurden. Die Namen, Anschriften (PLZ, Ort), Geburts- und Sterbedaten Krebsdiagnose aller „Nur-DKKR-Fälle“, von denen das DKKR eine Meldung aus dem DvHK erhalten hatte, wurden am DKKR tabelliert und in einem fernmündlichen Abgleich mit dem DvHK abgefragt.

Statistische Auswertung

Im dosimetrischen Studienteil wurde die Verteilung der effektiven Dosis und der Organ- bzw. Gewebedosen nach Indikationsstellung, Jahr der Untersuchung, Alter und Geschlecht der Patienten beschrieben.

Über die deskriptiven Auswertungen des dosimetrischen Studienteils hinaus wurde die Zusammensetzung der Kohorte nach Geschlecht, Teilkohorte nach Diagnose und Strahlenexposition, und großen Gruppen von Indikationsstellungen, sowie zeitliche Verläufe beschrieben.

Zur Schätzung des Effektes der Risikofaktoren wurden zwei Arten von Auswertungen vorgenommen:

- 1) ein externer Vergleich mittels der Standardisierten Inzidenz-Ratio (SIR-Analyse) mit der deutschen Wohnbevölkerung
- 2) ein interner Vergleich mittels des Relativen Risikos (RR-Analyse)

Bei allen Auswertungen wurde, wie unten näher beschrieben, der Beobachtungszeitraum beschränkt auf den Zeitraum ab 1980 = Beginn des deutschen Kinderkrebsregisters, d.h. Personenjahre aus den Jahren 1976-1979 werden nicht gezählt.

Endpunkte und Kategorien

Erste Schätzungen in der Planungsphase der Studie hatten ergeben, dass kleine Fallzahlen erwartet würden (Tabelle 5). Daher wurden die häufigsten malignen Erkrankungen gruppiert ausgewertet. Da die Grenze zwischen dem Non-Hodgkin-Lymphom und der akuten lymphatischen Leukämie nicht scharf ist (ähnliche Krankheitsbilder mit unterschiedlicher Manifestation), wurden sie zusätzlich in einer gemeinsamen Kategorie ausgewertet.

Tabelle 5: Schätzung der erwarteten Fallzahlen 1980-2006 und kleinste damit bei einer statistischen Power von 80 % theoretisch noch nachweisbare SIR

| Erkrankung | Fälle | Nachweisbare SIR |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| Krebs insgesamt | 104 | 1,30 |
| Leukämien | 36 | 1,52 |
| Akute lymphatische (ALL) | 30 | 1,58 |
| Akute myeloische (AML) | 5 | 2,65 |
| ZNS-Tumore | 22 | 1,69 |
| Lymphome | 15 | 1,85 |
| Alle anderen Krebsdiagnosen | 31 | 1,57 |

Operationalisierung der Expositionsgröße

In den epidemiologischen Auswertungen wurde die kumulative Effektive Strahlendosis (in μSv) verwendet. Sie extrem schief verteilt. In der RR-Analyse wird die kumulative Dosis als stetiges Expositionsmaß verwendet. In der SIR-Auswertung wurde die Dosis in folgender Weise kategorisiert: <1, 1-, 5-, 10-, 25-, 50-, 100-, 250-, 500+ μSv .

Bezüglich der Latenzzeit der Strahlenwirkung bestehen – insbesondere bei Kindern – noch große Unsicherheiten. Für die Hauptanalyse wurde eine Latenzzeit von $\frac{1}{2}$ Jahr für Leukämien bzw. solide Tumoren angenommen.

In einem kleinen Prozentsatz aller Untersuchungen konnte aufgrund fehlender Expositionsparameter keine Strahlenexposition berechnet werden. In diesem Fall wurde angenommen, dass die Exposition der medianen Exposition gleichaltriger, gleichgeschlechtlicher Kinder in diesem Jahr gleich, und der jeweilige Median eingesetzt.

Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum eines Kohortenmitglieds beginnt mit der ersten Röntgenuntersuchung. Der Beobachtungszeitraum endet mit dem frühesten folgender Ereignisse (soweit bekannt): Vollendung des 15. Lebensjahres, erste Meldung im Kinderkrebsregister, 31.12.2006.

Bestimmung von Personenjahren

Die Zählung individueller Personenjahre beginnt frühestens 6 Monate nach der ersten Untersuchung und frühestens am 1.1.1980, und ihr Ende fällt mit dem Ende des Beobachtungszeitraums zusammen. Die Definition des Einschlusskriteriums „krebsfrei“, nämlich dass eine binnen 6 Monaten nach erster Untersuchung diagnostizierte Krebserkrankung als bereits zur ersten Untersuchung bestehend gilt, bedingt den Ausschluss von Fällen aus dem Zähler der beobachteten Inzidenzraten und ebenso den Ausschluss der entsprechenden Personenjahre aus ihrem Nenner.

Auf ein individuelles Mortalitäts-Follow-Up wurde wegen der geringen Sterblichkeit und des unverhältnismäßig hohen Aufwands verzichtet. Der Verzicht auf ein Mortalitäts-Follow-Up hätte zu einer Überschätzung der Personenjahre, und damit einer Unterschätzung der errechneten Inzidenzraten geführt. Stattdessen wurde wie folgt vorgegangen: 1) Patienten mit „erhöhtem Sterberisiko“ wurden gekennzeichnet, 2) die Personenjahre von Kindern ohne Krebsdiagnose, die in den Zeitraum zwischen der letzten individuellen Untersuchung und dem Ende des Beobachtungszeitraums fallen, wurden um die alters- geschlechts- und jahrespezifische Sterblichkeit an Nicht-Krebs-Ursachen diskontiert, in zwar der selben Weise, wie es bei Sterbetafeln berechnet wird. Jahr für Jahr trugen diese Patienten also weniger Personenjahre bei. Hierzu wurden die Sterbetafeln für die BRD (West, ohne Berlin) des statistischen Bundesamtes und Krebssterblichkeitsraten aus dem Deutschen Kinderkrebsregister herangezogen.

SIR-Analyse

Zur Bestimmung der erwarteten inzidenten Krebsfälle werden die Inzidenzraten des deutschen Kinderkrebsregisters für Westdeutschland (ohne Berlin) für den Zeitraum 1980-2006 verwendet.

Material und Methoden

In der Hauptanalyse werden standardisierte Inzidenzraten für die in Tabelle 5 genannten Krebs-Endpunkte errechnet, wobei von der Nullhypothese $SIR = 1,0$ ausgegangen wird. Als Nebenanalysen werden SIR getrennt nach Geschlecht berechnet, weiterhin werden SIR getrennt nach den oben beschriebenen Kennzeichnungen und nach Dosiskategorien berechnet.

RR-Analyse

Die RR-Analysen werden mittels Poisson-Regression unter der Annahme einer log-linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung durchgeführt. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter folgt die Krebsinzidenz im Kindesalter keinem exponentiellen Trend (Deutsches Kinderkrebsregister 2006). Daher geht Alter kategoriell in die Auswertung ein, mit den Kategorien: 0, 1-4, 5-9, 10-14 Jahre.

2.3.4 Methoden der Machbarkeitsstudie

Parallel zur Kohortenstudie wurde sondiert, ob die Datensammlung um ähnliche Daten aus weiteren Kliniken ergänzt werden kann, und der entstehende Aufwand geschätzt. Dazu wurde ein kurzer Fragebogen an die Mitglieder der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie versandt, mit der Bitte um Informationen zur Anzahl jährlicher Untersuchung, der Art der Untersuchung, der verwendeten Geräte und der Verfügbarkeit aufgezeichneter Daten. Der Rücklauf wurde dokumentiert und die Größe der somit potentiell rekrutierbaren Kohorte geschätzt.

2.3.5 Methoden der Literaturübersicht Dosimetrie

Eine umfassende, systematische Literaturstudie zur medizinischen Strahlenexposition von Kindern wurde unter anderem im Rahmen der Dissertation von Dipl.-Phys. M. Seidenbusch am Dr. von Haunerschen Kinderspital durchgeführt. Ihre Ergebnisse wurden in der Dissertationsschrift detailliert dargestellt (Seidenbusch 2006) und in einer Fachzeitschrift publiziert (Seidenbusch et al. 2008; Seidenbusch und Schneider 2008).

2.3.6 Methoden der Literaturübersicht Epidemiologie

Begleitend zur vorliegenden Studie wurde aktuelle Literatur zum Thema „diagnostische Exposition mit Röntgenstrahlen in der Kindheit und Kinderkrebs“ bezogen auf den Zeitraum 1990-2007 ausgewertet. Die jüngsten Arbeiten zum Krebsrisiko nach Bestrahlung in der Kindheit stammen aus den Jahren 2002 und 2003 (Wakeford und Little 2003; Wakeford und Little 2002; Little 2003), so dass diese in einer eigenen Übersicht zusammengefasst wurden (Schulze-Rath et al. 2008). Hier wurde eine systematische Recherche in den Literaturdatenbanken PubMed, Current Contents, Cochrane Library, Scirus, MedPilot, Deutsches Medizin-Forum und Kinderkrebsinfo durchgeführt. Es wurde dabei dieselbe Suchstrategie “1990:2007 [DP] AND (child OR child preschool OR infant) AND neoplasms AND (radiograph*/adverse effects) AND (pregnancy OR pregnant women OR infant OR fetus OR embryo”, ggf. in angepasster Form, in allen Datenbanken angewandt. In den so gefundenen Referenzen wurden Publikationen epidemiologischer Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien identifiziert, aus denen nach einem einheitlichen Schema die Studiencharakteristika und Studienergebnisse abstrahiert wurden. Bei einer ausreichenden Anzahl inhaltlich homogener Studie war geplant, ihre Ergebnisse meta-analytisch zu kombinieren.

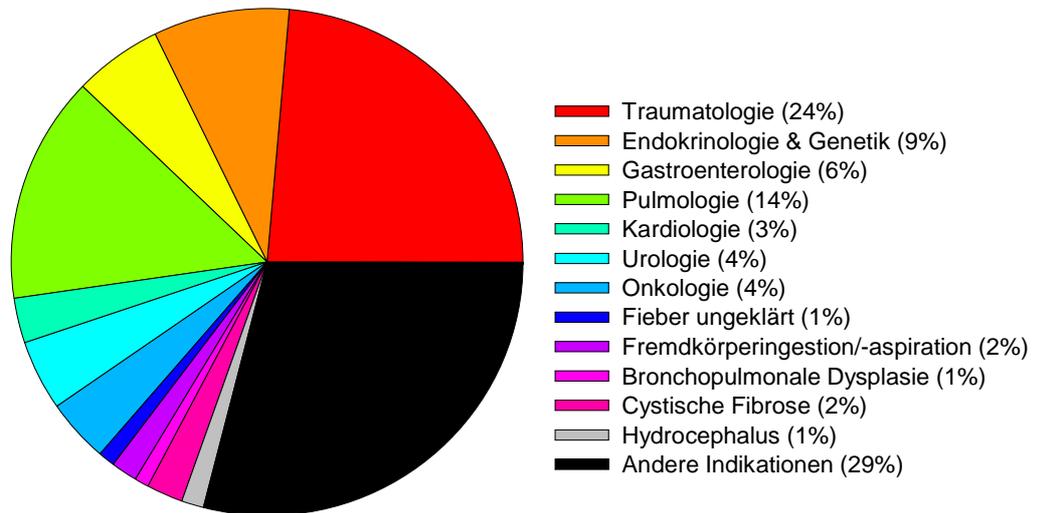
3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Dosimetriestudie

3.1.1 Patientenkollektiv

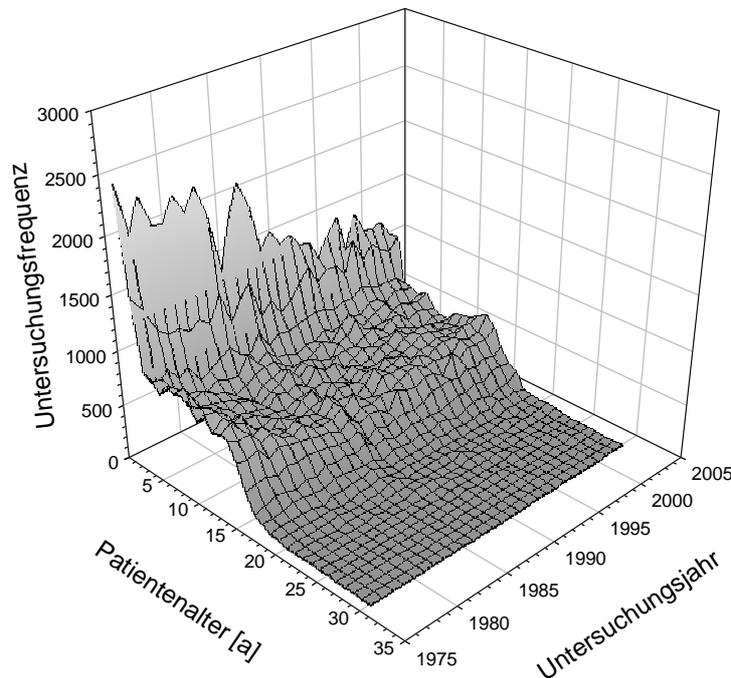
Eine detaillierte Beschreibung des Patientenkollektivs wurde bereits an anderer Stelle vorgenommen (Seidenbusch 2006; Seidenbusch et al. 2003; Seidenbusch und Schneider 2008; Seidenbusch et al. 2008). Die Struktur des der Studie zugrundeliegenden Patientenkollektivs entspricht der einer Universitäts-Kinderklinik der höchsten Versorgungsstufe mit Fachabteilungen für Neonatologie, Pneumologie, Onkologie, Urologie und Gastroenterologie; entsprechend gestaltet sich die in Abbildung 4 gezeigte Verteilung der relativen Häufigkeiten der verschiedenen klinischen Indikationen (268.739 Untersuchungen bei 106.954 Patienten bis 2003). Die Altersstruktur und Geschlechterverteilung des Gesamtdatenbestandes der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital dürfte weitestgehend der typischen Altersstruktur einer deutschen Kinderklinik entsprechen; Tabelle 6 schlüsselt diese für die Kohorte auf. Abbildung 5 zeigt anhand einer dreidimensionalen Darstellung die Abhängigkeit der Anzahl aller im Dr. von Haunerschen Kinderspital durchgeführten Röntgenuntersuchungen sowohl vom Kalenderjahr der Röntgenuntersuchung als auch vom Lebensalter der Patienten.

Abbildung 4: Klinische Indikationsgruppen für die dokumentierten Diagnosen



Fallzahl = 268.739

Abbildung 5: Untersuchungsfrequenz nach Jahr und Alter (n = 268.739)



Die dosimetrische Analysekohorte setzt sich aus nahezu sämtlichen Patienten zusammen, die zwischen 1976 und 2003 in der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der konventionellen radiologischen Diagnostik zugeführt wurden. Einen Überblick über die Kohorte zeigt Abbildung 5 in Gestalt einer dreidimensionalen Darstellung der Röntgenuntersuchungshäufigkeit am Dr. von Haunerschen Kinderspital in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten und vom Jahr der Röntgenuntersuchung.

Demnach ist die Häufigkeit der Röntgenuntersuchungen bei Kindern seit Beginn der Datenaufzeichnung im Jahre 1976 im Wesentlichen konstant geblieben.

Eine Ausnahme bildet die Altersgruppe der Neugeborenen und der Säuglinge, die der radiologischen Diagnostik seit 1976 sowohl aufgrund strengerer Indikationsstellung als auch aufgrund der zunehmenden Bedeutung der Sonographie als alternatives diagnostisches Verfahren deutlich seltener zugeführt werden. Andererseits wurden Neugeborene und Säuglinge sowie Kinder vor dem dritten Lebensjahr entsprechend der Bedeutung der neonatologischen Intensivmedizin und der Kinderchirurgie im Dr. von Haunerschen Kinderspital nahezu unabhängig von der klinischen Indikation wesentlich häufiger exponiert als Patienten anderer Altersstufen. Diese Feststellung mag im Rahmen dieser Studie vor allem vor dem Hintergrund der anzunehmenden vergleichsweise hohen Strahlensensibilität von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern von Bedeutung sein.

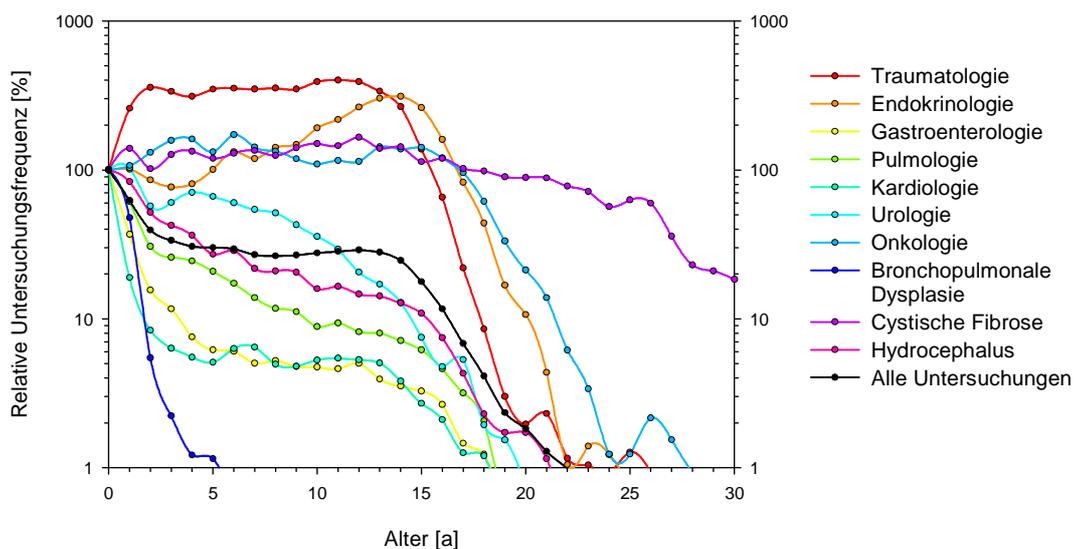
Vom dritten bis zum vierzehnten Lebensjahr blieb die relative Röntgenuntersuchungsfrequenz vergleichsweise konstant, wonach die Häufigkeit der Röntgenuntersuchungen exponentiell mit dem Lebensalter abnahm, da mit dem Erreichen der Adoleszenz für die meisten Patienten die Zuständigkeit der Kinderklinik endete. Eine Ausnahme bildeten Patienten mit chronischen Erkrankungen, die weit über die Adoleszenz hinaus im Rahmen radiologischer Kontroll- und

Ergebnisse

Verlaufsuntersuchungen exponiert wurden; hier sind neben Patienten mit malignen Erkrankungen vor allem solche mit Cystischer Fibrose zu nennen, die aufgrund ihrer Betreuung durch die Christiane-Herzog-Ambulanz im Dr. von Haunerschen Kinderspital sowie entsprechend der steigenden Lebenserwartung bei diesem Krankheitsbild wiederholten radiologischen Verlaufskontrollen bis weit über das dreißigste Lebensjahr hinaus unterzogen wurden.

Die Altersstruktur der Kohorte zeigt auch Abbildung 6 für die Gesamtheit aller Röntgenuntersuchungen (schwarze Linie in Abbildung 6). Abweichungen von dieser für eine Kinderklinik typischen Altersstruktur waren den obigen Ausführungen entsprechend für bestimmte klinische Indikationen wie die Bronchopulmonale Dysplasie (blaue Linie in Abbildung 6) und für die Cystische Fibrose (violette Linie in Abbildung 6) zu beobachten. Nur wenige klinische Indikationen führten am Dr. von Haunerschen Kinderspital zu einer Anwendung der kinder-radiologischen Diagnostik - und dann meist im Sinne einer Fortführung derselben - über das Ende der Adoleszenz hinaus: Dabei handelte es sich im wesentlichen um Nachsorgeuntersuchungen nach Tumorerkrankungen (hellblaue Linie in Abbildung 6), um Statuskontrollen des liquorableitenden Systems wie beim ventilversorgten Hydrocephalus (rosafarbene Linie in Abbildung 6) sowie um Verlaufskontrollen bei der Cystischen Fibrose, welche letztere aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Patienten bis über das dreißigste Lebensjahr hinweg fortgeführt wurden. Diese bei den einzelnen klinischen Indikationen zu beobachtende unterschiedliche Röntgenuntersuchungshäufigkeit stellt einen Ausgangspunkt zur Definition von Subkohorten bzw. Risikopatientengruppen dar, da der klinische Verlauf einer Erkrankung Auswirkungen auf die Anzahl der Röntgenuntersuchungen und damit auf die Höhe der kumulativen Strahlenexposition und damit das individuelle Strahlenrisiko einzelner Patienten besitzt.

