

Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz

**Epidemiologische Studie zu angeborenen Fehlbildungen in der
Umgebung deutscher Leistungsreaktoren –
Vorhaben 3605S04493**

**Auftragnehmer:
Universität Mainz, Klinikum**

A. Queißer-Luft

A. Wiesel

M. Kaiser

G. Stolz

A. Mergenthaler

C. Spix

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-28/10

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-20100316750

Salzgitter, März 2010

Epidemiologische Studie zu angeborenen Fehlbildungen in der Umgebung deutscher Leistungsreaktoren

Abschlussbericht



MAINZER
MODELL
Geburtenregister

IMBEI



UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ

Studienleitung	PD Dr. med. A. Queißer-Luft
Studienkoordination	Dr. med. A. Wiesel
Studiendokumentation	M. Kaiser
Pädiatrische Begleitung	Dr. med. G. Stolz
Statistische Begleitung	PD Dr. rer. nat. et med. habil. C. Spix, Dipl. Soz. A. Mergenthaler

Gefördert vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit über das Bundesamt für Strahlenschutz;
Forschungsvorhaben: 3605S04493
Kurztitel KuK, Kind und Kernkraft

Mainz, Mai 2009

Mitarbeiter

Projektleitung

PD Dr. med. Annette Queißer-Luft

Projektkoordination

Dr. med. Awi Wiesel

Wissenschaftliche Beratung

Prof. Dr. rer. nat. Maria Blettner

PD Dr. rer. nat. et med. habil. Claudia Spix

Prof. Dr. sc. math. Jürgen Wahrendorf

Prof. Dr. med. W. Hoffmann

Jun. Prof. Dr. rer. oec. Eva Münster

Wissenschaftler

Dr. med. Gabriela Stolz

Dipl. Soz. Andreas Mergenthaler

Dipl. Stat. Sven Schmiedel

Wissenschaftliche Dokumentation

Melanie Kaiser

Projektmitarbeiter (Studien-Pädiater)

Dr. med. Thomas Fabian

Dr. med. Kirsten Henn

Dr. med. Cornelia Joiko

Dr. med. Isabella Munk

Dr. med. Stefan Schmitt

Lucca Seipenbusch

Marcel Sena-Pritsch

Zeitweise wissenschaftliche Projektmitarbeiter

Dipl. Volkswirt Klaus Schlaefer, MPH

Marie Luise Lingnau

Studentische Hilfskräfte

Kim Zabel

Kirsten Zabel

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	11
1. Einleitung	12
1.1. Stand der Forschung.....	12
1.2. Grundlagen	12
1.3. Erfassung von Fehlbildungen	15
1.4. Fehlbildungen und ionisierende Strahlung.....	16
1.5. Eigene Vorarbeiten	17
1.6. Weitere erfasste Expositionen	17
1.7. Repräsentativität / Externe Validierung.....	17
2. Fragestellungen.....	18
3. Kollektiv und Methoden	20
3.1. Studiendesign	20
3.2. Definitionen	21
3.3. Studienregion und Vergleichsregion	22
3.3.1. Powerberechnungen.....	24
3.4. Einschlusskriterien	24
3.5. Durchführung und Datenerhebung	25
3.5.1. Einwerben der teilnehmenden Kliniken und Institutionen	25
3.5.2. Studienpädiater.....	26
3.5.3. Fragebogenerstellung.....	26
3.5.4. Computer Assistierte Datenerfassung (CADE).....	26
3.5.5. Rekrutierung der Kohorte	27
3.5.5.1. Nacherfassung fehlender relevanter Geburten.....	33
3.5.6. Pränatale Diagnosen, Schwangerschaftsabbrüche und Totgeborene.....	32
3.5.7. Hausgeburten.....	33
3.5.8. Datenschutz und Ethik.....	33
3.5.9. Vergleich mit anderen deutschen Geburtenregistern.....	34
3.6. Datenmanagement und Geokodierung.....	34
3.6.1. Datenkorrekturen.....	39
3.7. Expositionsmaß und Regressionsmethode	39
3.8. Kategorisierung der Fehlbildungen	41
3.9. Deskriptive Parameter.....	42
3.9.1. Erhobene Größen und potentielle Confounder	42
3.9.2. Qualitätskontrolle	50
3.9.2.1. Qualität und Vollständigkeit nach Quelle der erfassten Daten.....	51
3.9.2.2. Interne Validierung.....	52
3.9.2.3. Geplante Sensitivitätsanalysen.....	53
3.9.2.4. Externe Validierung.....	53
3.9.2.5. Expertengremium zu Fehlbildungen.....	54
3.9.2.6. Umgang mit fehlenden Werten und der Rubrik „keine Angabe“	54