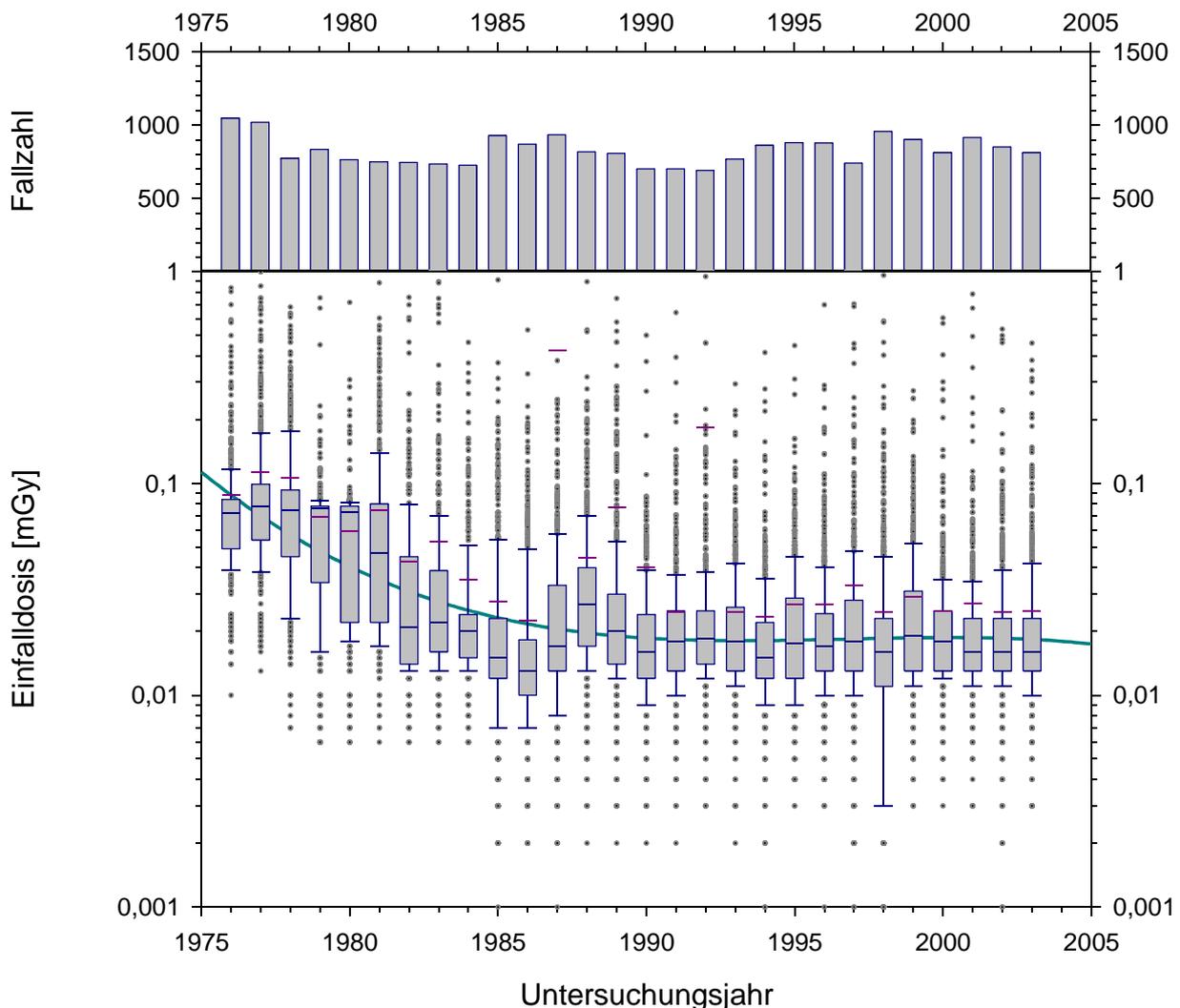
Abbildung 6: Untersuchungsfrequenz für verschiedene Indikationen nach Alter



3.1.2 Dosimetrie

Abbildung 7 zeigt exemplarisch den zeitlichen Verlauf der Einfalldosen bei der Röntgenuntersuchung des Thorax in Sagittalprojektion bei 3- bis 7-Jährigen in einer semilogarithmischen Darstellung mit Boxplots. Wie ersichtlich ist, konnte der Dosisbedarf der sagittalen Thoraxuntersuchung in dieser Altersgruppe in den letzten 30 Jahren um einen Faktor 3 bis 4 reduziert werden. Wie anhand einer Literaturstudien zum Dosisbedarf pädiatrischer Röntgenuntersuchungen nachgewiesen werden konnte (Seidenbusch 2006), zählen die in der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital zumindest bei den Röntgenuntersuchungen des Schädels, des Thorax, des Abdomens und des Urogenitaltraktes applizierten Einfalldosen zu den niedrigsten Europas; in Abhängigkeit von der Art der Röntgenuntersuchung wurden in einzelnen Institutionen 10- bis 100-fach höhere Strahlendosen gefunden. Diese Feststellung dürfte in Hinblick auf die Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie von Bedeutung sein, da das Strahlenrisiko des Patienten am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München im europäischen Vergleich über Jahrzehnte hinweg vergleichsweise niedrig gehalten worden sein dürfte.

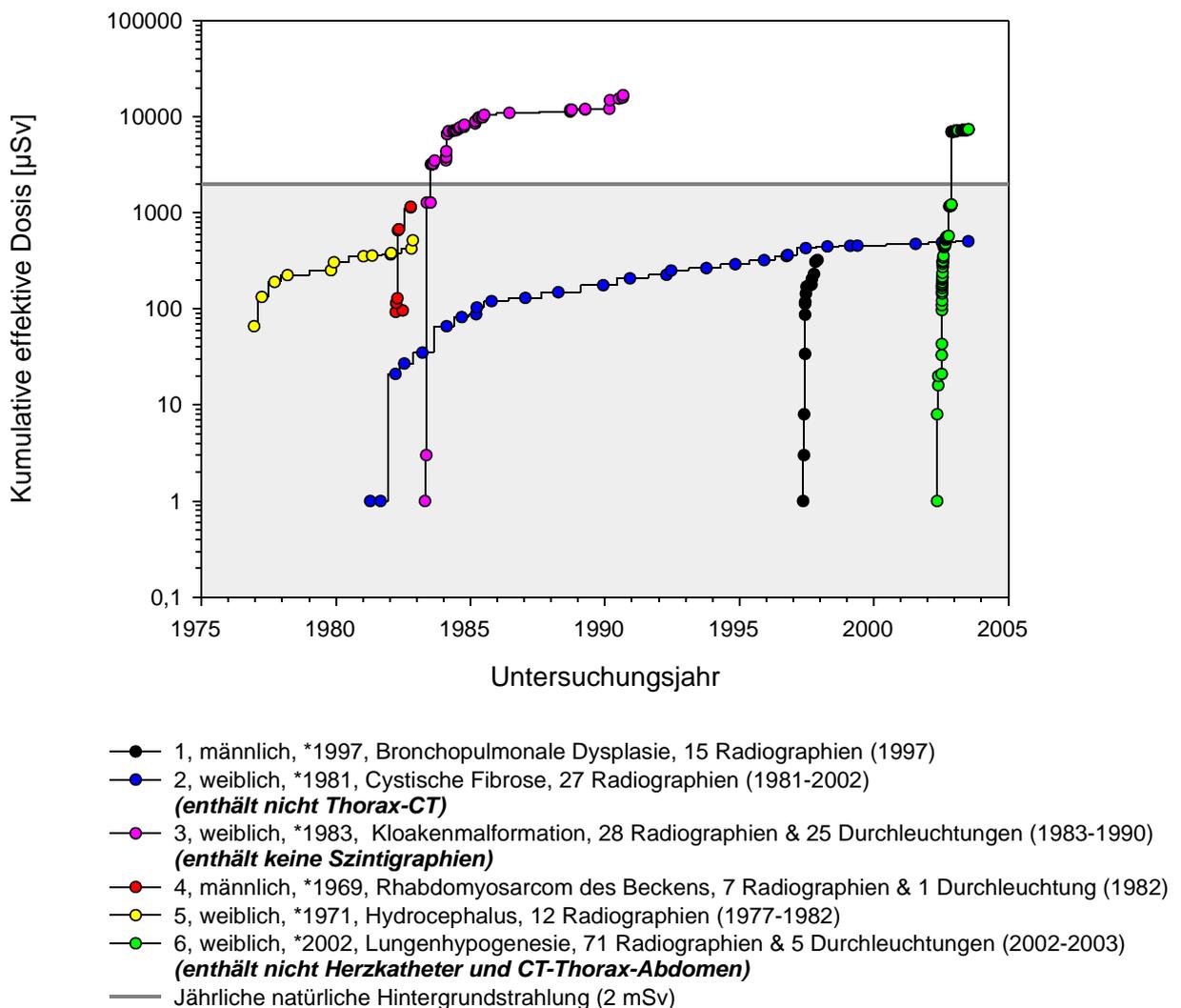
Abbildung 7: Einfalldosen Thorax sagittal, Altersgruppe 3-7 Jahre, nach Jahr der Untersuchung



Ergebnisse

Ein Maß für die Bewertung der individuellen Strahlenbelastung eines einzelnen Patienten bildet die kumulative Strahlendosis, welche in dieser Studie für die Gesamtheit der Patienten (allerdings unter Vernachlässigung des Dosisetrags durch die Angiographie, die Nuklearmedizin und durch die Computertomographie) errechnet wurde. Abbildung 8 zeigt beispielhaft den Zeitverlauf der bei sechs ausgewählten Patienten mit unterschiedlichen klinischen Indikationen und unterschiedlicher Expositionsgeschichte applizierten Kumulativdosen in Relation zum jährlichen Dosisetrags durch die natürliche Strahlenexposition. Wie ersichtlich ist, wird nur in wenigen Fällen die jährliche natürliche Strahlenexposition durch die in der konventionellen Radiologie im gesamten Beobachtungszeitraum applizierten Kumulativdosen überschritten. Das Bundesamt für Strahlenschutz schätzt die durchschnittliche jährliche Exposition durch natürliche Strahlung auf etwa 2,1 mSv im Jahr (Bundesamt für Strahlenschutz 2004).

Abbildung 8: Zeitverlauf der Kumulativdosis von sechs ausgewählten Patienten mit unterschiedlichen klinischen Indikationen



Neben den kumulativen Individualdosen wurden Kollektivdosen für die gesamte Studienkohorte berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9, Abbildung 10 und Abbildung 11 wiedergegeben. Abbildung 9 zeigt die kollektive effektive Dosis und den mittleren effektiven

Dosisbedarf bei den verschiedenen Röntgenuntersuchungsverfahren. Wie ersichtlich wird, ist der Dosisbedarf bei den Röntgenuntersuchungen des Urogenital- und des Gastrointestinaltraktes erwartungsgemäß am höchsten. Zur kollektiven Strahlenexposition trägt trotz ihres äußerst geringen Dosisbedarfs aufgrund ihrer Anwendungshäufigkeit wesentlich auch die Thoraxradiographie bei.

Für Risikobetrachtungen von Bedeutung ist nicht nur die kollektive Effektivdosis, sondern auch die Gesamtheit der kollektiven Organdosen. Wie aus Abbildung 10 ersichtlich, wurden bei der Gesamtheit aller konventioneller Röntgenuntersuchungen die höchsten kollektiven Organdosen vornehmlich bei den Durchleuchtungsverfahren appliziert; dies betraf vor allem den Gastrointestinaltrakt und den Urogenitaltrakt. Im Übrigen wird Knochengewebe weitaus höher exponiert als Weichteilgewebe. Hierfür sind im wesentlichen zwei Ursachen anzusprechen: Zum einen werden skelettale Strukturen bei der Überzahl der Röntgenuntersuchungen mitexponiert, zum anderen weist Knochengewebe im Vergleich zum Weichteilgewebe bzw. zum Gewebe der meisten parenchymatösen Organe aufgrund seines hohen Mineralgehaltes ein erhöhtes Strahlenabsorptionsvermögen auf. Diese Tatsache ist im Rahmen dieser Studie insofern von Bedeutung, als a priori von einem erhöhten Strahlenrisiko für Neoplasien im Bereich des knöchernen Skeletts und hier vor allem des Periosts ausgegangen werden kann.

Neben diesen Betrachtungen ist die zeitliche Entwicklung der am Dr. von Haunerschen Kinderspital jährlich applizierten Kollektivdosis instruktiv, wie sie Abbildung 11 zeigt. Demnach konnte die jährliche kollektive Effektivdosis bei einer Halbierung der initialen Untersuchungs- und Patientenzahlen seit 1976 um einen Faktor 7 bis 8 reduziert werden.

Ergebnisse

Abbildung 9: Kollektivdosen, aufgeschlüsselt nach Zielorgan bzw. Untersuchungstechnik

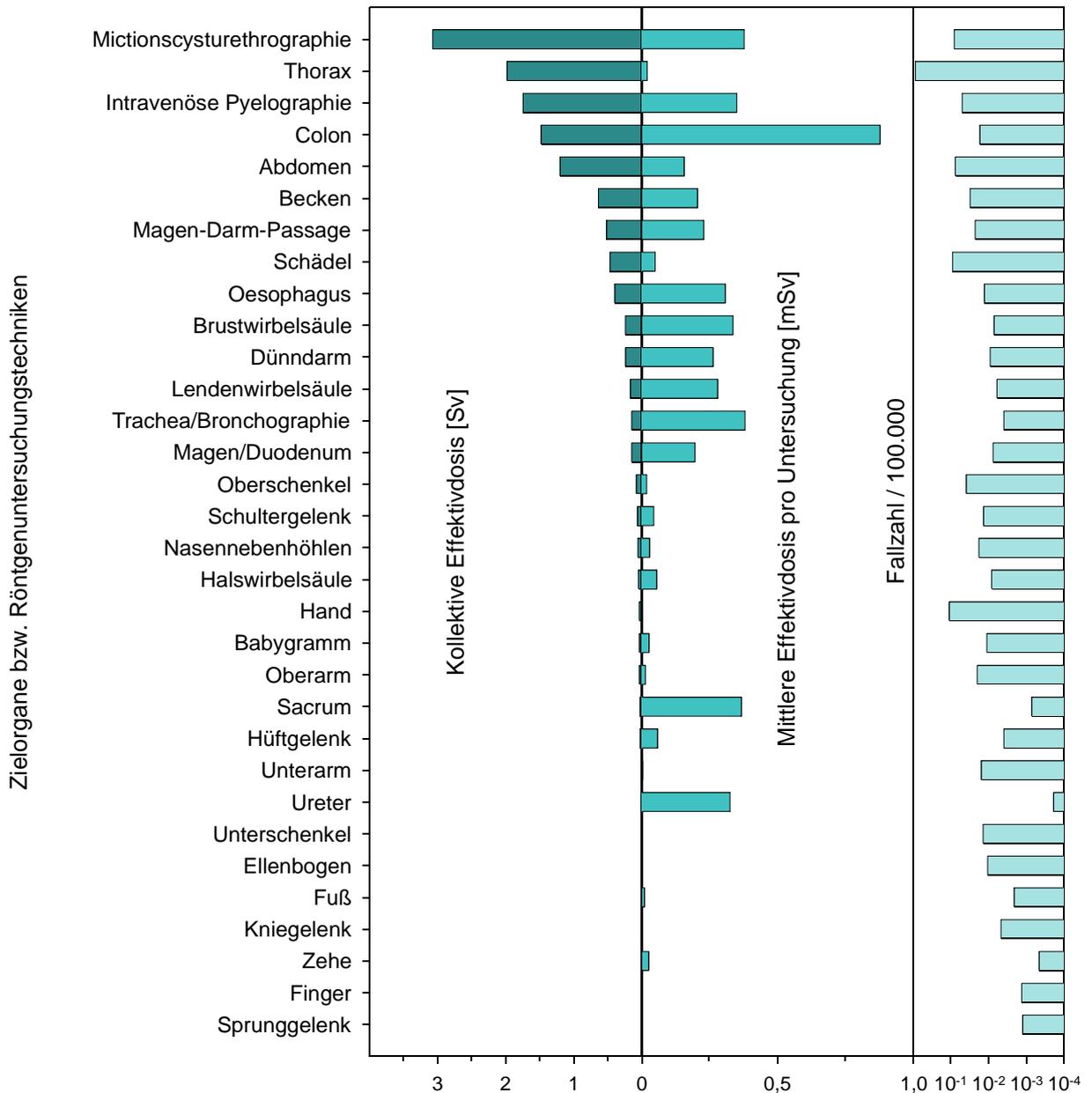
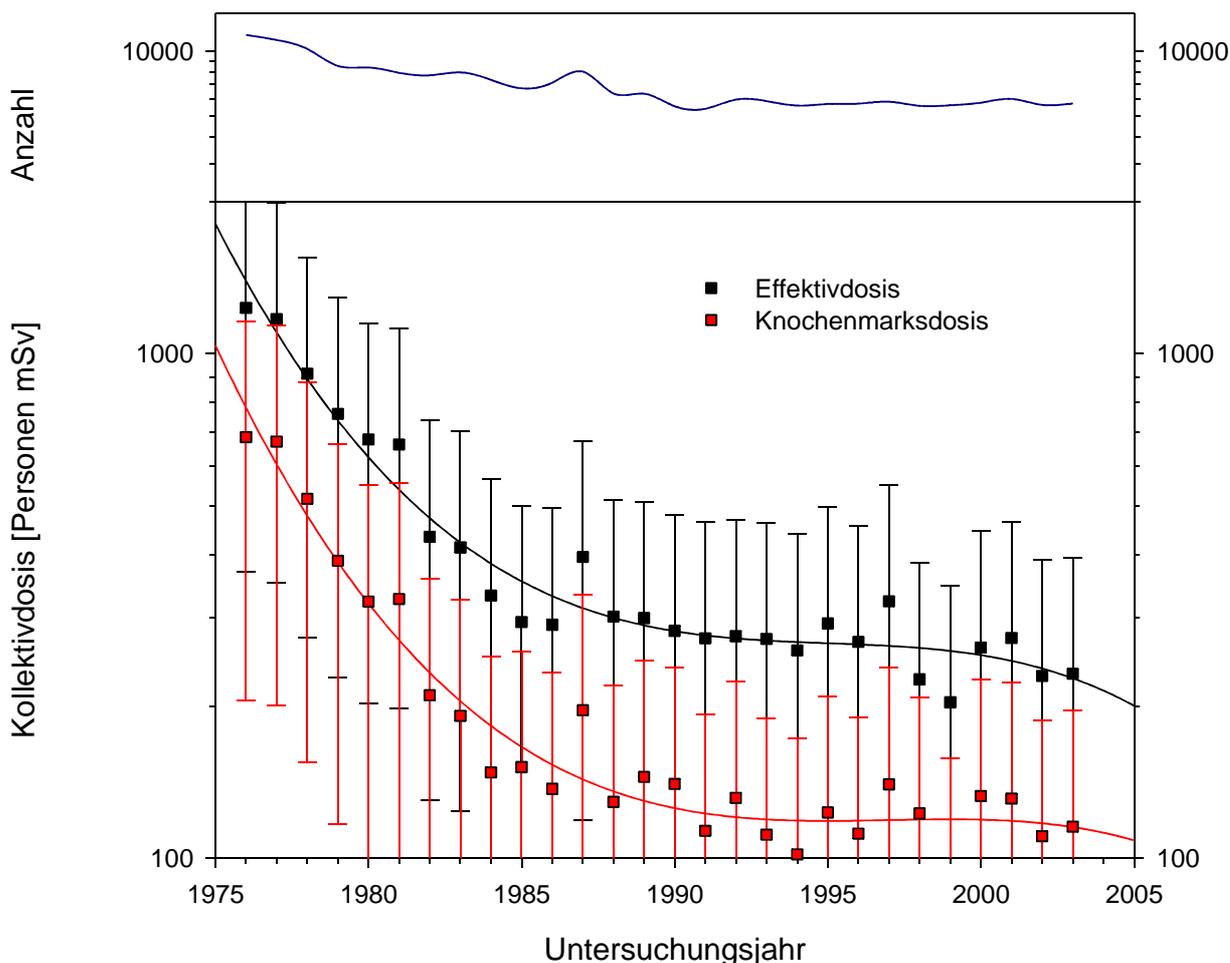


Abbildung 11: Kollektivdosen nach Untersuchungsjahr



3.2 Ergebnisse der epidemiologischen Kohortenstudie

3.2.1 Beschreibung der Studienpopulation

Kohorte

Die Teilkohorte für die epidemiologische Auswertung umfasste 105847 Patienten. Davon wurden insgesamt 12890 Patienten ausgeschlossen: 9757 waren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bereits 14,5 Jahre alt (oder älter), 1547 weitere waren zu Beginn des Inzidenz-Follow-up (1.1.1980) 15 Jahre alt, 6 hatten ihre erste Untersuchung nach 2003, 993 hatten bereits zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung Krebs, bei 395 weiteren wurde Krebs innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Untersuchung diagnostiziert, bei 16 weiteren wurde Krebs vor 1980 diagnostiziert, und 176 noch unplausible, nicht mehr korrigierbare Daten.

Die Auswertungskohorte besteht damit aus 92957 Kindern: 50005 Jungen, 41432 Mädchen und 1520 Kinder unbekanntes Geschlechts (Tabelle 6). Etwa ein Viertel aller Patienten ($n = 21319$, 23 %) wurden als „reine RIS-Patienten“ gekennzeichnet. Unter den anderen 71638 Patienten wurden 14174 (19,8 %) als Patienten mit erhöhtem Sterberisiko, 398 (0,6 %) als Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko und 279 (0,4 %) als Frühgeborene gekennzeichnet. Unter den insgesamt 3428 als hochexponiert gekennzeichneten Patienten waren 442 (2,1 %) „reine RIS-Patienten“ und 2986 (4,2 %) andere. Unter den 2986 hochexponierten Patienten, die keine RIS-Patienten sind, wurden 2223 (74,4 %) als „erhöhtes Krebsrisiko“, 89 als „er-

höhtes Krebsrisiko“ und 260 als Frühgeborene gekennzeichnet. Insgesamt trugen die Patienten 726200,6 Personnjahre Beobachtungszeit bei, darunter 107612,2 Jahre von „reinen RIS-Patienten“.

Tabelle 6: Beschreibung der Kohorte

| | | Alle | Fälle |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|
| Alle Patienten | | 92957 | 87 |
| Jungen | | 50005 | 52 |
| Mädchen | | 41432 | 35 |
| unbekanntes Geschlecht | | 1520 | 0 |
| Patienten mit erhöhtem Sterberisiko* | | 12794 | 18 |
| Syndrome mit erhöhtem Krebsrisiko* | | 398 | 0 |
| Frühgeborene* | | 279 | 0 |
| reine RIS-Patienten | | 21319 | 17 |
| Hochexponierte insgesamt | | 3428 | 3 |
| darunter keine reinen RIS-Patienten | | 2986 | 3 |
| darunter reine RIS-Patienten | | 442 | 1 |
| Alter bei Einschluss | 0 | 20546 | 35 |
| | 1 | 9096 | 11 |
| | 2 | 6945 | 9 |
| | 3 | 6202 | 7 |
| | 4 | 6387 | 6 |
| | 5-9 | 24891 | 14 |
| | 10-14 | 18890 | 5 |
| Anzahl Untersuchungen (pro Patient) | 1 | 54605 | 35 |
| | 2 | 17818 | 19 |
| | 3 | 7515 | 9 |
| | 4 | 4042 | 4 |
| | 5 | 2341 | 7 |
| | 6 | 1611 | 3 |
| | 7 | 1128 | 1 |
| | 8 | 737 | 2 |
| | 9 | 561 | 1 |
| | 10+ | 2599 | 6 |

* Diese Kennzeichnung war bei „reinen RIS-Patienten“ nicht möglich.

Unter den Patienten wurden 20546 (22,1 %) mit < 1 Jahr, 9096 (9,8 %) im Alter von 1 Jahr in die Kohorte aufgenommen. Das Durchschnittsalter bei der ersten Untersuchung lag bei 5,6 Jahren.

Pro Jahr wurden durchschnittlich 3320 Patienten neu in die Kohorte aufgenommen (Abbildung 12). In den Jahren 1976 bis 1981 sind viele Patienten zum ersten Mal in den Datenbanken der Abteilung Radiologie dokumentiert worden, was den scheinbaren Abfall im der Neuaufnahmen in den Jahren 1976-1985 erklärt.

Ergebnisse

Die Geburtsjahrgänge 1976 bis 1990 sind in der Kohorte am stärksten und untereinander etwa gleich stark vertreten. Der Zuwachs an Geburtsjahrgängen ab 1965 erklärt sich durch die Definition der Kohorte, der Abfall ab 1990 durch die Patienten-Rekrutierung (Abbildung 13).

Abbildung 12: Histogramm des Jahres der ersten dokumentierten Untersuchung (n = 92957)

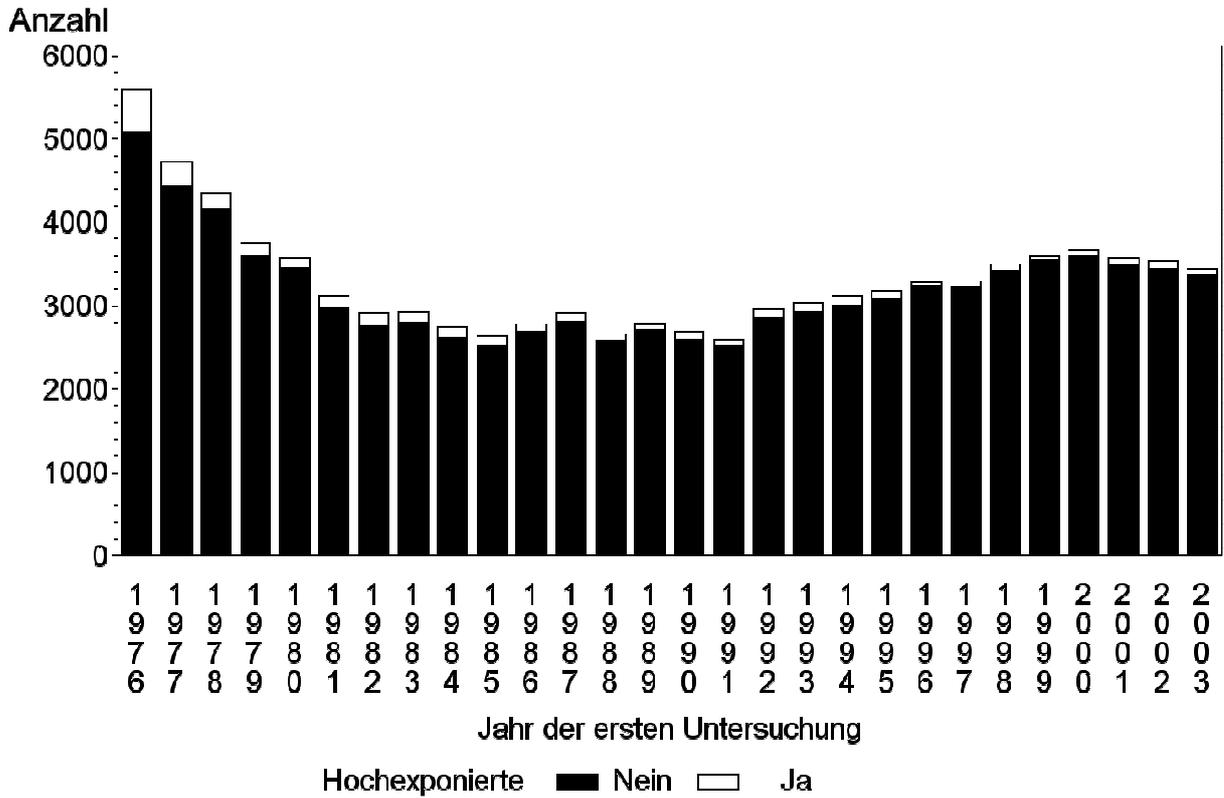
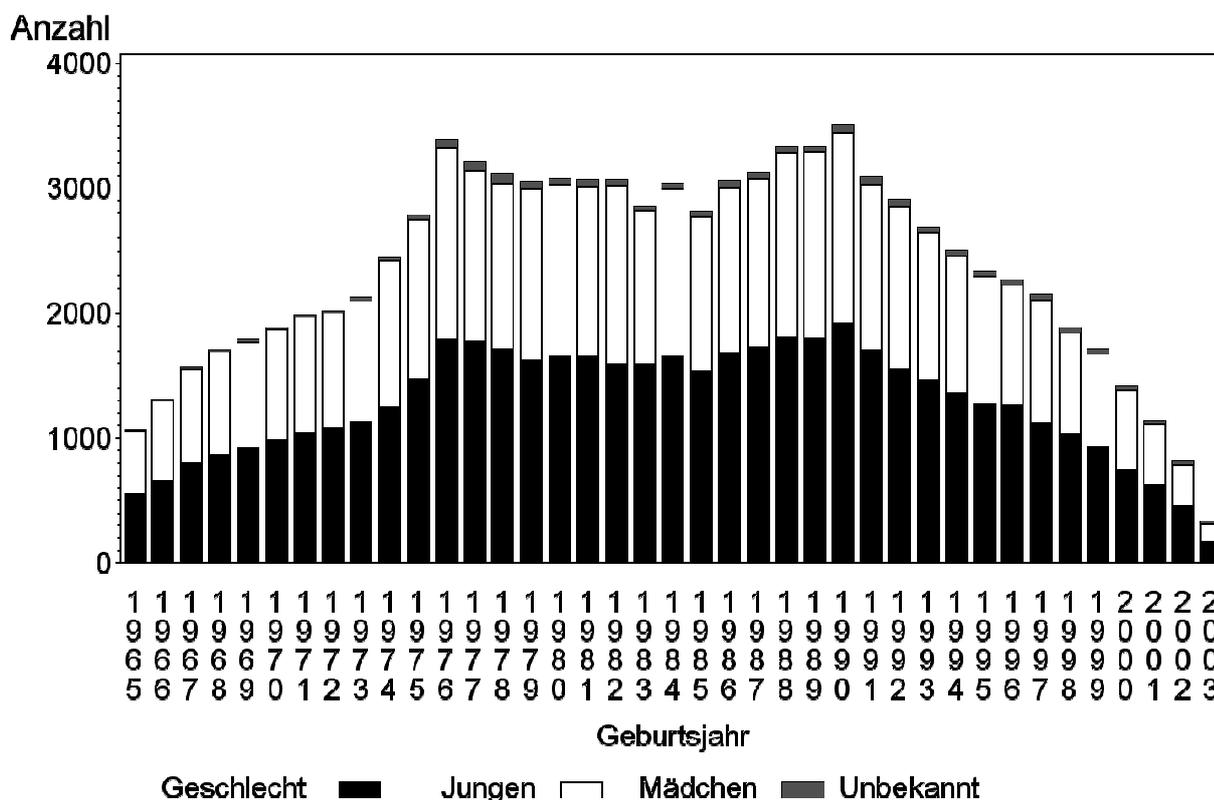


Abbildung 13: Histogramm des Geburtsjahres der Probanden (n = 92957)



Personenjahre

Insgesamt trugen die Patienten 726200 Personenjahre Beobachtungszeit bei, darunter 398051 (54,8 %) von Jungen und 327436 (45,1 %) von Mädchen. Das entspricht einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 7,8 Jahren. Die reinen RIS-Patienten trugen 107612 (14,8 %) der Personenjahre bei. In Tabelle 7 ist die Aufteilung der Personenjahre nach Alters- und Jahresklassen dargestellt, in Tabelle 8 ihre Aufteilung nach Geschlecht und Dosiskategorien.

Ergebnisse

Tabelle 7: Personenjahre nach Klassen von erreichtem Alter und durchlaufenen Jahren

| Altersjahre | 1980-1986 | 1987-1991 | 1992-1996 | 1997-2001 | 2002-2006 | Summe |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| 0 Jahre | 1931,1 | 1129,5 | 997,4 | 1086,9 | 406,8 | 5551,5 |
| 1-4 Jahre | 37817,0 | 22079,9 | 22082,6 | 24072,3 | 18954,3 | 125006,1 |
| 5-9 Jahre | 66393,7 | 49918,8 | 47496,2 | 51888,6 | 50596,8 | 266294,1 |
| 10-14 Jahre | 58022,6 | 67149,6 | 66052,3 | 67642,0 | 70482,3 | 329348,8 |
| Summe | 164164,4 | 140277,7 | 136628,6 | 144689,7 | 140440,3 | 726200,6 |

Tabelle 8: Personenjahre nach Geschlecht und durchlaufenen Dosiskategorien

| Exposition (μ Sv) | Jungen | Mädchen | Unklar | Summe | % |
|------------------------|----------|----------|--------|----------|--------|
| <1 | 97636,6 | 82679,2 | 149,3 | 180465,0 | 24,85 |
| 1 - 4,99 | 46917,9 | 45851,6 | 95,6 | 92865,1 | 12,79 |
| 5 - 9,99 | 47416,1 | 36272,4 | 79,1 | 83767,5 | 11,54 |
| 10 - 24,99 | 60958,7 | 46628,5 | 97,6 | 107684,8 | 14,83 |
| 25 - 49,99 | 39549,7 | 27807,6 | 73,5 | 67430,8 | 9,29 |
| 50 - 99,99 | 34849,3 | 24338,1 | 52,7 | 59240,0 | 8,16 |
| 100 - 249,99 | 34671,4 | 26607,0 | 73,9 | 61352,2 | 8,45 |
| 250 - 499,99 | 17334,3 | 16282,6 | 35,7 | 33652,7 | 4,63 |
| 500+ | 18717,1 | 20969,2 | 56,1 | 39742,4 | 5,47 |
| Summe | 398050,9 | 327436,1 | 713,6 | 726200,6 | 100,00 |

Fälle

Insgesamt 87 Fälle aus der Kohorte waren dem deutschen Kinderkrebsregister im Zeitraum 1980-2006 in der Kohorte bekannt (Tabelle 9). Darunter waren 33 Leukämien, 13 Lymphome, 10 Tumore des Zentralnervensystems, und 31 andere Tumore. Knapp 20% aller Fälle ($n = 17$) waren reine RIS-Patienten (9 Jungen und 8 Mädchen). Unter den reinen RIS-Patienten lassen sich Patienten mit erhöhtem Sterberisiko nicht identifizieren, ihr Anteil ist vermutlich ähnlich dem der restlichen Kohorte (25 von 70).

Bei 9 weiteren Fällen (5 Jungen und 4 Mädchen) war Krebs als Indikationsstellung oder Diagnose nur in der Datenbank des DvHK verzeichnet. Vier dieser neun Fälle hatten a priori eine geringe Wahrscheinlichkeit, an das DKKR gemeldet zu werden: zwei Hirntumore und ein Ovarialkarzinom, die wahrscheinlich nicht in der Kinderklinik behandelt wurden, und ein Lymphom bei einem HIV-positiven Patienten. Für alle Fälle, die primär nicht im DKKR aufzufinden waren, wurden intensivierete Recherchen durchgeführt, die jedoch zu keinem anderen Ergebnis führten. Die neun Fälle wurden von der weiteren Auswertung ausgenommen, um dieselbe Bezugsbevölkerung im Zähler und Nenner berechneter Inzidenzraten zu verwenden und sind nur der Vollständigkeit halber in Tabelle 9 aufgeführt.

Das Histogramm der Zeit von der ersten Untersuchung bis zur Krebsdiagnose wird in Abbildung 14 gezeigt. Die mediane Zeit von der ersten Untersuchung bis zur Krebsdiagnose lag bei 3,07 Jahren (Interquartilsabstand (IR): 1,36-5,37), allerdings ist anzumerken, dass es sich hier um eine gekappte Verteilung handelt, aus der sich keine Latenzzeiten ableiten lassen.

Unter den inzidenten Krebsfällen waren weder Frühgeborene noch Patienten mit „erhöhtem Krebsrisiko“. Daher wurden diese Kennzeichnungen in den SIR- und RR-Auswertungen nicht mehr berücksichtigt.

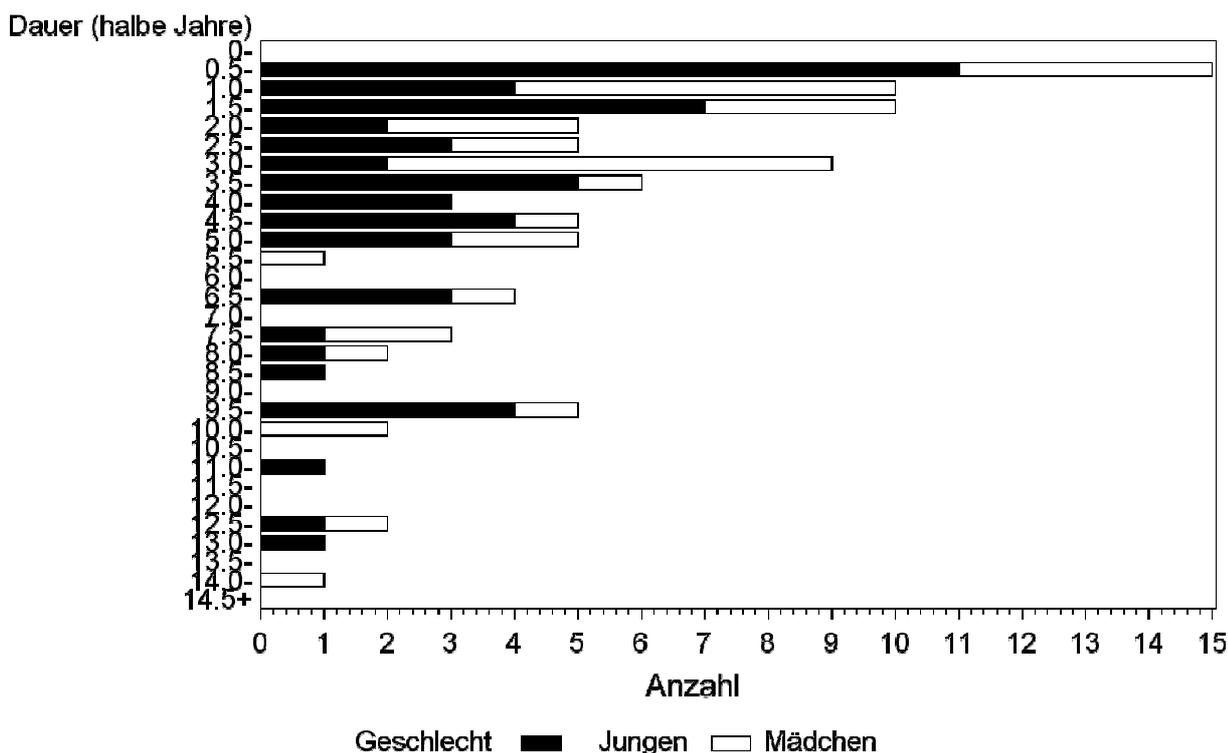
Ergebnisse

Tabelle 9: Diagnose, Geschlecht und Alter bei Diagnose der Krebsfälle

| Diagnose | ICCC-3* | Inzidente Krebsfälle | | | | | | nur aus Patientenakten bekannt | |
|---|---------|----------------------|---------|--------------------|-----|-----|-------|--------------------------------|---------|
| | | Geschlecht | | Alter bei Diagnose | | | | Geschlecht | |
| | | Jungen | Mädchen | 0 | 1-4 | 5-9 | 10-14 | Jungen | Mädchen |
| Krebs insgesamt | I-XII | 52 | 35 | 0 | 34 | 28 | 25 | 5 | 4 |
| Leukämien, myeloproliferative und myelodysplastische Erkrankungen | I | 19 | 14 | 0 | 15 | 9 | 9 | 0 | 1 |
| lymphatische Leukämie | Ia | 15 | 9 | 0 | 14 | 5 | 5 | 0 | 0 |
| akute myeloische Leukämie | Ib | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 |
| andere Leukämien | Ic-Ie | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| Lymphome | II | 11 | 2 | 0 | 5 | 6 | 2 | 2 | 0 |
| ZNS-Tumors | III | 7 | 3 | 0 | 3 | 4 | 3 | 1 | 1 |
| Neuroblastome und andere Tumore des peripheren Nervensystems | IV | 1 | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| Retinoblastome | V | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nierentumore | VI | 5 | 2 | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Lebertumore | VII | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Maligne Knochentumore | VIII | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Weichteiltumore und andere Sarkome | IX | 2 | 7 | 0 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Keimzelltumore, trophoblastische Tumore und gonadale Tumore | X | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 1 |
| Andere maligne Hauttumore und Melanome | XI | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Andere und unspezifische maligne Neoplasien | XII | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* International Classification of Childhood Cancers, 3rd edition (Steliarova-Foucher et al. 2005)

Abbildung 14: Zeitlicher Abstand zwischen erster Untersuchung und Krebsdiagnose



Exposition

Die meisten Patienten ($n = 54605$) wurden lediglich einmal untersucht. Im arithmetischen Mittel wurden die Patienten insgesamt 2,3-mal untersucht, und Fälle 3,6-mal. In der epidemiologischen Kohorte konnten bei 11416 (5%) von insgesamt 215153 Untersuchungen keine Dosen geschätzt werden, was 6640 (7%) aller Patienten betrifft, bei denen das im Methodenteil beschriebene Imputationsverfahren angewandt wurde. Die individuell kumulative Dosis streut breit zwischen < 1 und 343 mSv (Abbildung 15). Sie beträgt im Median 7 μ Sv (Interquartilsabstand (IR): 0,2-48,0 μ Sv) und unterscheidet sich zwischen Jungen und Mädchen nicht. Die Exposition von Krebsfällen lag im Median bei 22,2 μ Sv (IR: 5,0-96,0 μ Sv) (Tabelle 10). Im arithmetischen Mittel war die kumulative Effektive Dosis von Patienten (116 μ Sv) jedoch niedriger als diejenige in der Gesamtkohorte (135 μ Sv). Insgesamt hatten 1984, 77 bzw. 7 Patienten kumulative Dosen ≥ 1 , ≥ 10 bzw. ≥ 100 mSv. Diese Expositionen stammen aus wenigen Untersuchungen mit vergleichbar sehr hohen Dosen. Darunter waren nur 2 Krebsfälle mit 1,04 und 3,13 mSv. Dosen über 10 mSv können durch konventionelle Tomographien zustande kommen. Übertragungsfehler beim umrechnen der vom Gerät angezeigten Werte in die in der Studiendatenbank verwendete Einheit können nicht ganz ausgeschlossen werden. Unter den Patienten, die mit „erhöhtes Sterberisiko“ gekennzeichnet wurden, lag die kumulative Exposition im Median bei 103,0 μ Sv (IR: 23,0-374,0 μ Sv), bei Patienten mit „erhöhtem Krebsrisiko“ bei 58 μ Sv (IR: 3,3-453,0 μ Sv), und bei Frühgeborenen bei 51,0 μ Sv (IR: 17,0-149,0 μ Sv). Die Exposition von Patienten, die als „hochexponiert“ gekennzeichnet wurden, lag im Median bei 24,0 μ Sv (IR: 6,0-111,0 μ Sv).

In der Kohorte wird ein starker Abfall der effektiven Dosis pro einzelne Untersuchung mit dem Alter des Patienten beobachtet (Abbildung 16). Zudem wird in der Kohorte ein Rückgang der kumulativen Exposition ab 1976 bis 1990 beobachtet (Abbildung 17). Der scheinba-

Ergebnisse

re anschließende Anstieg ist auf Alterseffekte zurückzuführen, denn die jüngeren Geburtsjahrgänge sind in den letzten Jahren stärker vertreten und diese haben höhere Strahlendosen.

Abbildung 15: Histogramm der kumulativen Dosis bei Inzidenten Krebsfällen und anderen Patienten

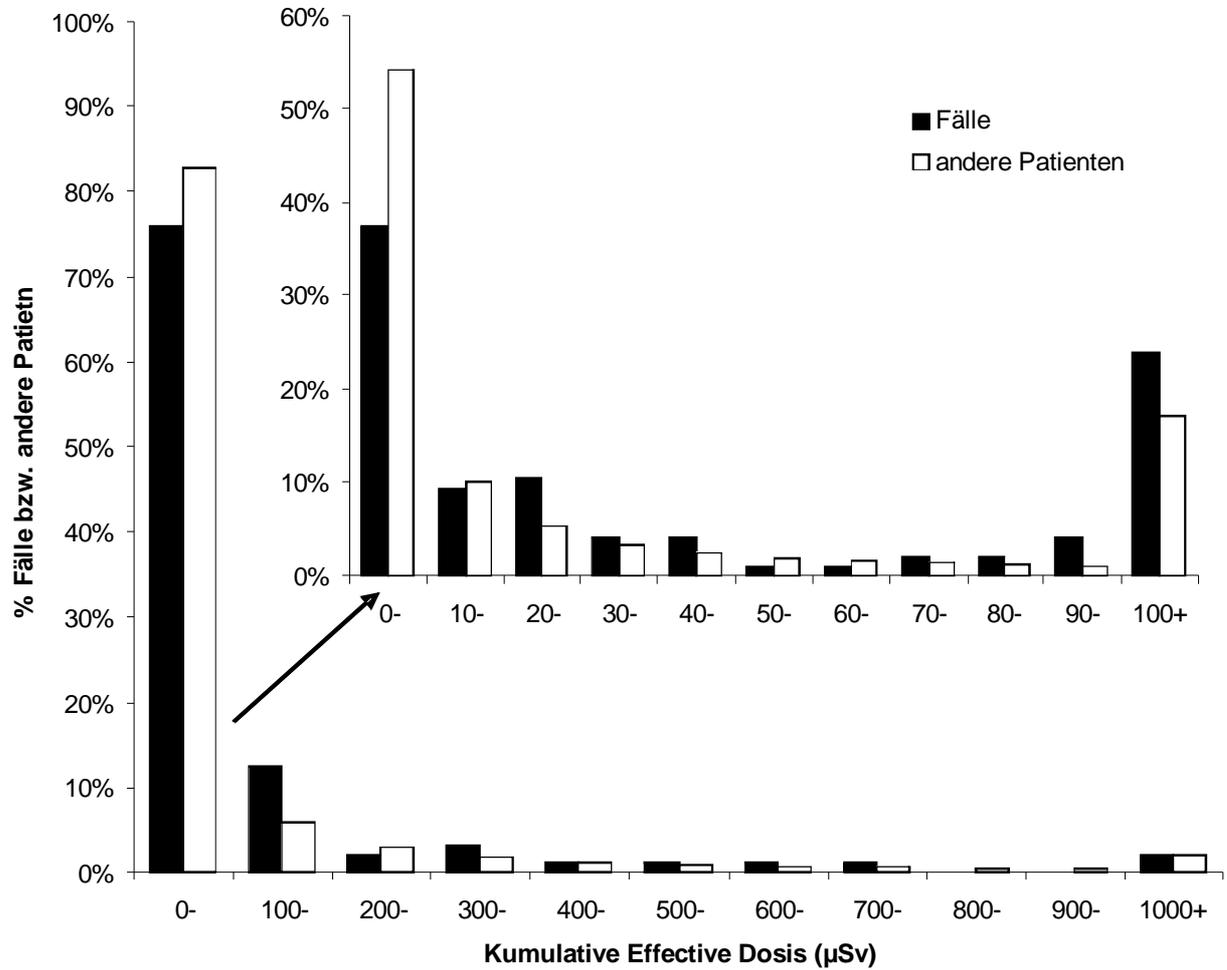
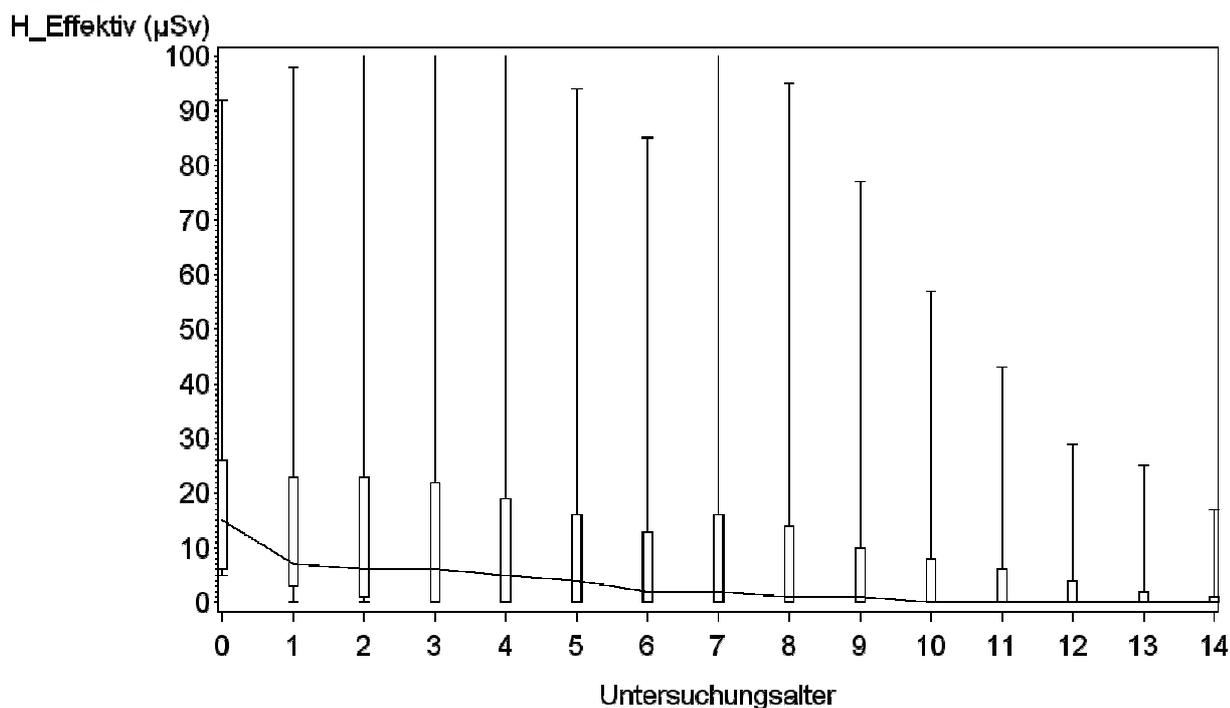


Tabelle 10: Kumulative Effektive Dosis (μSv)

| | N | Min | Q1 | Median | Q3 | Max |
|-------------------------------|----------|------------|-----------|---------------|-----------|------------|
| Alle Patienten | 92957 | 0,0 | 0,2 | 7,0 | 48,0 | 343449,0 |
| Krebsfall | | | | | | |
| Nein | 92861 | 0,0 | 0,2 | 7,0 | 48,0 | 343449,0 |
| Ja | 96 | 0,0 | 5,0 | 22,2 | 96,0 | 3129,1 |
| „Hochexponierte“* | | | | | | |
| Nein | 89529 | 0,0 | 0,1 | 6,0 | 45,0 | 16873,0 |
| Ja | 3428 | 0,0 | 6,0 | 24,0 | 111,0 | 343449,0 |
| „reine RIS-Patienten“* | | | | | | |
| Nein | 71638 | 0,0 | 1,0 | 10,0 | 61,0 | 343449,0 |
| Ja | 21319 | 0,0 | 0,0 | 3,0 | 16,0 | 47296,0 |
| Unter den nicht-RIS-Patienten | | | | | | |
| „erhöhtes Sterberisiko“* | | | | | | |
| Nein | 57464 | 0,0 | 0,1 | 5,0 | 30,0 | 151552,0 |
| Ja | 12794 | 0,0 | 23,0 | 103,0 | 374,0 | 343449,0 |
| „erhöhtes Krebsrisiko“* | | | | | | |
| Nein | 71240 | 0,0 | 1,0 | 10,0 | 60,0 | 343449,0 |
| Ja | 398 | 0,0 | 3,3 | 58,0 | 453,0 | 62992,2 |
| Frühgeborene* | | | | | | |
| Nein | 71359 | 0,0 | 1,0 | 9,1 | 60,0 | 343449,0 |
| Ja | 279 | 0,0 | 17,0 | 51,0 | 149,0 | 2646,0 |

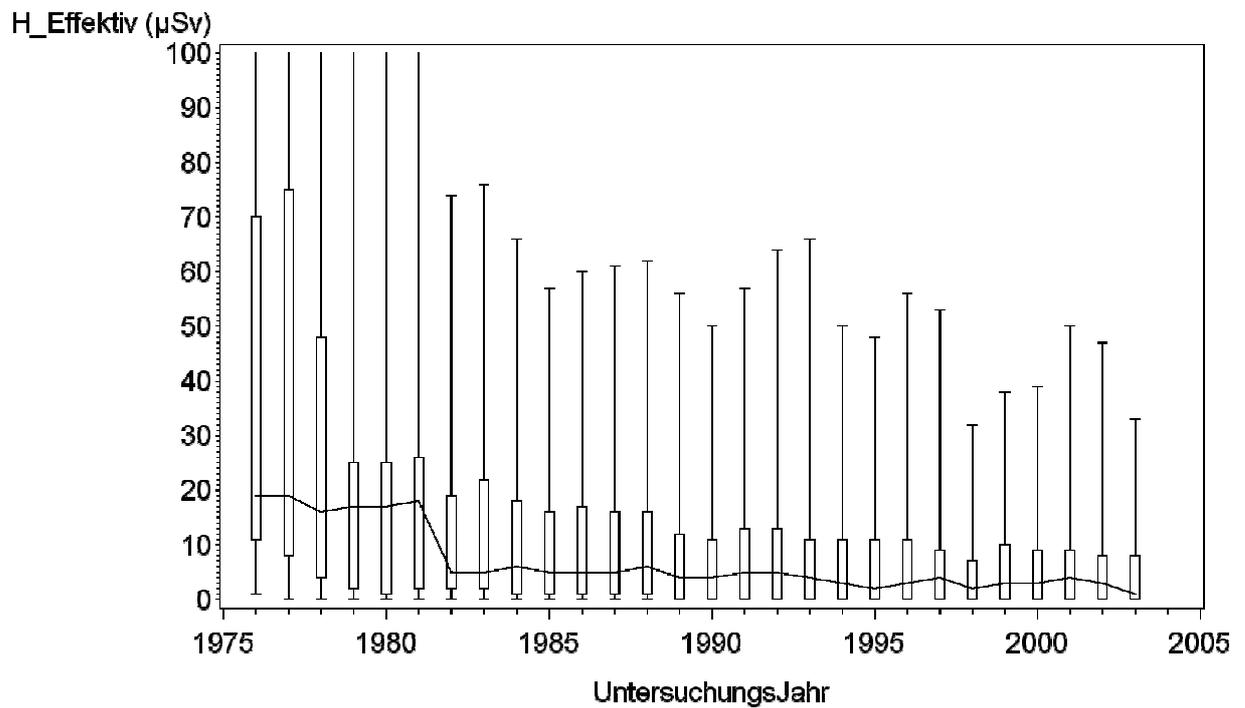
* Siehe Methodenkapitel für eine genaue Definition

Abbildung 16: Effektive Dosis pro Einzeluntersuchung nach Alter (n = 215153) (die Ausleger zeigen das 10%- und 90%-Perzentil)



Ergebnisse

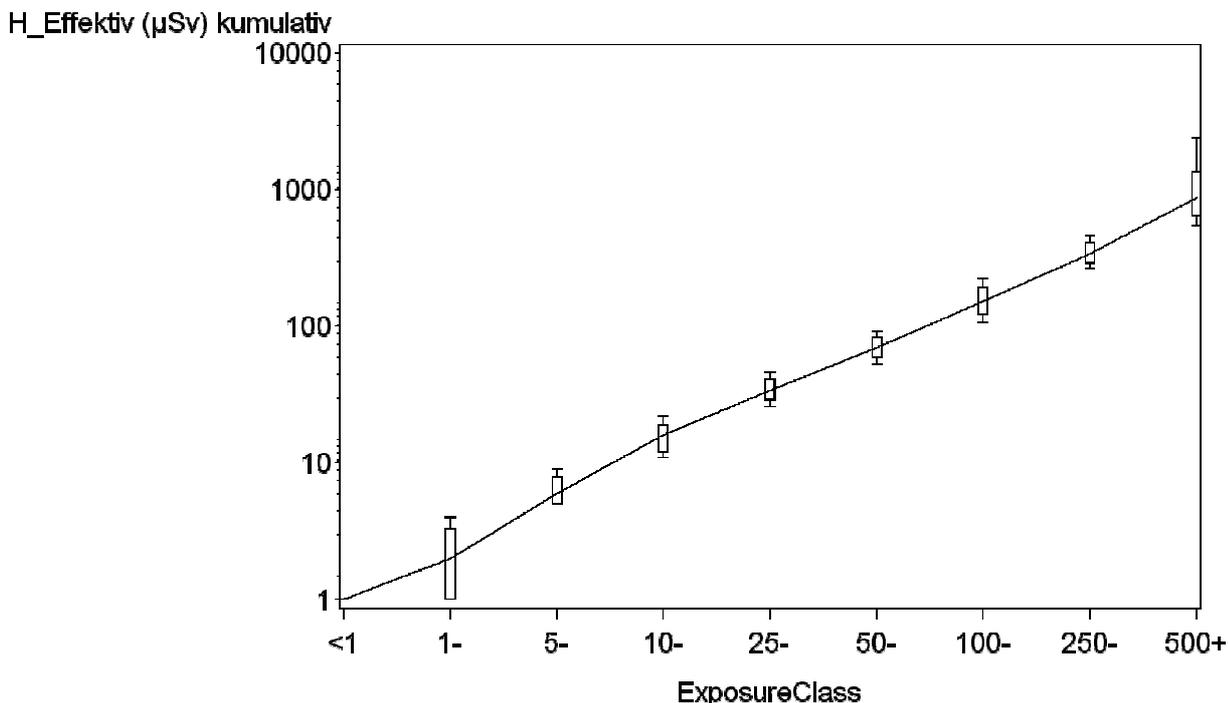
**Abbildung 17: Individuelle kumulative effektive Dosis nach Geburtsjahr (n = 92957)
(die Ausleger zeigen das 10%- und 90%-Perzentil)**



Kategorisierung der Effektiven Dosis

In den Dosiskategorien lag der Median der effektiven Dosis etwa 50% über der jeweiligen unteren Grenze der Kategorie und der Mittelwert lag etwa 20% über der unteren Grenze der Kategorie (Abbildung 18). In der Kategorie 100-250 μSv lag der Median beispielsweise bei 152 μSv (IR: 122-192 μSv).

Abbildung 18: Verteilung der effektiven Dosis in den einzelnen Dosiskategorien (die Ausleger zeigen das 10%- und 90%-Perzentil)



3.2.2 Externer Vergleich (SIR-Analysen)

Weder bei Jungen, noch bei Mädchen wurden signifikant erhöhte SIR für Krebs insgesamt oder einzelne Krebsentitäten beobachtet. Für die Krebsinzidenz insgesamt wurden in der Kohorte SIR von 0,99 (95%-KI: 0,74-1,29) für Jungen und 1,00 (95%-KI: 0,69-1,38) für Mädchen beobachtet, basierend auf 87 Fällen (Tabelle 11).

Auch für Leukämie wurde keine signifikante Risikoerhöhung festgestellt: Es wurde eine SIR von 1,04 (95%-KI: 0,62-1,62) bei Jungen und von 1,16 (95%-KI: 0,63-1,94) bei Mädchen beobachtet. Unter den Leukämien wurde bei Mädchen eine SIR von 1,57 (95%-KI: 0,32-4,59) basierend auf 3 Fällen von akuter myeloischer Leukämie beobachtet, und bei Jungen und Mädchen, basierend auf jeweils 2 Fällen, erhöhte SIR für „andere Leukämien“ von 2,00 (9%-KI: 0,24-7,23) bzw. 3,04 (95%-KI: 0,37-11,00). Letztere vier Fälle waren kodiert als „myelodysplastisches Syndrom, nicht klassifizierbar“ (1 Junge, 1 Mädchen), „chronische myelomonozytäre Leukämie“ (Junge) und „juvenile myelomonozytäre Leukämie“ (Mädchen).

Unter den Patienten mit *a priori* bekanntem erhöhtem Sterberisiko wurden 19 Fälle bei Jungen und 6 bei Mädchen beobachtet, jedoch keine signifikant erhöhte SIR. Eine nicht-signifikant erhöhte SIR 1,33 (95%-KI: 0,27-3,89) unter Hochexponierten wurde nur für Jungen beobachtet. Weder unter den hoch exponierten Patienten noch unter den reinen RIS-Patienten wurden signifikant erhöhte SIR beobachtet.

In keiner Dosiskategorie wurde eine signifikant erhöhte oder erniedrigte SIR – weder bei Jungen noch bei Mädchen oder bei beiden gemeinsam – beobachtet (Tabelle 11, Abbildung 19). In den beiden niedrigsten Dosiskategorien (< 1 und 1-5 μSv) wurden erniedrigte SIR für Jungen und Mädchen beobachtet, in den anderen Kategorien ist das Bild gemischt. Ein Trend mit ansteigender Dosis wurde nicht beobachtet ($p = 0,32$).

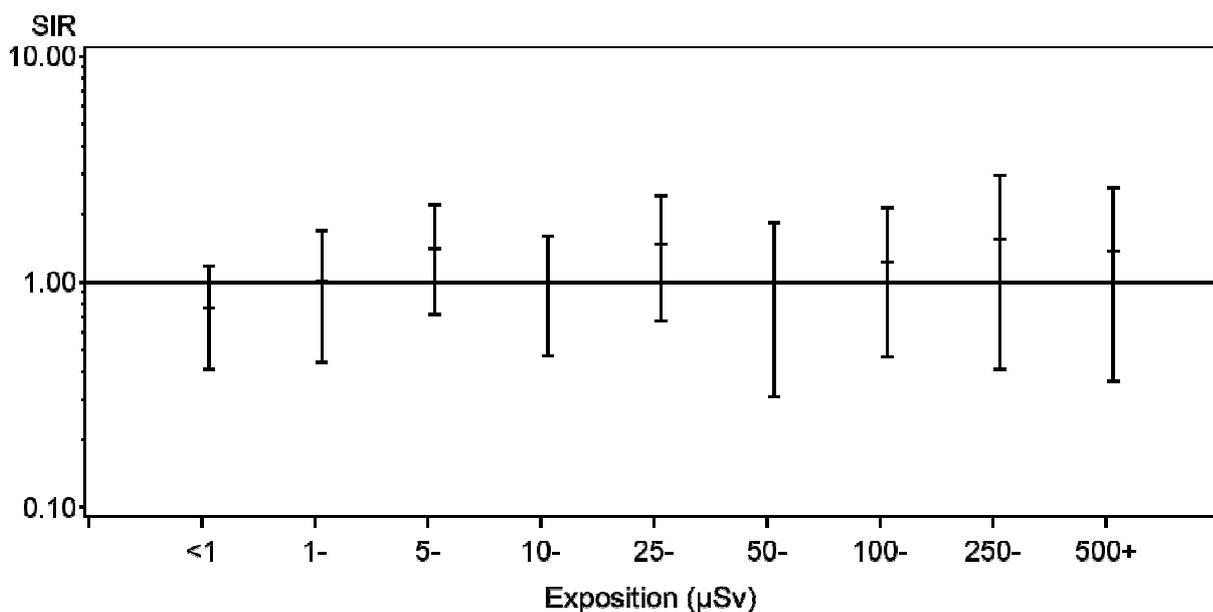
Ergebnisse

Tabelle 11: Standardisierte Inzidenzratios (SIR) nach Krebsdiagnose, Strahlenexposition, Patienten mit hohen Expositionen bzw. mit erhöhtem Sterberisiko

| | | Jungen | | | | Mädchen | | | | Zusammen | | | |
|-------------------------|---------------------------|--------|------|------|-----------|---------|------|------|-----------|----------|------|------|-----------|
| | | O* | E* | SIR* | 95%-KI* | O | E | SIR | 95%-KI | O | E | SIR | 95%-KI |
| Krebs | insgesamt | 52 | 52,8 | 0,99 | 0,74-1,29 | 35 | 35,2 | 1,00 | 0,69-1,38 | 87 | 88,0 | 0,99 | 0,79-1,22 |
| Leukämie | | 19 | 18,3 | 1,04 | 0,62-1,62 | 14 | 12,1 | 1,16 | 0,63-1,94 | 33 | 30,5 | 1,08 | 0,74-1,52 |
| | lymphatische Leukämie | 15 | 14,9 | 1,00 | 0,56-1,66 | 9 | 9,6 | 0,94 | 0,43-1,78 | 24 | 24,5 | 0,98 | 0,63-1,45 |
| | akute myeloische Leukämie | 2 | 2,4 | 0,83 | 0,10-3,00 | 3 | 1,9 | 1,57 | 0,32-4,59 | 5 | 4,3 | 1,16 | 0,38-2,70 |
| | Andere Leukämien | 2 | 1,0 | 2,00 | 0,24-7,23 | 2 | 0,7 | 3,04 | 0,37-11,0 | 4 | 1,7 | 2,41 | 0,66-6,18 |
| Lymphome | | 11 | 9,3 | 1,18 | 0,59-2,11 | 2 | 4,1 | 0,49 | 0,06-1,77 | 13 | 13,4 | 0,97 | 0,52-1,66 |
| ZNS-Tumore | | 7 | 11,4 | 0,61 | 0,25-1,26 | 3 | 7,8 | 0,38 | 0,08-1,12 | 10 | 19,3 | 0,52 | 0,25-0,95 |
| Andere Tumore | | 15 | 13,7 | 1,10 | 0,61-1,81 | 16 | 11,1 | 1,44 | 0,82-2,34 | 31 | 24,8 | 1,25 | 0,85-1,77 |
| erhöhtes Sterberisiko** | | | | | | | | | | | | | |
| | Nein | 33 | 33,8 | 0,89 | 0,60-1,27 | 22 | 22,2 | 0,99 | 0,62-1,50 | 52 | 56,1 | 0,93 | 0,69-1,22 |
| | Ja | 13 | 9,7 | 1,34 | 0,72-2,30 | 5 | 6,7 | 0,75 | 0,24-1,75 | 18 | 16,4 | 1,10 | 0,65-1,74 |
| Hochexponierte | | | | | | | | | | | | | |
| | Nein | 49 | 50,6 | 0,97 | 0,72-1,28 | 34 | 33,8 | 1,01 | 0,70-1,41 | 83 | 84,4 | 0,98 | 0,78-1,22 |
| | Ja | 3 | 2,3 | 1,33 | 0,27-3,89 | 1 | 1,4 | 0,71 | 0,02-3,94 | 4 | 3,7 | 1,09 | 0,30-2,78 |
| reine RIS-Patienten | | | | | | | | | | | | | |
| | Nein | 43 | 43,5 | 0,99 | 0,72-1,33 | 27 | 28,8 | 0,94 | 0,62-1,36 | 70 | 72,4 | 0,97 | 0,75-1,22 |
| | Ja | 9 | 9,3 | 0,97 | 0,44-1,84 | 8 | 6,3 | 1,26 | 0,55-2,49 | 17 | 15,6 | 1,09 | 0,63-1,74 |
| Effektive Dosis (µSv) | | | | | | | | | | | | | |
| | <1 | 10 | 13,1 | 0,77 | 0,37-1,41 | 6 | 9,1 | 0,66 | 0,24-1,43 | 16 | 22,2 | 0,72 | 0,41-1,17 |
| | 1- | 6 | 6,1 | 0,99 | 0,36-2,15 | 4 | 4,8 | 0,83 | 0,23-2,13 | 10 | 10,9 | 0,92 | 0,44-1,69 |
| | 5- | 7 | 6,6 | 1,06 | 0,43-2,19 | 7 | 4,1 | 1,70 | 0,68-3,51 | 14 | 10,7 | 1,31 | 0,72-2,19 |
| | 10- | 7 | 8,1 | 0,86 | 0,35-1,77 | 5 | 5,0 | 0,99 | 0,32-2,32 | 12 | 13,2 | 0,91 | 0,47-1,59 |
| | 25- | 5 | 5,2 | 0,96 | 0,31-2,24 | 5 | 3,0 | 1,69 | 0,55-3,95 | 11 | 8,2 | 1,35 | 0,67-2,41 |
| | 50- | 4 | 4,5 | 0,88 | 0,24-2,25 | 2 | 2,6 | 0,78 | 0,09-2,82 | 6 | 7,1 | 0,84 | 0,31-1,84 |
| | 100- | 6 | 4,5 | 1,32 | 0,48-2,87 | 2 | 2,9 | 0,70 | 0,08-2,53 | 8 | 7,4 | 1,08 | 0,47-2,13 |
| | 250- | 3 | 2,3 | 1,33 | 0,27-3,89 | 2 | 1,7 | 1,19 | 0,14-4,30 | 5 | 3,9 | 1,27 | 0,41-2,96 |
| | 500+ | 4 | 2,4 | 1,66 | 0,45-4,25 | 1 | 2,0 | 0,49 | 0,01-2,72 | 5 | 4,5 | 1,12 | 0,36-2,62 |

* O: beobachtete Fälle, E: erwartete Fälle, SIR: Standardisierte Inzidenzratio, KI: Konfidenzintervall

** Diese Kennzeichnung konnte für die 17 reinen RIS-Patienten nicht vorgenommen werden.

Abbildung 19: Standardisierte Inzidenzratios (SIR) nach Strahlenexposition

3.2.3 Interner Vergleich (RR-Analysen)

Die Modellierung der Daten erweist sich als wesentlich schwieriger als erwartet. Es war vorgesehen, hochexponierte Patienten separat auszuwerten, da ihre Expositionen um Größenordnungen höher liegt als die anderer Patienten, diese Expositionen aber im Rahmen dieser Studie nicht quantifiziert werden konnte. Da unter den 3428 Hochexponierten nur vier Fälle beobachtet wurden, konnte kein Regressionsmodell für diese Gruppe angepasst werden. Differenzierte Auswertungen nach Tumorart und der Kennzeichnung „erhöhtes Sterberisiko“ sind aufgrund der kleinen Fallzahlen sehr unpräzise. Die Ergebnisse der vorgesehenen einfachen stetigen Modellierung sind in diesem Fall stark von wenigen Datenpunkten abhängig. Diese Effekte werden derzeit untersucht, bevor eine Aussage getroffen werden kann.

3.3 Ergebnisse der Machbarkeitsstudie

In der Machbarkeitsstudie wurde sondiert, ob die Datensammlung um ähnliche Daten aus weiteren Kliniken ergänzt werden kann, und der entstehende Aufwand geschätzt. Basierend auf der Mitgliederliste der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie wurde eine Liste von 82 Adressaten zusammengestellt, an die ein kurzer Fragebogen verschickt wurde. Dieser Fragebogen berücksichtigte auch die Anforderungen der IARC/WHO (Lyon, Frankreich), die zeitgleich zur vorliegenden Studie zu ersten Gesprächen über ein kollaboratives internationales Projekt eingeladen hatte. Im Fragebogen wurden Informationen zur Größe des Patientenkollektivs, zur Diagnosenverteilung, und zu praktischen Aspekten der Kohortenrekrutierung abgefragt (Abbildung 20). Obwohl auch Erinnerungsschreiben verschickt wurden, gab es nur wenige Rückmeldungen: Unter den 16 Antworten waren drei Absagen, eine positive Antwort ohne Daten, und 12 interessierte Antworten aus Kliniken in Aachen, Dortmund, Dresden, Freiburg, Gießen, Hannover, Heidelberg, Leipzig, Lübeck, Mainz, Ravensburg und Stendal.

Die Antworten zeigen ein sehr heterogenes Bild in allen abgefragten Aspekten. Die meisten Kliniken verfügen seit der Einführung der RIS-Systeme über eine elektronische Dokumentation, und können auf personenidentifizierende Daten zugreifen. Die Aufbewahrungsdauer der

Ergebnisse

Patientendaten richtet sich nach den gesetzlichen Vorschriften, liegt aber zum Teil weit darüber. Die Fragen nach Prozentangaben im Fragebogen waren missverständlich, so dass die Antworten nicht quantitativ ausgewertet werden konnten. Unter den wichtigsten Indikationsstellungen stehen Tumore an erster Stelle mit 30-50 %, gefolgt von Traumata und chronischen Atemwegserkrankungen. Am häufigsten untersucht wurde der Kopf/Hals-Bereich, gefolgt vom Körperstamm. Bei allen Teilnehmern stieg die Anzahl untersuchter Patienten im Laufe der Jahre. Zusammen genommen führten sie seit dem Jahr 2000 ca. 1100 Untersuchungen pro Jahr durch.

Telefonische Rückfragen und persönliche Gespräche ergänzten dieses Bild und bestätigten die gemachten Beobachtungen: Die Aufbewahrungspraxis für Patientenakten unterscheidet sich zwischen den einzelnen Kliniken stark. Der Aufwand für die Beschaffung von Daten, die nur in Papierform vorliegen, wird als sehr hoch eingeschätzt. Die zur Dosisrekonstruktion benötigten Untersuchungsparameter werden nicht einheitlich aufgezeichnet, so dass ein an die jeweilige Datenlage angepasstes Verfahren notwendig sein wird. Die zur Zusammenstellung einer epidemiologischen Kohortenstudie notwendigen Daten sind oft im klinischen Informationssystem (KIS) statt im RIS zu finden. Das Auslesen der Daten aus den einzelnen Datenbanken durch eine/n mit den Daten vertrauten Informatiker/in wurde als geringes Problem eingestuft.

Eine historische oder prospektive Kohortenstudie erscheint nur auf Basis elektronischer Daten praktikabel. Sie lässt sich nur in enger Kooperation mit der jeweiligen radiologischen Abteilung unter der Mitwirkung der zuständigen Informatiker realisieren. Um eine breitere Teilnahmebereitschaft zu erreichen wäre die Zusage einer finanziellen Unterstützung zwingend erforderlich. Im Rahmen der vorliegenden Studie war eine Datenerhebung nicht möglich.

Abbildung 20: Fragebogen der Machbarkeitsstudie

**IARC- kollaborative Studie
zur Erforschung des Krebsrisikos bei Kindern bei CT Exposition
Erhebungsbogen für Deutsche Radiologie Abteilungen**

Instituts- oder Krankenhausname

1. Bitte spezifizieren Sie die Hauptgründe, warum Kinder an Ihr Department überwiesen werden

| Grund | % |
|----------------------------|---|
| Trauma | |
| Chron. Atmenwegserkrankung | |
| Bauchbeschwerden | |
| | |

2. Ab welchem Jahr werden in Ihrer Abteilung die radiologischen Untersuchungsdaten elektronisch dokumentiert?

3. Wie lange werden in Ihrer Abteilung radiologische Daten von Kindern aufbewahrt (bevor sie vernichtet werden)?

Als Papierakten: im Abteilungsarchiv Wie lange?

im zentral Archiv Wie lange?

Als elektronische Akte: Wie lange?

4. Bitte spezifizieren Sie verfügbare Patienteninformationen, um Kohortenmitglieder zu identifizieren:

Patientenidentifikationsnummer ihres Krankenhauses ja nein

Name, Vorname ja nein

Geburtsdatum ja nein

Geschlecht ja nein

Adresse bei Untersuchung ja nein

5. Bitte schätzen Sie die Anzahl von CT-Untersuchungen pro Zeitintervall, die in Ihrem Institut an Kindern unter 18 durchgeführt wurden:

vor 1990

1990-1994

1995-1999

seit 2000

6. Bitte schätzten Sie den Anteil von CT-Untersuchungen (in Prozent) nach Alter und Lokalisation.

| Alter | Kopf/Hals | Torso | Extremitäten |
|---------|-----------|-------|--------------|
| < 5 | | | |
| 5 - 9 | | | |
| 10 - 14 | | | |
| ≥ 15 | | | |

3.4 Ergebnisse der Literaturübersicht Dosimetrie

Eine umfassende Literaturstudie zur medizinischen Strahlenexposition von Kindern wurde unter anderem im Rahmen der Dissertation von Dipl.-Phys. M. Seidenbusch am Dr. von Haunerschen Kinderspital durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden in der Dissertationsschrift detailliert dargestellt (Seidenbusch 2006).

3.5 Ergebnisse der Literaturübersicht Epidemiologie

Das Krebsrisiko nach Exposition *in utero* oder in der frühen Kindheit mit ionisierender Strahlung zu diagnostischen Zwecken wurde erstmals 1956 von Stewart und Kollegen untersucht (Stewart et al. 1956). Die Ergebnisse der bis in die 1980er Jahre erschienenen Studien zu dieser Thematik sind von Boice und Miller (Boice, Jr. und Miller 1999) und Doll und Wakeford (Doll und Wakeford 1997) zusammengefasst und diskutiert worden. Wakeford und Little vergleichen die beobachteten Risiken mit entsprechenden Risiken aus der LSS (Wakeford und Little 2003; Wakeford und Little 2002). Im Rahmen dieses Forschungsvorhaben wurden Studien zu dieser Thematik, die ab den 1990er Jahren erschienen sind, in einer systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen (Schulze-Rath et al. 2008).

Die Strategie der Literatursuche in PubMed und weiteren Datenbanken, die Einschlusskriterien und zu erfassenden Studienmerkmale wurden a priori in einem Protokoll festgelegt. Alle im Zeitraum 1990 bis 2006 auf Englisch publizierten epidemiologischen Arbeiten zu Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, die zumindest die Größe der Studienpopulation und epidemiologische Risikoschätzer berichten, wurden eingeschlossen. Ergebnisse wurden separat für pränatale und postnatale Exposition, und für verschiedene Krebsentitäten berichtet.

Insgesamt genügten achtzehn (nachstehend tabellierten) Fall-Kontroll-Studien und sechs Kohortenstudien den Einschlusskriterien. Die neun Fall-Kontroll-Studien, die Leukämien als Endpunkt berichten, wurden meta-analytisch zusammengefasst. Es wurde kein Zusammenhang zwischen pränataler Strahlenexposition und Krebsrisiko beobachtet. Die Ergebnisse der drei Fall-Kontroll-Studien zu postnataler Exposition und Leukämie sind heterogen und lassen keinen zusammenfassenden Schluss zu. Weder für pränatale noch für postnatale Exposition wurden Risikoerhöhungen für andere Krebsentitäten beobachtet (untersucht wurden non-Hodgkin-Lymphome, Hirntumore und solide Tumore).

Viele der Studien haben Limitationen im Studiendesign, eine kleine Studienpopulation oder eine ungenügende Expositionserfassung. Alle Studienpopulationen waren sehr niedrigen Strahlendosen ausgesetzt, so dass die Effekte von Confoundern und anderen Faktoren das Strahlenrisiko übertreffen. Diese Studien stehen somit nicht im Widerspruch zu den bisherigen Ergebnissen. Keine der gefundenen Studien schließt Computertomographie als Expositionsquelle ein. Hier besteht dringender Forschungsbedarf.

Tabelle 12: Im Zeitraum 1990-2006 publizierte Studien zu Kinderkrebs nach pränataler oder postnataler Exposition mit Röntgenstrahlen

| Studientyp | Krebsentität | pränatale Exposition | postnatale Exposition | |
|------------------------------|---------------------------|--|---|---|
| Fall-Kontroll-Studien | Leukämie | Rodvall (Rodvall et al. 1990) Gardner (Gardner et al. 1990) van Duijn (van Duijn et al. 1994) Shu 1994 (Shu et al. 1994) Roman (Roman et al. 1997) Meinert (Meinert et al. 1999) Naumburg (Naumburg et al. 2001) Shu 2002 (Shu et al. 2002) Infante-Rivard (Infante-Rivard et al. 2000) (Infante-Rivard 2003) | Meinert (Meinert et al. 1999) Shu 2002 (Shu et al. 2002) Infante-Rivard (Infante-Rivard et al. 2000) (Infante-Rivard 2003) | |
| | non-Hodgkin-Lymphome | Gardner (Gardner et al. 1990) Roman (Roman et al. 1997) Meinert (Meinert et al. 1999) | Meinert (Meinert et al. 1999) | |
| | ZNS-Tumore | Rodvall (Rodvall et al. 1990) Bunin (Bunin et al. 1994) Fear (Fear et al. 2001) Schüz (Schuez et al. 2001) | Bunin (Bunin et al. 1994) Schüz (Schuez et al. 2001) Mellemkjaer (Mellemkjaer et al. 2006) | |
| | solide Tumore | Winn (Winn et al. 1992) Holly (Holly et al. 1992) Meinert (Meinert et al. 1999) | Winn (Winn et al. 1992) Holly (Holly et al. 1992) Meinert (Meinert et al. 1999) | |
| | Krebs (nicht näher spez.) | Rodvall (Rodvall et al. 1990) Golding (Golding et al. 1992) | | |
| | Kohorten-Studien | Leukämie | Inskip 1991 (Inskip et al. 1991) | McLaughlin (McLaughlin et al. 1993) Morin Doody (Morin et al. 2000) |
| | | non-Hodgkin-Lymphome | Inskip 1991 (Inskip et al. 1991) | |
| | | ZNS-Tumore | Inskip 1991 (Inskip et al. 1991) | |
| | | solide Tumore | | Hall (Hall et al. 1996) Morin Doody (Morin et al. 2000) Hahn (Hahn et al. 2001) |
| | | Krebs (nicht näher spez.) | Inskip 1991 (Inskip et al. 1991) | McLaughlin (McLaughlin et al. 1993) Morin Doody (Morin et al. 2000) Modan (Modan et al. 2000) |

4 Zusammenfassung und Diskussion

Die in vorliegender Studie durchgeführten Untersuchungen zur Strahlenexposition von Kindern in der konventionellen diagnostischen Radiologie beruhen auf einer Analyse des Gesamtdatenbestandes der elektronischen Röntgenuntersuchungsdatenbanken der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München mit den im Zeitraum von 1976 bis 2003 bei rund 270.000 Röntgenuntersuchungen von weit mehr als 100.000 Patienten dokumentierten Röntgenexpositionsdaten.

Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das Forschungsvorhaben war auf 3 Jahre angelegt (siehe Tabelle 13). Eine kostenneutrale Verlängerung um 6 Monate wurde aufgrund unerwarteter personeller Engpässe und technischer Herausforderungen notwendig. Als Konsequenz musste die Wissenschaftlerstelle am IMBEI aus anderen Projekten zwischenfinanziert werden. Die Erstellung der Studiendatenbank, die Programmierung der Dosisrekonstruktionsalgorithmen am DvHK und die Berechnung von Strahlendosis auf Basis der bereits vorhandenen Daten wurden in der geplanten Zeit fertig gestellt. Die Eingabe der 1992-1997 nur in Papierform vorliegenden Akten musste zwingend von Personen durchgeführt werden, die mit der Arbeit in der Abteilung Radiologie, den dort verwendeten Begriffen, Techniken und Röntgenparametern vertraut waren. Hier ergaben sich Verzögerungen durch personelle Veränderungen und Krankheiten, so dass die Dateneingabe erst Ende 2006 erfolgte und ihre Überprüfung erst im zweiten Quartal 2007 stattfand. Die letzten Korrekturen an der Studiendatenbank fanden in der ersten Juliwoche 2007 statt: Bereinigung unplausibler Daten, Bereinigung von Dubletten und Korrekturen von Adressen im Hinblick auf den Abgleich mit dem DKKR. Erst dann konnte der dosimetrische Teil der Studie, der selbst auch Überprüfungen beinhaltete, fertig gestellt werden. Der Auswertungsdatensatz für den epidemiologischen Teil der Studie wurde im vierten Quartal 2007 erstellt. Mit der für die Kennzeichnung von Patienten notwendige Kodierung der Indikationsstellungen und radiologischen Diagnosen wurde bereits Anfang 2007 begonnen, so dass sie bis Ende 2007 abgeschlossen werden konnte und damit alle relevanten Daten zur Verfügung standen. Die weiteren Schritte wurden in der geplanten Zeit durchgeführt.

Tabelle 13: Projektierter Zeitplan aus dem Studienantrag

| Aktivität | Projektierter Zeitraum * | Faktischer Zeitraum * |
|--|---------------------------------|------------------------------|
| 0. Projektbeginn | Q3/2004 | Q3/2004 |
| 1. Vorbereitung | | |
| 1.1 Literaturrecherche | (periodisch) | |
| 1.2 Erarbeiten der SOP | Q3/2004-Q2/2005 | Q3/2004-Q2/2005 |
| 2. Erstellen der Datenbank | | |
| 2.1 Vorgaben, Programmierung | Q3/2004-Q1/2005 | Q3/2004-Q1/2005 |
| 2.2 Dateneingabe und Überprüfung | Q1/2005-Q4/2005 | Q1/2005-Q2/2007 |
| 3. Abschätzen der Strahlenexposition | | |
| 3.1 Prüfen der Daten | Q2/2005-Q4/2005 | Q2/2005-Q3/2007 |
| 3.2 Modellierungen, Programmierung | Q4/2004-Q2/2005 | Q4/2004-Q2/2005 |
| 3.3 Berechnungen | Q3/2005-Q3/2006 | Q3/2005-Q1/2007 |
| 3.4 Darstellung der Ergebnisse | Q2/2006-Q2/2007 | Q2/2006-Q2/2007 |
| 4. Definition der Kohorten | Q1/2005-Q3/2005 | Q3/2005 + später |
| 5. Abgleich Krebsregister | Q2/2005-Q1/2006 | Q4/2007-Q1/2008 |
| 6. Berechnen der Personengänge | | |
| 6.1 Follow-up für ausgewählte Gruppen | Q2/2005-Q4/2006 | (ausgeklammert) |
| 6.2 Abschätzung mittels Sterbetafeln | Q3/2005-Q1/2006 | Q1/2008 |
| 7. Tumorzinzidenz (externer Vergleich) | Q2/2006-Q3/2006 | Q1/2008-Q2/2008 |
| 8. Risikoanalyse (interner Vergleich) | Q3/2006-Q4/2006 | Q1/2008-Q2/2008 |
| 9. Machbarkeitsstudie | Q3/2005-Q2/2007 | Q4/2006 |
| 10. Vortrag und Publikation der Ergebnisse | Q3/2006-Q2/2007 | Q3/2006 + Q1/2008 |

* Beginn und Ende (Quartal)

4.1 Dosimetriestudie

Die Aufbereitung des Datenbestandes erfolgte mit Hilfe eines eigens zu diesem Zweck entwickelten Satzes von Algorithmen, die in dem PC-Programm PÄDOS zusammengefasst wurden. Unter der Berücksichtigung von 28 Röntgenuntersuchungstechniken der konventionellen pädiatrischen Radiologie erfolgte für etwa 96% der dokumentierten Röntgenuntersuchungsfälle eine rechnergestützte Rekonstruktion der Organ- und Effektivdosen nach dem Konversionsfaktoren-Konzept anhand der aufgezeichneten Röntgenexpositionsparameter, wobei in etwa 80% der Fälle das direkt bei der Röntgenuntersuchung gemessene Dosisflächenprodukt als Ausgangsdosisgröße verwendet werden konnte.

Die Ermittlung der Konversionsfaktoren selbst erfolgte unter Berücksichtigung der im europäischen Vergleich äußerst restriktiven Expositionsbedingungen in der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München mit Hilfe des vom Finnish Centre for Radiation and Nuclear Safety (Säteilyturvakeskus STUK) zur Verfügung gestellten PC-Programms PCXMC durch Monte-Carlo-Simulationen an mathematischen hermaphroditen MIRD-Phantomen der Altersstufen von 0, 1, 5, 10, 15 und 30 Jahre für 40 Organsysteme des menschlichen Körpers.

Zusammenfassung und Diskussion

Wie gezeigt werden konnte, gelang im Beobachtungszeitraum am Dr. von Haunerschen Kinderspital bei den meisten Röntgenuntersuchungsverfahren eine Reduktion des Dosisbedarfs um den Faktor 2 bis 10, wobei die bei den verschiedenen Röntgenuntersuchungen gemessenen Einfalldosen im europäischen Vergleich recht niedrig lagen.

Die durch die konventionelle pädiatrische Radiologie applizierten kumulativen Individualdosen der meisten Patienten (99,5 %) liegen zumeist weit unter den Werten für die jährliche natürliche Strahlenexposition, wenn auch in Einzelfällen (0,5 %) trotz der am Dr. von Haunerschen Kinderspital geübten restriktiven Expositionspraxis Individualdosen in der Größenordnung von 10 mSv und darüber erreicht wurden.

Wie eine Betrachtung der kollektiven Strahlendosen zeigt, tragen die uroradiologischen Röntgenuntersuchungsverfahren sowie die Thoraxradiographie wesentlich zur kollektiven Strahlendosis am Dr. von Haunerschen Kinderspital bei. Allerdings konnte in den letzten Jahren die jährliche Kollektivdosis durch eine zunehmend restriktivere Indikationsstellung und durch die Fortführung einer konsequenten Optimierung der Röntgenaufnahmetechnik im Sinne einer Optimierung des Strahlenschutzes des Patienten wesentlich reduziert werden.

Die der vorliegenden Studie zugrundeliegende Kohorte umfasste rund 270.000 Röntgenuntersuchungsfälle und ist damit bezüglich der Fragestellung dieser Studie eine der größten ihrer Art in Europa. Durch die Rekonstruktion der bei über 250.000 konventionellen Röntgenuntersuchungen applizierten individuellen Strahlendosen kann die vorgestellte Dosisstudie als eine der umfassendsten im internationalen Vergleich bezeichnet werden. Die Methodik, die in der Dissertation von Herrn Dr. Seidenbusch (Seidenbusch 2006) entwickelt und im Rahmen dieses Forschungsprojekts angewandt wurde, böte darüber hinaus die Möglichkeit, dosimetrische Multi-Center-Studien mit vergleichsweise geringem personellem Aufwand durchzuführen.

Als ein methodischer Mangel der vorliegenden Dosisstudie muss im Wesentlichen die aus personellen und logistischen Gründen erfolgte Beschränkung auf die konventionelle pädiatrische Radiologie bezeichnet werden. Bei anderen strahlenmedizinischen Untersuchungen wie bestimmten nuklearmedizinischen Verfahren, vor allem aber in der interventionellen Radiologie und durch die auch bei Kindern zunehmend häufiger angewandte Computertomographie können bei einem Patienten durch einige wenige Untersuchungen Strahlendosen appliziert werden, welche die durch die konventionelle Radiologie in mehreren Jahren applizierten Kumulativdosen um das Mehrfache überschreiten können. Damit ist die Rekonstruktion der kumulativen Individualdosen in dieser Studie als unvollständig zu betrachten, weswegen eine Erweiterung der Dosisstudie auf die genannten dosisintensiveren Untersuchungsverfahren nicht nur wünschenswert, sondern auch geboten scheint. Diese Erweiterung der vorliegenden Studie könnte in einem von den Verfassern der vorliegenden Dosisstudie bereits beantragten Folgeprojekt durchgeführt werden und als Grundlage für weitergehende epidemiologische Auswertungen sowie als Modellprojekt für entsprechende Ansätze in anderen Kliniken dienen..

4.2 Epidemiologische Studie

In der epidemiologischen Studie wurde die Krebsinzidenz im Zeitraum 1980-2003 in einem Teilkollektiv von 92957 Kindern im Alter bis 14,5 Jahren untersucht. Die individuellen Strahlendosen lagen im Bereich von 0 bis 344 mSv und betragen im Median 7 μ Sv, bei

Krebsfällen in Median 22 μSv , bei Kindern mit *a priori* bekanntem erhöhten Sterberisiko, syndromalen Erkrankungen mit erhöhtem Krebsrisiko und Frühgeborene im Median 103 μSv , 58 μSv bzw. 51 μSv . Bei dem Abgleich mit dem deutschen Kinderkrebsregister wurden 87 inzidente Krebsfälle gefunden, darunter 33 Leukämien, 13 Lymphome, 10 ZNS-Tumore und 31 andere Tumore.

Die Krebsinzidenz in der Kohorte war gegenüber derjenigen der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht. Das gilt auch für die untersuchten einzelnen Krebsentitäten und ebenso für die Analysen von Subgruppen. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung im Sinne steigender Krebsinzidenz mit steigender Strahlendosis wurde nicht beobachtet.

In einer Sensitivitätsanalyse wurden die 9 lediglich aus Patientenakten des DvHK bekannten Krebsfälle eingeschlossen: Es wurde eine SIR von 1,08 (95%-KI: 0.82-1.40) für Jungen und 1.11 (95%-KI: 0.79-1.52) für Mädchen beobachtet. Die Ergebnisse änderten sich durch die 9 Fälle qualitativ nicht.

Die Stärken dieser Studie sind die Kohortengröße, der lange Erfassungs- und Beobachtungszeitraum, die prospektive, sehr detaillierte Dosiserfassung und das Inzidenz-Follow-Up mit einem Krebsregister mit sehr hoher Vollzähligkeit. Eine Kohortenstudie dieser Größe ist im internationalen Vergleich einmalig. Aufgrund ihrer Größe hatte sie eine statistische Power von 80%, eine SIR von 1,30 für Krebs insgesamt nachzuweisen. Durch die prospektive Erfassung der Exposition für alle Kohortenmitglieder werden methodische Probleme wie ein schlechtes oder differentielles Erinnerungsvermögen der Probanden (Erinnerungsbias), sowie Unterschiede bei der Expositionsbestimmung (Informationsbias) vermieden.

Aufgrund der Größe und zentralen Lage des Dr. von Haunerschen Kinderspitals ist davon auszugehen, dass die dort untersuchten Patienten dort die meisten ihrer Untersuchungen hatten. Über die Akten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals hinaus gehende Daten standen aber in dieser Studie nicht zur Verfügung, so dass von einer systematischen Untererfassung der tatsächlichen Röntgenexposition auszugehen ist, etwa weil Kinder umgezogen sind oder auch im Klinikum Großhadern untersucht wurden. Des Weiteren wurden Strahlendosen aus CT-Expositionen und nuklearmedizinischen Untersuchungen, die mit deutlich höheren Belastungen einhergehen, in dieser Studie nicht rekonstruiert. Stattdessen wurden die so untersuchten Patienten separat ausgewertet. Eine Untererfassung der Strahlendosen hätte erwartungsgemäß zu einer Überschätzung der beobachteten Risiken geführt. Da jedoch keine erhöhten Risiken gefunden wurden, scheint das Problem einer Unterschätzung im Rahmen dieser Studie nicht ausgeprägt zu sein. Die gute Dokumentation der Indikationsstellungen und Diagnosen in den MINDIUS-Datenbanken und ihre Kodierung nach ICD-10 hat das Verfahren zur Kennzeichnung der Patienten auf einfache und transparente Art ermöglicht. Lediglich die ausschließlich im RIS-System dokumentierten Patienten konnten auf diese Weise nicht dokumentiert werden. Dies hätte eine manuelle Durchsicht der im RIS-System abgelegten Arztbriefe erfordert, da selbst fortgeschrittene Systeme zur Textanalyse (wie z.B. MorphoSaurus (Marko et al. 2005)) keine zuverlässige Erkennung sicherstellen können.

Andere, mit dieser Studie direkt vergleichbare Studien gibt es derzeit unseres Wissens nach nicht. In früheren deutschen Fall-Kontroll-Studien, in der postnatale Expositionen mit Röntgenstrahlung analysiert wurden, wurde kein Effekt der diagnostischen Strahlung auf die Inzidenz von Leukämien oder soliden Tumoren beobachtet (Meinert et al. 1999; Schüz et al. 2001). In anderen großen, in den letzten Jahren publizierten Fall-Kontroll-Studien wurde

Zusammenfassung und Diskussion

dagegen ein signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für Krebs insgesamt (Shu et al. 1994) und für akute Leukämie (Infante-Rivard et al. 2000; Shu et al. 1994) beobachtet, wobei die Anzahl Röntgenexpositionen als Maß für die Dosis verwendet wurde. Diese Beobachtungen wurden in einer späteren Studie (Shu et al. 2002) nicht verifiziert. Unter den Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki beobachteten Preston und Kollegen ab dem Alter von 12 Jahren ein signifikant erhöhtes, mit zunehmendem Alter abnehmendes excess relatives Risiko für solide Tumoren für pränatale und postnatale Strahlenexpositionen (Preston et al. 2008).

Das Ergebnis dieser großen Kohortenstudie legt nahe, dass eine Exposition in der Größenordnung, wie sie die hier beobachteten Patienten erhalten haben, das Krebsrisiko nicht nachweisbar erhöht. Die Computertomographie gewinnt als diagnostisches Verfahren – auch bei Kindern – zunehmend an Bedeutung und bedingt damit höhere Dosen auch für jüngere Patienten (Regulla und Eder 2005). Diese Entwicklung ist für die Zukunft bedeutsam. Brenner und Kollegen, sowie Chodick und Kollegen haben für die USA (Brenner und Hall 2007) bzw. Israel (Chodick et al. 2007) hochgerechnet, wie viele Krebserkrankungen auf CT-Expositionen zurückzuführen sein könnten. Sie schließen aus Ihren Berechnungen, dass CT-Untersuchungen ein nicht zu vernachlässigendes Lebenszeit-Krebsrisiko bergen. Die Bedeutung von CT-Untersuchungen für die Entwicklung der Kinderkrebsinzidenz ist noch unklar, da den Berechnungen Modelle zugrunde liegen, die für den Strahlenschutz bei Erwachsenen entwickelt wurden.

Epidemiologische Studien über Patienten, die in jungen Jahren computertomographisch untersucht wurden, fehlen derzeit noch vollständig. Inzwischen ist eine europäische Pilotstudie zu einer epidemiologischen Kohortenstudie unter Leitung der *International Agency for Research on Cancer* (IARC/WHO, Lyon) im Rahmen des 7ten EU Rahmenprogramms (Projekt 212839, CHILD-MED-RAD - Prospective cohort studies of children with substantial medical diagnostic exposure, FP7-Fission-2007) bewilligt und begonnen worden. Die große, gut dokumentierte hier beschriebene Kohorte und das am Dr. von Haunerschen Kinderspital etablierte Dokumentationssystem sind eine ideale Basis für weitere Studien. Die Erarbeitung von Verfahren zur Quantifizierung von Expositionen aus CT- und Kontrastmitteluntersuchungen, sowie die Verlängerung des epidemiologischen Follow-Ups und seine Erweiterung um Krebsmortalität sind zwei weitere, logische Schritte.

5 Zusammenfassung / Summary

5.1 Zusammenfassung

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Untersuchungen zur Strahlenexposition von Kindern in der konventionellen diagnostischen Radiologie beruhen auf einer Analyse des Gesamtdatenbestandes der elektronischen Röntgenuntersuchungsdatenbanken der Abteilung Radiologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Universität München. Im Zeitraum von 1976 bis 2003 wurden die Expositionsparameter von rund 270.000 Röntgenuntersuchungen bei weit mehr als 100.000 Patienten dokumentiert.

In einer Dosimetriestudie wurde die Strahlenbelastung der Patienten quantifiziert. Die epidemiologische Kohortenstudie hatte das Ziel, das Krebsrisiko dieser Patienten in Abhängigkeit ihrer Strahlenbelastung zu ermitteln.

Dosimetriestudie

Zur Aufbereitung des Datenbestandes wurde ein Satz von Algorithmen entwickelt, die in dem PC-Programm PÄDOS zusammengefasst wurden. PÄDOS berücksichtigt neben dem Geschlecht, Gewicht und Alter der Patienten die aufgezeichneten Röntgenexpositionsparameter, Dosismesswerte, klinische Indikationsstellungen und radiologische Befunde. Das Dosisrekonstruktionsverfahren beruht auf dem Konzept von Konversionsfaktoren. Diese wurden durch Monte-Carlo-Simulationen an mathematischen hermaphroditen Phantomen der Altersstufen von 0, 1, 5, 10, 15 und 30 Jahren für 40 Organe und Gewebe bestimmt. Mit dem PÄDOS-Algorithmus konnten so für 96% aller Untersuchungen individuelle Dosen rekonstruiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Durchleuchtungsdauer bei Standarduntersuchungen, und damit die Strahlendosen, im Laufe der Jahre in allen Altersgruppen abgenommen haben, und der Anteil Patienten mit einer hohen Anzahl Untersuchungen deutlich rückläufig war.

Epidemiologische Kohortenstudie

In der epidemiologischen Studie wurde die Krebsinzidenz im Zeitraum 1980-2003 in einem Teilkollektiv von 92957 Kindern im Alter bis 14,5 Jahren untersucht. Die individuellen Strahlendosen betragen im Median 7 μSv , bei Krebsfällen in Median 22 μSv . Die Krebsinzidenz in der Kohorte war gegenüber derjenigen der Allgemeinbevölkerung nicht statistisch signifikant erhöht (SIR = 0,99; 95%-KI: 0,74-1,29). Das gilt auch für die untersuchten einzelnen Krebsentitäten und ebenso für die Analysen von Subgruppen. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung im Sinne steigender Krebsinzidenz mit steigender Strahlendosis wurde nicht beobachtet ($p = 0,32$). Die Stärken dieser Studie sind die Kohortengröße, der lange Erfassungs- und Beobachtungszeitraum, die prospektive, sehr detaillierte Dosiserfassung und das Inzidenz-Follow-Up mit einem Krebsregister mit hoher Vollzähligkeit. Dennoch ist die Power selbst dieser großen Studie limitiert. Eine Kohortenstudie dieser Größe ist im internationalen Vergleich einmalig. Epidemiologische Studien über Patienten, die in jungen Jahren computertomographisch untersucht wurden, fehlen derzeit noch vollständig. Das große, gut dokumentierte Patientekollektiv und das am Dr. von Haunerschen Kinderspital etablierte Dokumentationssystem sind eine ideale Basis für weitere Studien dieser Art.

5.2 Summary

The present study investigated the influence of radiation exposure accrued by children during conventional diagnostic x-ray procedures on cancer risk was investigated. It is based on the data of all patients of the X-ray department of the Dr. von Haunerschen Children's hospital at the University of Munich, whose examinations have been recorded in an electronic database. Between 1976 and 2003, exposure parameters for roughly 270 000 x-ray procedures done on more than 100 000 patients were documented.

The patients' radiation exposure was quantified in a dosimetry study. The aim of the epidemiologic study was to evaluate these patients' cancer risk in relation to the radiation exposure accrued.

Dosimetry study

During data preparation, a set of algorithms was developed and integrated in the PÄDOS computer programme. In addition to the gender, weight and patient's age, PÄDOS also takes the x-ray exposure parameters, dose-measurement values, clinical indications and radiological results into account. The dose reconstruction process is based on the conversion factor concept. Conversion factors were determined through Monte-Carlo-Simulations on mathematical hermaphrodite phantoms for the ages 0, 1, 5, 10, 15 and 30 years for 40 organs and tissues. Individual doses for 96% of all the procedures could be reconstructed using the PÄDOS-Algorithmic. It could be shown that the exposure time during standard procedures, and hence the radiation dose, had decreased in all age groups. The proportion of patients with a high number of examinations was also clearly on the decrease.

Epidemiologic cohort study

In the epidemiologic study, the cancer incidence during the period 1980-2003 in a collective of 92957 children up to 14.5 years of age was investigated. The median individual radiation dose was 7 μSv , and 22 μSv among cancer cases. The cancer incidence in the cohort was not statistically significantly increased in comparison to that of the general population (SIR = 0,99; 95% CI: 0,74-1,29). This applies for the investigated single cancer entities as well as for the sub-group analyses. A dose-response relationship in the sense of increasing cancer incidence with increasing radiation dose was not observed ($p = 0,32$). The strengths of this study are the large size of the cohort, the long data collection period, the extensive observation period, the prospective, very detailed dose acquisition, and the incident follow-up with a cancer registry with a high degree of completeness. Nevertheless, the power for this large study is limited. Such a large cohort study is unique on an international basis. Currently there are no epidemiologic studies on patients recently examined using computer tomography. This large, well documented patient collective and the established documentation system at the Dr. von Haunerschen Children's Hospital offer an ideal basis for further studies of this type.

6 Danksagung

Wir möchten uns sehr herzlich bei dem deutschen Kinderkrebsregister für die hervorragende, schnelle Kooperation bedanken, insbesondere bei Frau Bremensdorfer für das Clerical Review der Abgleichsergebnisse. Frau PD Dr. Spix (DKKR) und Herr Prof. Zeeb (IMBEI) gaben wichtige Anregungen und Beiträge zur wissenschaftlichen Diskussion. Frau Prof. Doris Bardehle und Frau Dr. Monika-Maria Deml kodierten die Indikationsstellungen und Diagnosen nach ICD-10, Frau Deml führte außerdem die manuelle Dublettensuche durch. Frau Susanne Seuchter half in vielen Bereichen der Organisation und bei der Durchführung der Machbarkeitsstudie. Frau Irene Jung und Herr Thomas Ziegler aus dem DKKR bereiteten die Patientendaten und Ratendateien auf. Frau Irene Schmidtmann stand uns beim Record-Linkage beratend zur Seite. Die Datenschützerin des Klinikums, Frau Dr. Irene Reinisch, prüfte den Studienplan kritisch und gab hilfreiche Kommentare. Bei der Dateneingabe im DvHK halfen Frau Sigrid Dieminger, Frau Sieglinde Eberle, Herr Toni Galitzendorfer, Frau Sabine Heyn, Frau Renate Ritzer und Frau Ina Schneider.

7 Literatur

1. Kaatsch P, Spix C. Jahresbericht - Annual Report 2006/07 (1980-2006). Mainz, Germany; 2008.
2. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;23(38):6429-44.
3. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006;6(3):193-203.
4. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Coebergh JW. Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2183-90.
5. Bundesamt für Strahlenschutz. Strahlung und Strahlenschutz. 3 ed. Salzgitter: Bundesamt für Strahlenschutz; 2004.
6. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):1961-71.
7. Spix C, Eletr D, Blettner M, Kaatsch P. Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004. *Int J Cancer* 2007.
8. Bundesamt für Strahlenschutz. Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung (Jahresbericht 2004). Bonn: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit; 2005.
9. Buka I, Koranteng S, Osornio Vargas AR. Trends in childhood cancer incidence: review of environmental linkages. *Pediatr Clin North Am* 2007;54(1):177-203, x.
10. Magnani C, Pastore G, Coebergh JW, Viscomi S, Spix C, Steliarova-Foucher E. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: Report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer* 2006;42(13):1981-2005.
11. Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* 1999;28(4):631-9.
12. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW. Trends in childhood cancer incidence in Europe, 1970-99. *Lancet* 2005;365(9477):2088.
13. Kaatsch P, Spix C, Schüz J. Epidemiologie, Ätiologie, Prävention. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, editors. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. 1 ed. Berlin: Springer; 2005. p. 421-35.
14. Little J. *Epidemiology of Childhood Cancer*. Oxford University Press; 1999.
15. Schüz J, Svendsen AL, Linet MS, McBride ML, Roman E, Feychting M, et al. Nighttime exposure to electromagnetic fields and childhood leukemia: an extended pooled analysis. *Am J Epidemiol* 2007;166(3):263-9.
16. Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10(1-2):81-99.
17. Nasterlack M. Pesticides and childhood cancer: an update. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(5):645-57.
18. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997;349(9048):344-9.

19. Kinlen LJ, O'Brien F, Clarke K, Balkwill A, Matthews F. Rural population mixing and childhood leukaemia: effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site. *BMJ* 1993;306(6880):743-8.
20. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71(1):1-5.
21. Stiller CA, Kroll ME, Boyle PJ, Feng Z. Population mixing, socioeconomic status and incidence of childhood acute lymphoblastic leukaemia in England and Wales: analysis by census ward. *Br J Cancer* 2008.
22. Bellec S, Baccaini B, Goubin A, Rudant J, Ripert M, Hemon D, et al. Childhood leukaemia and population movements in France, 1990-2003. *Br J Cancer* 2008;98(1):225-31.
23. Simpson J, Smith A, Ansell P, Roman E. Childhood leukaemia and infectious exposure: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS). *Eur J Cancer* 2007;43(16):2396-403.
24. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995;122(10):778-88.
25. UNSCEAR or United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation - Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. 2000. New York, NY 10017, United Nations. Ref Type: Serial (Book,Monograph)
26. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from exposure to low levels of ionizing radiation BEIR VII-Phase 2. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2006.
27. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons. [75]. 2000. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ref Type: Serial (Book,Monograph)
28. ICRP. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Oxford: Pergamon Press; 1991. Report No.: Publication 60.
29. Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000;154(2):178-86.
30. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(24):13761-6.
31. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003;160(4):381-407.
32. Little MP. Risks associated with ionizing radiation. *Br Med Bull* 2003;68:259-75.
33. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007;168(1):1-64.
34. Land CE, Tokunaga M, Koyama K, Soda M, Preston DL, Nishimori I, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat Res* 2003;160(6):707-17.
35. Ron E, Preston DL, Mabuchi K. More about cancer incidence in atomic bomb survivors: solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 1995;141(1):126-7.
36. Shore RE. Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(5):549-54.

Literatur

37. Little MP. Cancer after exposure to radiation in the course of treatment for benign and malignant disease. *Lancet Oncol* 2001;2(4):212-20.
38. Little MP. Comparison of the risks of cancer incidence and mortality following radiation therapy for benign and malignant disease with the cancer risks observed in the Japanese A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 2001;77(4):431-64.
39. Klein G, Michaelis J, Spix C, Wibbing R, Eggers G, Ritter J, et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003;39(6):808-17.
40. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer* 2008;44(2):257-68.
41. Nguyen F, Rubino C, Guerin S, Diallo I, Samand A, Hawkins M, et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):908-15.
42. Lundell M, Hakulinen T, Holm LE. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 1994;140(3):334-9.
43. Lindberg S, Karlsson P, Arvidsson B, Holmberg E, Lunberg LM, Wallgren A. Cancer incidence after radiotherapy for skin haemangioma during infancy. *Acta Oncol* 1995;34(6):735-40.
44. Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Laggiou P, Ekblom A, et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2004;328(7430):19.
45. Dondon MG, de VF, Shamsaldin A, Doyon F, Diallo I, Ligot L, et al. Cancer mortality after radiotherapy for a skin hemangioma during childhood. *Radiother Oncol* 2004;72(1):87-93.
46. Ron E, Modan B, Boice JDJ, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319(16):1033-9.
47. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JDJ. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* 1989;120(3):516-31.
48. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 1992;131(1):98-111.
49. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005;163(4):424-32.
50. Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, Stovall M, Novikov I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4798-804.
51. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2):362-9.
52. Shore RE, Hildreth N, Dvoretzky P, Andresen E, Moseson M, Pasternack B. Thyroid cancer among persons given X-ray treatment in infancy for an enlarged thymus gland. *Am J Epidemiol* 1993;137(10):1068-80.

53. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group [see comments]. *JAMA* 1998;280(4):347-55.
54. Kleinerman RA. Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. *Pediatr Radiol* 2006;36 Suppl 14:121-5.
55. Stewart A, Webb J, Giles D, Hewitt D. Malignant disease in childhood and diagnostic radiation in utero. *Lancet* 1956;1(271):447.
56. Boice JD, Jr., Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999;59(4):227-33.
57. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:130-9.
58. Wakeford R, Little MP. Childhood cancer after low-level intrauterine exposure to radiation. *J Radiol Prot* 2002;22(3A):A123-A127.
59. Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003;79(5):293-309.
60. Boice JD, Jr., Monson RR. Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst* 1977;59(3):823-32.
61. Howe GR, McLaughlin J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res* 1996;145(6):694-707.
62. Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. *Radiat Res* 1995;142(3):295-304.
63. Howe GR, Miller AB, Sherman GJ. Breast cancer mortality following fluoroscopic irradiation in a cohort of tuberculosis patients. *Cancer Detect Prev* 1982;5(2):175-8.
64. Morin DM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine* 2000;25(16):2052-63.
65. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277-84.
66. Chodick G, Ronckers CM, Shalev V, Ron E. Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. *Isr Med Assoc J* 2007;9(8):584-7.
67. Sohrabi M. The state-of-the-art on worldwide studies in some environments with elevated naturally occurring radioactive materials (NORM). *Appl Radiat Isot* 1998;49(3):169-88.
68. Wakeford R, Kendall GM, Little MP. The proportion of childhood leukaemia incidence in Great Britain that may be caused by natural background ionising radiation. *Radiat Environ Biophys* 2008;(eingereicht).
69. Zou J, Tao Z, Sun Q, Akiba S, Zha Y, Sugahara T, et al. Cancer and non-cancer epidemiological study in the high background radiation area of Yangjiang, China. *International Congress Series* 2004;1276:97-101.
70. UK Childhood Cancer Study Investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 2: gamma radiation. *Br J Cancer* 2002;86(11):1727-31.

Literatur

71. Evrard AS, Hemon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Tirmarche M, et al. Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys* 2006;90(6):569-79.
72. Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schuz J, et al. Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology* 2008;19(4):536-43.
73. Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Schuz J, Czarwinski R, Michaelis J. Childhood cancer and residential radon exposure - results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany). *Radiat Environ Biophys* 1999;38(3):211-5.
74. Seidenbusch M. Rekonstruktion von Organ- und Effektivdosen bei konventionellen Röntgenuntersuchungen am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München mit einer Berechnung neuer Konversionsfaktoren für die pädiatrische Radiologie. Dissertation LMU München: Medizinische Fakultät; 2006.
75. Schnell R, Bachteler T, Reiher J. Ein Record-Linkage-Programm für die empirische Sozialforschung. *ZA-Information* 2005;56(1):93-103.
76. Seidenbusch MC, Regulla D, Schneider K. Zur Strahlenexposition von Kindern in der pädiatrischen Radiologie. Teil 2: Der PÄDOS-Algorithmus zur rechnergestützten Dosisrekonstruktion in der Kinderradiologie am Beispiel der Röntgenuntersuchung des Schädels. *Fortschr Röntgenstr* 2008;180.
77. Seidenbusch MC, Schneider K. Zur Strahlenexposition von Kindern in der pädiatrischen Radiologie. Teil 1: Röntgenuntersuchungshäufigkeiten und Kumulativdosen in der konventionellen Radiologie. *Fortschr Röntgenstr* 2008;180(5):410-22.
78. Tapiovaara M., Lakkisto M, Servomaa A. PCXMC: A PC-based Monte Carlo program for calculating patient doses in medical x-ray examinations. Helsinki: Finnish Centre for Radiation and Nuclear Safety; 1997. Report No.: STUK-A139.
79. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, Pompe-Kirn V, Eser S, Miranda A, et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):1915-51.
80. Kaatsch P. [German Childhood Cancer Registry and its favorable setting]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004;47(5):437-43.
81. Jahresbericht 2005 [computer program]. Mainz: Deutsches Kinderkrebsregister; 2006.
82. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. (submitted) 2008.
83. Seidenbusch M, Kohn MM, Gallitzendorfer V, Schneider K, Regulla D. 25 Jahre Röntgendatenbank in der Kinderradiologie. *Hauner-Journal* 2003;11/12:32-4.
84. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005;103(7):1457-67.
85. Rodvall Y, Pershagen G, Hrubec Z, Ahlbom A, Pedersen NL, Boice JD. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins. *Int J Cancer* 1990;46(3):362-5.
86. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990;300(6722):423-9.
87. van Duijn CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh JW, van Zanen GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol

- consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(6):457-60.
88. Shu XO, Reaman GH, Lampkin B, Sather HN, Pendergrass TW, Robison LL. Association of paternal diagnostic X-ray exposure with risk of infant leukemia. Investigators of the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(8):645-53.
 89. Roman E, Ansell P, Bull D. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: are prenatal and neonatal factors important determinants of disease? *Br J Cancer* 1997;76(3):406-15.
 90. Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schuz J, Michaelis J. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(9):793-9.
 91. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Boice JD, Jr., Ekblom A. Intrauterine exposure to diagnostic X rays and risk of childhood leukemia subtypes. *Radiat Res* 2001;156(6):718-23.
 92. Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, et al. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(2):177-85.
 93. Infante-Rivard C, Mathonnet G, Sinnott D. Risk of childhood leukemia associated with diagnostic irradiation and polymorphisms in DNA repair genes. *Environ Health Perspect* 2000;108(6):495-8.
 94. Infante-Rivard C. Diagnostic x rays, DNA repair genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health Phys* 2003;85(1):60-4.
 95. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(3):197-204.
 96. Fear NT, Roman E, Ansell P, Bull D. Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2001;12(5):443-9.
 97. Schuez J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(2):274-82.
 98. Mellekjaer L, Hasle H, Gridley G, Johansen C, Kjaer SK, Frederiksen K, et al. Risk of cancer in children with the diagnosis immaturity at birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20(3):231-7.
 99. Winn DM, Li FP, Robison LL, Mulvihill JJ, Daigle AE, Fraumeni JF, Jr. A case-control study of the etiology of Ewing's sarcoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(7):525-32.
 100. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ. Ewing's bone sarcoma, paternal occupational exposure, and other factors. *Am J Epidemiol* 1992;135(2):122-9.
 101. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992;305(6849):341-6.
 102. Inskip PD, Harvey EB, Boice JD, Jr., Stone BJ, Matanoski G, Flannery JT, et al. Incidence of childhood cancer in twins. *Cancer Causes Control* 1991;2(5):315-24.

Literatur

103. McLaughlin JR, Kreiger N, Sloan MP, Benson LN, Hilditch S, Clarke EA. An historical cohort study of cardiac catheterization during childhood and the risk of cancer. *Int J Epidemiol* 1993;22(4):584-91.
104. Hall P, Mattsson A, Boice JD, Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 1996;145(1):86-92.
105. Hahn K, Schnell-Inderst P, Grosche B, Holm LE. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. *Radiat Res* 2001;156(1):61-70.
106. Modan B, Keinan L, Blumstein T, Sadetzki S. Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol* 2000;29(3):424-8.
107. Marko K, Schulz S, Hahn U. MorphoSaurus--design and evaluation of an interlingua-based, cross-language document retrieval engine for the medical domain. *Methods Inf Med* 2005;44(4):537-45.
108. Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(2):274-82.
109. Shu XO, Jin F, Linet MS, Zheng W, Clemens J, Mills J, et al. Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer* 1994;70(3):531-6.
110. Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):428-36.
111. Regulla DF, Eder H. Patient exposure in medical X-ray imaging in Europe. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;114(1-3):11-25.
112. Kaatsch P, Hammer G, Reinisch I, Kötterheinrich K. Gespräch mit dem Deutschen Kinderkrebsregister und dem Landesbeauftragten für Datenschutz Rheinland-Pfalz am 31.05.2005. 2005.
Ref Type: Personal Communication
113. Winkler WE. Overview of Record Linkage and Current Research Directions. Statistical Research Division, U.S. Census Bureau; 2006. Report No.: RRS 2006/2.
114. Fellegi IP, Sunter AB. A theory for record linkage. *Journal of American Statistical Association* 1969;64:1183-210.
115. Hammer GP, Bachteler T, Krtschil A, Reiher J, Schnell R. Die Verknüpfung epidemiologischer Datenbanken anhand personenidentifizierender Merkmale: Vergleich zweier stochastischer Record-Linkage Programme mit realistischen Daten. In: Wichmann HE, Nowak D, Zapf A, editors. *Kongress Medizin und Gesellschaft* 2007. Erlangen: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; 2007. p. 114.
116. Automatch Individual matching, geocoding and file unduplicating [computer program]. Version 4.2. Kennebunk, Maine: Matchware Technologies, Inc; 1998.
117. Jaro MA. Probabilistic linkage of large public health data files. *Stat Med* 1995;14(5-7):491-8.
118. Faldum A, Pommerening K. An optimal code for patient identifiers. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2005;79(1):81-8.
119. Glock J, Herold R, Pommerening K. Personal identifiers in medical research networks: Evaluation of the personal identifier generator in the Competence Network Paediatric Oncology and Haematology. *GMD Med Inform Biom Epidemiol* 2006;2(2):Doc06.

8 Anhang 1: Arbeitsprogramm

Folgendes Arbeitsprogramm wurde während der Planung der Studie im Jahre 2004 festgelegt. Daraus ergaben sich die im weiteren Text beschriebenen Schritte und Auswertungen.

1. Erarbeitung von Standard-Operation-Prozedures (SOP): Alle Arbeitsschritte der Studie wurden festgelegt und dokumentiert. Dazu gehörten die genaue Beschreibung der Maßnahmen zur Wahrung des Datenschutzes und der Auswertungsplan mit Spezifikation der ausgewerteten Daten und der dazu verwendeten Methoden.
2. Erstellen einer Datenbank: Die Untersuchungen aller Kinder, die ab 1976 in der Abteilung Radiologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Universität München gemacht wurden, sind dokumentiert worden und in verschiedenen Datenbanken elektronisch abgelegt worden. Diese Datenbanken (MINDIUS I bis III, später ein RIS-System) sind zu synthetisieren. Darüber hinaus ist eine Datenerfassungslücke in den Jahren ca. 1992-1998 manuell komplettiert worden, den diese Daten lagen lediglich in Papierform vor. Die Untersuchungsdatensätze umfassen die Informationen über einfache Röntgenaufnahmen, konventionelle Tomographien, Computertomographien, Durchleuchtungen, Angiographien, und enthalten Angaben zur Indikationsstellung und radiologischen Diagnose der Patienten.
3. Rekonstruktion der Strahlenexposition: Für jede dokumentierte Untersuchung wurden die effektive Dosis und Organdosen aus den Aufzeichnungen geschätzt. Hierzu wird ein Dosisrekonstruktionsverfahren auf Basis der Software PCXMC des Finnish Centre for Radiation and Nuclear Safety (STUK) entwickelt.
4. Definition der Kohorte und des Beobachtungszeitraums: Die untersuchte Patientenpopulation wurde genau festgelegt (krebsfreie Patienten unter 15 mitständigem Wohnsitz in Deutschland), und ebenso Untergruppen (nach Alter, Indikation und Exposition).
5. Abgleich der Patientendaten mit dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR): Die Daten aller Probanden wurden pseudonymisiert mit dem Datenbestand des DKKR abgeglichen. Hierzu wurden die Daten mit einem am DKKR entwickelten Verfahren verschlüsselt und mit spezialisierter Record-Linkage-Software abgeglichen. Dieses Verfahren hat eine sehr hohe Trefferquote, in Einzelfällen war ein zusätzlicher manueller Vergleich der Daten notwendig.
6. Berechnung der Personenjahre: Wegen der geringen Sterblichkeit in den 15 ersten Lebensjahren kann für einen Teil der Kohorte auf ein Follow-Up verzichtet werden und die Personenjahre können mittels Sterbetafeln hinreichend genau geschätzt werden. Frühgeborene und Kinder mit syndromalen Erkrankungen haben ein etwas höheres Sterberisiko, daher werden diese Gruppen separat betrachtet.
7. Vergleich der Krebsinzidenz mit Inzidenzraten der Allgemeinbevölkerung: Es wurden die klassischen Verfahren zur Berechnung der SIR angewandt unter Verwendung alters-, geschlechts- und kalenderjahrspezifische Inzidenzraten für Krebs aus den Daten des DKKR.
8. Risikoanalyse (interner Vergleich): Mit Hilfe von Poisson-Regression wurden kohorteninterne, stratifizierte vergleiche vorgenommen, und eine Dosis-Wirkungs-Beziehung geschätzt.
9. Machbarkeitsstudie: Parallel zur Kohortenstudie wurde sondiert, ob die Datensammlung um ähnliche Daten aus weiteren Kliniken ergänzt werden kann, und der Aufwand geschätzt.

10. Publikation der Ergebnisse: Die Ergebnisse der Studie wurden in internationalen Zeitschriften veröffentlicht, wobei sowohl die Ergebnisse der genauen Beschreibung der Strahlenexposition der Kinder in Abhängigkeit von Alter und Erstdiagnose von Interesse waren. Daneben wurden zeitliche Trends beschrieben. Die Ergebnisse des Abgleichs der Daten mit dem DKKR und die Risikoanalyse wurden in einer epidemiologischen Zeitschrift veröffentlicht. Daneben wurden die Ergebnisse auf mindestens zwei internationalen Tagungen und zwei nationalen Tagungen vorgetragen werden.

9 Anhang 2: Ergänzungen zu den Methoden

9.1 Datenübermittlung und Datenschutz

Die am DvHK erhobenen Daten wurden am IMBEI für zwei Zwecke verwendet: 1) zur Feststellung der Krebsinzidenz durch einen Abgleich mit dem deutschen Kinderkrebsregister und 2) zur epidemiologischen Auswertung, darunter Plausibilitätsprüfungen. Entsprechend dieser Zwecke waren unterschiedlich aufbereitete Datensätze notwendig.

Für die epidemiologische Auswertung wurden drei Datensätze benötigt: 1) Studiendaten zu Patienten (Geschlecht, Geburtsdatum), 2) Studiendaten zu einzelnen Untersuchungen (Datum, Indikation, Diagnose), 3) Studiendaten zur Exposition (zu jeder Untersuchung). Die eindeutige Kennzeichnung von Patienten bzw. ihren Untersuchungen geschieht über eine Patienten-ID bzw. Untersuchungs-ID. Um den bestmöglichen Datenschutz zu gewährleisten wurden bei Datumswerten nur der Monat und das Jahr im Klartext gespeichert, nicht aber der Tag. Zusätzlich werden das Krebs-Diagnosedatum und Krebsart aus dem deutschen Kinderkrebsregister benötigt.

Für den Abgleich mit dem deutschen Kinderkrebsregister werden aus den Daten des DvHK eine Patienten-ID, eine Untersuchungs-ID, das Geschlecht, das Geburtsdatum (Tag, Monat und Jahr), die Vor- und Nachnamen der Patienten, ggf. weitere Namen, und der Wohnort mit Postleitzahl benötigt. Aus dem deutschen Kinderkrebsregister werden die gleichen Angaben benötigt, und zusätzlich das Krebs-Diagnosedatum und die Art der Krebserkrankung. Diese Personen identifizierenden Daten sind (bis auf das Geschlecht, Geburtsmonat und -jahr, Inzidenzmonat und -jahr sowie Krebsdiagnose) mit einer im Folgenden beschriebenen Software chiffriert (pseudonymisiert) – und damit *de facto* anonym – an das IMBEI übermittelt worden. Aus Datenschutzgründen wurde der genaue Tag der Datumswerte ausschließlich pseudonymisiert übertragen.

Der Abgleich der pseudonymisierten Kohortendaten mit dem pseudonymisierten Bestand des Kinderkrebsregisters wurde am IMBEI durchgeführt. Die hierzu verwendete Software wird in einem folgenden Abschnitt beschrieben. Dadurch wurde sichergestellt, dass weder IMBEI noch DKKR reidentifizierbare Patientendaten des DvHK erhalten haben. Ferner wurde das Ergebnis des Abgleichs dem DvHK nicht mitgeteilt, so dass das DvHK keine neue Information zu den eigenen Patienten erhalten hat. Das Ergebnis des Abgleichs besteht aus einer Liste möglicher „Treffer“ (Patienten, die in beiden Datenbeständen vorkommen) mit einem Indikator für den Grad der Übereinstimmung. Bei einer nur mäßigen Übereinstimmung ist eine Durchsicht der pseudonymisierten Daten notwendig, wobei Zusatzinformationen wie das Untersuchungsdatum und der Anlass der Untersuchung hilfreich sind. Zur letzten Klärung von Zweifelsfällen ist eine fernmündliche Verständigung ohne schriftliche Notizen im Sinne der Qualitätssicherung des Krebsregisters zulässig (Kaatsch et al. 2005) und wurde auch in Einzelfällen gemacht.

Im Folgenden werden die übermittelten Datensätze und die verwendete Chiffriersoftware beschrieben.

9.1.1 Software zum Datenabgleich (stochastisches Record-Linkage)

In vielen epidemiologischen Studien, wie auch in dieser, müssen Daten aus verschiedenen Datenbanken zusammengeführt werden. In der Regel ist keine eindeutige gemeinsame Identifizierungsvariable vorhanden. Daher werden Personen identifizierende Merkmale, wie die Namen, das Geburtsdatum und der Wohnort abgeglichen. Diese Verknüpfungsmerkmale sind typischerweise nicht

fehlerfrei, und die Zuordnung ist damit nicht eindeutig (Winkler 2006). Der Abgleich großer Datenmengen erfordert daher spezielle Software.

Die meisten Verfahren basieren auf dem selben, 1969 von Fellegi und Sunter vorgestellten, Modell (Fellegi und Sunter 1969), so auch die in dieser Studie verwendete Java-Applikation "Merge Toolbox" (MTB) (Schnell et al. 2005), die an der Universität Konstanz entwickelt wird. Bereits im Vorfeld der Studie war diese Software mit einer Referenz auf diesem Gebiet verglichen worden (Hammer et al. 2007), nämlich dem aus dem Jahre 1992 stammende und nicht mehr vertriebenen DOS-Programm Automatch (Jaro 1998; Jaro 1995). Automatch ist weltweit gut etabliert und wird auch an einigen deutschen Krebsregistern verwendet. Beide Programme liefern weitgehend identische Ergebnisse. Abweichungen können darauf zurückgeführt werden, dass Automatch in Punkto Rechengenauigkeit einige Zugeständnisse an die Speicher- und Kapazitätsgrenzen der Rechner der 1990er Jahre machen muss.

Im Rahmen dieser Studie wurde MTB für zwei Zwecke eingesetzt:

- 1) für die Dublettensuche in den Daten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, und
- 2) für den Abgleich dieser Daten mit den deutschen Kinderkrebsregister.

Sowohl die Dublettensuche, als auch der Abgleich können mit Klartextdaten oder auch mit chiffrierten Daten durchgeführt werden.

Der Abgleich geschieht in mehreren sukzessiven „Läufen“, in der die Kriterien variiert werden, anhand derer die Datensätze verglichen werden. In diesem Zusammenhang werden pro Lauf erstens „Block-Variablen“ definiert, deren Ausprägungen in den zu vergleichenden Datensätzen gleich sein müssen, bevor zweitens innerhalb der dadurch definierten Blöcke potentiell zusammengehöriger Datensätze anhand der Ausprägungen von „Match-Variablen“ jedem Paar von Beobachtungen ein Score zugewiesen wird. Dieser Score ist nicht normiert, aber korreliert mit der Wahrscheinlichkeit, dass das Paar von Beobachtungen zur selben Person gehört.

9.1.2 Software zur Daten-Pseudonymisierung

Die Daten von Krebspatienten sind besonders schutzwürdig. Daher wurde am IMBEI ab dem Jahr 2000 die Chiffriersoftware PSX (oder „PID-Generator“) entwickelt (Faldum und Pommerening 2005; Glock et al. 2006), die es ermöglicht, einzelne Daten eindeutig zu verschlüsseln (zu pseudonymisieren), aber nicht zu entschlüsseln (es sei denn mit großer krimineller Energie bei Kenntnis des Chiffrierschlüssels). Dieses Programm ist eine wichtige Komponente der generischen Datenschutzkonzepte der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF) e.V. und wird z.B. von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Erzeugung einer eindeutigen Patienten-ID (PID) verwendet.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die selben grundlegenden Funktionen von PSX verwendet. Die selben Funktionen werden auch in Krebsregistern zur Datenübermittlung von der Vertrauens- an die Registerstelle oder zum Datenaustausch zwischen Krebsregistern verwendet:

- 1) das Zerlegen zusammengesetzter Namen in einzelne Bestandteile,
- 2) das Erzeugen phonetischer Codes dieser Namensbestandteile, und
- 3) das Chiffrieren einzelner Variablen.

Für jedes zu pseudonymisierende Datum wird hierbei mit einem zweistufigen Chiffrierverfahren zunächst sein MD5-Hashwert errechnet, der anschließend mit einem Studienspezifischen symmetri-

Anhang 2: Ergänzungen zu den Methoden

schen Schlüssel mit dem AES-Verfahren verschlüsselt wird. In der vorliegenden Studie wurde ein Studienspezifischer AES-Schlüssel zwischen DvHK und DKKR ausgemacht, der ausschließlich dem DKKR und dem DvHK bekannt ist.

9.2 Ausgangsdaten für die epidemiologische Auswertung

Die Patienten- und Untersuchungsdaten, sowie die pseudonymisierten Personen identifizierenden Daten für den Abgleich mit dem deutschen Kinderkrebsregister wurden in einer gemeinsamen Datei übertragen. Aus diesen Daten wurden anschließend die nachstehenden Auszüge generiert. Aufgrund der im Vorfeld geschehenen Datenkorrekturen waren Geschlecht und Geburtsdatum jedes Probanden eindeutig.

Tabelle 14: Studiendaten zu Patienten

| Patienten |
|----------------------------|
| <i>Patienten-ID</i> |
| Geschlecht |
| Geburtsdatum (Monat, Jahr) |

Tabelle 15: Studiendaten zu einzelnen Untersuchungen

| Untersuchungen |
|--|
| Patienten-ID |
| <i>Untersuchungs-ID</i> |
| Untersuchungsdatum (Monat, Jahr) |
| Untersuchungsalter (in Monaten) |
| Indikationsstellung (im Klartext) |
| radiologische Diagnose (im Klartext) |
| Indikator für Art der Untersuchung (konventionelles Röntgen, Tomographie, Computertomographie) |

Die Expositionsdaten wurden in einer separaten Datei übermittelt. Alle Dosen sind darin in μSv aufgeführt, wobei alle Dosen kaufmännisch auf ganze μSv gerundet wurden und die Strahlen- und Organwichtungsfaktoren nach ICRP Publikation 60 (ICRP 1991) verwendet wurden.

Tabelle 16: Studiendaten zur Exposition

| Exposition |
|--|
| <i>Untersuchungs-ID</i> |
| Einzeldosen für folgende Organe und Gewebe (μSv): Schädel, HWS, BWS, LWS, Becken, Rippen, Schulterblätter, Schlüsselbeine, Oberarm, Ellenbogen, Unterarm, Oberschenkel, Kniegelenk, Unterschenkel, Gehirn, Thymus, Schilddrüse, Lunge, Herz, Brust, Speiseröhre, Magen, Dünndarm, |

| |
|--|
| Exposition |
| Dickdarm, Rectum, Leber, Gallenblase, Bauchspeicheldrüse, Milz, Nebennieren, Nieren, Harnblase, Uterus, Ovarien, Hoden, Haut, Muskelgewebe, Knochenmark, Skelett |
| Ganzkörperdosis (μSv) |
| effektive Dosis (μSv) |

9.3 Patientendaten für den Abgleich mit dem deutschen Kinderkrebsregister

Die für den Abgleich notwendigen Daten der Probanden wurden am DvHK vorbereitet und am IMBEI in einen separaten Datensatz gespielt. Darin ist jede Untersuchung jedes Probanden aufgeführt, da sie sich bezüglich des Datums und möglicher Weise auch der Adresse oder der Schreibweise des Namens unterscheiden. Bei zusätzlichem Vorliegen einer korrigierten Adresse (siehe den Abschnitt zu Datenkorrekturen) wurde auch diese (als zusätzliche Beobachtung) an die Tabelle angefügt.

Tabelle 17: Variablen des Abgleich-Datensatzes aus dem DvHK

| |
|---|
| Abgleich-Datensatz DvHK |
| <i>Patienten-ID</i> |
| <i>Untersuchungs-ID</i> |
| Geschlecht (im Klartext) |
| Geburtsdatum (Tag) (als Pseudonym) |
| Geburtsdatum (Monat, Jahr) (im Klartext) |
| Vorname (bis zu 3 Namenskomponenten + phonetischer Code) (als Pseudonyme) |
| Nachname (bis zu 3 Namenskomponenten + phonetischer Code) (als Pseudonyme) |
| Nachname des Versicherten (bis zu 3 Namenskomponenten + phonetischer Code) (als Pseudonyme) |
| Wohnort des Versicherten (PLZ) (als Pseudonym) |
| Wohnort des Versicherten (Ort) (als Pseudonym) |
| Untersuchungsdatum (Tag) (als Pseudonym) |
| Untersuchungsdatum (Monat, Jahr) (im Klartext) |
| Indikationsstellung (im Klartext) |
| radiologische Diagnose (im Klartext) |

Am DKKR wurde in gleicher Weise ein entsprechender Datensatz mit dem Bestand des Krebsregisters erstellt. Wegen des Umstandes, dass der Buchstabe „ß“ beim Auslesen der alten MINDIUS-Datenbanken als Leerzeichen umkodiert worden war, was nicht mehr korrigierbar war, wurde jeder

Anhang 2: Ergänzungen zu den Methoden

Name in zwei Varianten im Datensatz abgelegt: 1) in der Original-Schreibweise, 2) mit durch ein Leerzeichen ersetzttem „ß“.

Tabelle 18: Variablen des Abgleich-Datensatzes aus dem DKKR

| Abgleich-Datensatz DKKR |
|---|
| <i>Patienten-ID</i> |
| <i>Malignom-ID</i> |
| Geschlecht (im Klartext) |
| Geburtsdatum (Tag) (als Pseudonym) |
| Geburtsdatum (Monat, Jahr) (im Klartext) |
| Vorname (bis zu 3 Namenskomponenten + phonetischer Code) (als Pseudonyme) |
| Vorname mit ersetzttem „ß“ (idem) |
| Nachname (bis zu 3 Namenskomponenten + phonetischer Code) (als Pseudonyme) |
| Nachname mit ersetzttem „ß“ (idem) |
| Früherer Name (bis zu 3 Namenskomponenten + phonetischer Code) (als Pseudonyme) |
| Früherer Name mit ersetzttem „ß“ (idem) |
| Wohnort (PLZ) (als Pseudonym) |
| Wohnort (Ort) (als Pseudonym) |
| Diagnosedatum (Tag) (als Pseudonym) |
| Diagnosedatum (Monat, Jahr) (im Klartext) |
| Krebsentität (ICCC-3 und ICD-O-3) (im Klartext) |

9.4 Qualitätssicherung der Kohortendaten

Identifikation von Dubletten am Dr. von Haunerschen Kinderspital

Die Abgleich-Strategie bestand aus vier sukzessiven Suchen mit einem Satz gemeinsamer Match-Variablen und variierenden Block-Variablen.

Tabelle 19: Definition der Block- und Match-Variablen für die Dublettensuche

| | Lauf | Variablen |
|-----------------|--------|---|
| Block-Variablen | 1 | Patienten-Vorname (Kölner Phonetik), Patienten-Nachname (Kölner Phonetik), Tag des Geburtsdatums, Monat des Geburtsdatums, Jahr des Geburtsdatums |
| | 2 | Patienten-Vorname (Kölner Phonetik), Patienten-Nachname (Kölner Phonetik), Jahr des Geburtsdatums, Geschlecht, Postleitzahl |
| | 3 | Patienten-Vorname (Kölner Phonetik), Tag des Geburtsdatums, Monat des Geburtsdatums, Jahr des Geburtsdatums, Geschlecht, Postleitzahl |
| | 4 | Patienten-Vorname (Kölner Phonetik), Tag des Geburtsdatums, Monat des Geburtsdatums, Jahr des Geburtsdatums |
| Match-Variablen | (alle) | Geschlecht, Tag des Geburtsdatums, Monat des Geburtsdatums, Jahr des Geburtsdatums, Patienten-Vorname (Kölner Phonetik), Patienten-Nachname (Kölner Phonetik), Versicherten-Vorname (Kölner Phonetik), Versicherten-Nachname (Kölner Phonetik), Postleitzahl, Ort, Indikation, Patienten-Vorname (Namenskomponenten als Array), Patienten-Nachname (Namenskomponenten als Array), Versicherten-Vorname (Namenskomponenten als Array), Versicherten-Nachname (Namenskomponenten als Array) |

9.4.2 Erkennung der Indikationsstellung oder Diagnose „Krebs“

Die Indikationsstellung oder Diagnose „Krebs“ wurde anhand der folgenden Suchausdrücke erkannt:

Anhang 2: Ergänzungen zu den Methoden

Tabelle 20: Suchkriterien für die Indikationsstellung oder Diagnose „Krebs“

| gesuchter Diagnosen | Suchausdruck (Perl Regular Expression) |
|-------------------------------|--|
| Abkürzung CA | "[^IC]+CA\b" |
| Abkürzung TU | ".*\ TU\b" |
| Blastome | ".*BLASTOM.*" |
| Ependymome | ".*EPENDYMOM.*" |
| Fibrome | ".*FIBROM.*" |
| Karzinome | ".*[CK]AR[CZ]INOM.*" |
| Knochenmarkstransplantationen | "KMT" |
| Knochenmarkstransplantationen | "KNOCHENMARKSTRANSPLANTATION" |
| Leukämien | ".*[-]+[AC][ML]L([-]+.)*\$" |
| Leukämien | "^[AC][ML]L[-]+.*\$" |
| Leukämien | "^[A-Z]?[-]?[AC][ML]L\$" |
| Leukämien | "LEUK.*" |
| Leydig-Syndrom | ".*LE[IY]DIG.*" |
| Lymphome | ".*LYMPHOM.*" |
| Metastasen | ".*E?TASTA?.*" |
| Morbus Bowen | ".*BOWEN.*" |
| Morbus Hodgkin | ".*HODGKIN.*" |
| Neoplasien | ".*NEOPLAS.*" |
| Neubildungen | ".*NEUBILDUNG.*" |
| Neuro...ome | "NEUR.*OM\b" |
| Non-Hodgkin-Lymphome | "NHL" |
| Osteome, nicht Osteomyelitis | ".*OSTEOM.*(^TIS)" |
| primitive neuroektodermale | ".*PNET.*" |
| Tumore (PNET) | |
| Pseudotumore | ".*PSEUDO.*" |
| Sarkome | ".*SAR[CK]OM.*" |
| Sertoli-Syndrom | ".*SERTOLI.*" |
| Teratome | ".*TERATOM.*" |
| Tumore | ".*TUMOR.*" |
| Wilms-Tumore | "WILMS.*" |
| Zytome | ".*[CZ]YTOM.*" |

9.4.3 Kennzeichnung besonderer Patientengruppen

Die Kennzeichnung der Patientengruppen „A“ mit erhöhter Mortalität bzw. „B“ mit Syndromen mit erhöhtem Krebsrisiko ist der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 21: Kennzeichnung von Patientengruppen nach Diagnose

| Kennzeichnung | Krankheiten | ICD-10-Codes |
|-------------------------------------|---|---------------------|
| Patienten mit erhöhtem Sterberisiko | Akute Perikarditis | I30 |
| | Akutes rheumatisches Fieber | I00-I02 |
| | Alpha-1-Antitrypsinmangel | E88.0 |
| | Aneurysmen | I71-I72, Q25.4 |
| | Appendizitis | K35-K36 |
| | Bronchopulmonale Dysplasie | P27 |
| | Chronische rheumatische Herzkrankheiten | I05-I09 |
| | Coagulopathie / Gerinnungsstörung | D68 |
| | Darmperforation | K57 K60 K62 |
| | Endokarditis | I38 |
| | Entzündliche Krankheiten des Zentralnervensystems | G00-G09 |
| | Entzündliche Krankheiten des Zentralnervensystems (Meningitis, Encephalitis) | G00-G09 |
| | Epiglottitis | J05.1 J37 |
| | Herzfehler (komplexe Vizien, kein isoliertes ASD oder VSD) | Q20-Q24 |
| | HIV-Krankheit | B20-B24 |
| | Intoxikationen | F10-F19, T36-T50 |
| | Kardiomyopathie | I43 |
| | Kawasaki-Syndrom | M30.3 |
| | Leberversagen | K72 (K70.4 K71.1) |
| | Leberzirrhose, Leberfibrose | K74 |
| | Lungenembolie | I26 |
| | Mukoviszidose, Zystische Fibrose | E84 |
| | nekrotisierende Enterocolitis (NEC) | P77 |
| | Niereninsuffizienz | N17-N19 |
| | Oseteogenesis imperfecta | Q65-Q79 |
| | Peritonitis | K65 |
| | Pneumocystenpneumonie | B20.6 |
| | Polytraumata | T00-T07 |
| | Qxx außer zu B gehörig (der Fallweisen Überprüfung bedürftig): | |
| | Q00-Q07 Angeborene Fehlbildungen des Nervensystems | |
| | Q10-Q18 Angeborene Fehlbildungen des Auges, des Ohres, des Gesichtes und des Halses | |

Anhang 2: Ergänzungen zu den Methoden

| Kennzeichnung | Krankheiten | ICD-10-Codes |
|------------------------------------|--|--------------|
| | Q20-Q28 Angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems | |
| | Q30-Q34 Angeborene Fehlbildungen des Atmungssystems | |
| | Q35-Q37 Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte | |
| | Q38-Q45 Sonstige angeborene Fehlbildungen des Verdauungssystems | |
| | Q50-Q56 Angeborene Fehlbildungen der Genitalorgane | |
| | Q60-Q64 Angeborene Fehlbildungen des Harnsystems | |
| | Q65-Q79 Angeborene Fehlbildungen und Deformitäten des Muskel-Skelett-Systems | |
| | Q80-Q89 Sonstige angeborene Fehlbildungen | |
| | Ausschlüsse hiervon: Q18.1, Q52.8, Q65.8, Q66, Q67.6, Q67.7, Q69, Q70 | |
| | Sepsis | A39-A41 |
| | Sonstige Krankheiten des Nervensystems, darunter Hydrocephalus | G90-G99 |
| | Sonstige zerebrale Störungen beim Neugeborenen | P91 |
| | Systematrophien, die vorwiegend das Zentralnervensystem betreffen | G10-G13 |
| | Tuberculose | A15-A19 |
| | Zerebrale Lähmung und sonstige Lähmungssyndrome | G80-G83 |
| | Zerebrovaskuläre Krankheiten | I60-I69 |
| Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko | Agranulozytose und Neutropenie | D70 |
| | Chromosomenanomalien, anderenorts nicht klassifiziert | Q90-Q99 |
| | Colitis ulcerosa | K50-K51 |
| | Immundefekte | D80-83 |
| | Morbus Crohn | K50 |

9.5 Abgleich mit dem Deutschen Kinderkrebsregister

Die für den Abgleich von DvHK und DKKR zur Verfügung gestellten Datensätze wurden mit MTB abgeglichen. Dabei wurden die Schwellenwerten 17 bzw. 25 für unsichere bzw. sichere Treffer verwendet, und die nachstehend tabellierte Abgleichstrategie verwendet. Das Ergebnis des Abgleichs ist eine Liste von Paaren von Patienten-ID, je eine aus der Kohorte und aus dem DKKR, versehen mit je einem Abgleich-Score.

Tabelle 22: Definition der Block- und Match-Variablen für den Abgleich mit dem DKKR

| | Lauf | Variablen |
|-----------------|--------|--|
| Block-Variablen | 1 | Geburtsdatum (T,M,J), Vorname1, Nachname1 (Schreibweise SS) |
| | 2 | Geburtsdatum (T,M,J), Vorname1, Nachname1 (Schreibweise BLANK) |
| | 3 | Geburtsdatum (T,M,J), Vorname (Köln), Nachname (Köln) (Schreibweise SS) |
| | 4 | Geburtsdatum (T,M,J), Vorname (Köln), Nachname (Köln), (Schreibweise BLANK) |
| | 5 | Geburtsdatum (J), Vorname1, Nachname1, Ort (Schreibweise SS) |
| | 6 | Geburtsdatum (J), Vorname1, Nachname1, Ort (Schreibweise BLANK) |
| | 7 | Geburtsdatum (J), Vorname (Köln), Nachname (Köln), Ort (Schreibweise SS) |
| | 8 | Geburtsdatum (J), Vorname (Köln), Nachname (Köln), Ort (Schreibweise BLANK) |
| | 9 | Geburtsdatum (J), Vorname1, Nachname1, PLZ4 (Schreibweise SS) |
| | 10 | Geburtsdatum (J), Vorname (Köln), Nachname (Köln), PLZ4 (Schreibweise SS) |
| | 11 | Vorname1, Nachname1, PLZ5 (Schreibweise SS) |
| | 12 | Vorname (Köln), Nachname (Köln), PLZ5 (Schreibweise SS) |
| | 13 | Geschlecht, Geburtsdatum (T,M,J), Ort |
| | 14 | Geschlecht, Geburtsdatum (T,M,J), PLZ4 |
| | 15 | Geschlecht, Geburtsdatum (T,M,J), PLZ5 |
| | 16 | Geburtsdatum (T,M,J), Vorname (Köln), (Schreibweise SS) |
| Match-Variablen | (alle) | Vornamen (als Array), Nachnamen (als Array), Geschlecht, Geburtsdatum (T,M,J), PLZ 4-stellig, PLZ 5-stellig, Ort, Untersuchungs- bzw. Diagnosedatum (MJ) |

9.6 Datenhaltung und Archivierung

Am DvHK werden die Stammdaten und die klinischen Angaben in den Datenbanken MINDIUS I, MINDIUS II, MINDIUS III, RIS I und RIS II gehalten, wodurch ihre sichere Haltung gewährleistet ist. Die Sicherung der RIS-Daten in ihrer Gesamtheit wird routinemäßig vom Rechenzentrum der Münchner Universitätskliniken vorgenommen. Diese Daten wurden außerdem in einer eigens für diese Studie geschaffene Datenbank zusammengeführt. Diese Datenbank wird, zusammen mit dem für den Abgleich mit dem deutschen Kinderkrebsregister daraus erstellten Datensatz und den aus den klinischen Angaben errechneten Expositionsdaten, gesondert gesichert und 10 Jahre aufbewahrt. Der Zugriff auf die Studiendatenbank ist beschränkt auf den Leiter der Abteilung Radiologie und folgende seiner Mitarbeiter/innen: Der für die Zusammenführung der Daten verantwortliche und für Schätzung von Strahlendosen zuständige Medizophysiker und Mitarbeiter für die Daten-

Anhang 2: Ergänzungen zu den Methoden

korrekturen. Zusätzlich hat das EDV-Personal Leserechte für Datensicherungen und Schreibrechte für Datenwiederherstellungen.

Am IMBEI werden die Studiendaten zu Patienten, einzelnen Untersuchungen und Exposition gehalten. Zeitweise wurden außerdem werden die Datensätze für den Abgleich der Kohorte mit dem DKKR gehalten. Nach erfolgtem Abgleich wurden diese letzteren Datensätze am IMBEI gelöscht. Die Daten werden auf einem Linux-System in einem speziellen, passwortgeschützten, nur den Studienleitung und -mitarbeitern zugänglichen Verzeichnis gehalten. Die Daten werden täglich auf Magnetband gesichert, und zusätzlich wird eine monatliche Sicherung erstellt und in einem anderen Gebäude im Tresor gelagert. Sämtliche Ausgangsdatsätze, und daraus entstandene Auswertungsdatensätze, Bearbeitungs- und Auswertungsprogramme wurde archiviert und dokumentiert. Nach Ablauf einer Aufbewahrungsfrist von 10 Jahren werden die Daten am IMBEI gelöscht.

Am DKKR wurde der für die RICC-Studie bereitgestellte Abgleich-Datensatz und die zu seiner Erstellung notwendigen Programme sowie Steuerdateien archiviert und dokumentiert. Nach Ablauf einer Aufbewahrungsfrist von 10 Jahren werden die Daten am DKKR gelöscht.

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Kontakt:

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Telefon: + 49 30 18333 - 0

Telefax: + 49 30 18333 - 1885

Internet: www.bfs.de

E-Mail: ePost@bfs.de

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.



Bundesamt für Strahlenschutz