3.10. Statistische Analyse	54
3.10.1. Hauptfragestellung 1 (H1).....	54
3.10.2. Unterfragestellung 1a	54
3.10.3. Hauptfragestellung 2 (H2).....	54
3.10.4. Nebenfragestellung (N).....	55
3.11. Grundsätze der Studiendurchführung.....	55
4. Ergebnisse	56
4.1. Geokodierung der mütterlichen Wohnadressen	56
4.2. Vollständigkeit und Vollständigkeit.....	59
4.2.1. Nacherfasste Datensätze	60
4.2.2. Datenqualität der Studienkohorte	61
4.4. Fehlbildungen und deren Einteilung durch das Expertengremium	62
4.5. Demographisch/deskriptive Parameter und potentielle Confounder nach Region	67
4.6. Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenzen	72
4.7. Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenzen unter Berücksichtigung potentieller Confounder..	73
4.7.1. Für die Auswertung nicht relevante Parameter.....	73
4.7.2. Multiple Analyse.....	74
4.8. Liegt ein negativer Abstandstrend für Fehlbildungen in der Nähe von Leistungsreaktoren vor?	76
4.9. Weitere Auswertungen	80
4.9.1. Organkategorien.....	79
4.9.2. Geplante Sensitivitätsanalysen.....	80
4.9.2.1. Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz unter Ausschluss der Deformationen.....	81
4.9.2.2. Einfluss von Müllverbrennungsanlage und Mülldeponien	82
4.9.3. Vergleich zu den etablierten deutschen Geburtenregistern MaMo und SNiP.....	85
4.9.4. Weiterführende explorative Beobachtung.....	88
5. Schlussfolgerungen und Bewertung	90
5.1. Datenerfassung	90
5.2. Fehlbildungshäufigkeit und Abstandskorrelation	92
5.3. Zusatzfragen und deren Einfluss auf die Fehlbildungsprävalenz	96
5.4. Aussagefähigkeit und Grenzen der Studie	97
5.4.1 Stärken der Studie.....	97
5.4.2 Schwächen der Studie.....	98
5.5. Zusätzliche Anmerkungen zu den dargestellten Ergebnissen.....	99
6. Zusammenfassung (Summary)	100
7. Literatur	102
8. Danksagung	111
9. Anhänge	111

Abkürzungsverzeichnis

ART	engl.: Artificial Reproductive Techniques; Methoden künstlicher Befruchtung
ATC	engl.: Acute Toxic Class; WHO Medikamenten Einteilung
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMI	engl.: Body Mass Index; Körper-Gewichts-Index
CADE	Computer assistierte Dateneingabe
CD	engl.: Computer Disc; Computer Laser Diskette
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EOS	Erweiterte Oberschule
EUROCAT	European Registry of Congenital Anomalies and Twins
EWE	Einwilligungserklärung
FB	Große Fehlbildung
H	Hypothese
H ₀	Null-Hypothese
H ₁	Hauptfragestellung 1
H ₂	Hauptfragestellung 2
ICSI	engl.: Intra Cytoplasmatic Sperm Injection / intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	engl.: In Vitro Fertilisation; in <i>vitro</i> Fertilization
KI	Konfidenzintervall
KiKK	Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs und Fehlbildungen in der Umgebung von Kernkraftwerken.
KuK	Kind und Kernkraft Studie (StSch 4493)
LR	Leistungsreaktor
MaMo	Geburtenregister Mainzer Modell

MD	Mülldeponie
MVA	Müllverbrennungsanlage
PLZ	Postleitzahl
POS	Polytechnische Oberschule
RR	engl.: Relative Risk; Relatives Risiko (Risikoschätzer); Rate Ratio
SNiP	Survey of the Neonates in Pommerania
SA	Studienareal
SR	Studienregion
SSW	Schwangerschaftswoche
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
VR	Vergleichsregion
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
SES	engl.: socio-economic-status; sozio-ökonomischer Status

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1.1 Prävalenzen großer Fehlbildungen bezogen auf Organkategorien
- Tabelle 3.1 Gauß-Krüger-Koordinaten der Leistungsreaktoren Biblis und Philippsburg
- Tabelle 3.2 Qualitätseinstufung der von Infas GEOdaten und Post Direkt GmbH bereitgestellten Geokoordinaten der mütterlichen Wohnadressen
- Tabelle 3.3 Mögliche Confounder für angeborene Fehlbildungen aus Mutterpass und gynäkologischen Akten
- Tabelle 3.4 Erhobene Variablen zum sozioökonomischen Status der Familie
- Tabelle 3.5 Kategorien des sozioökonomischen Status (SES) des elterlichen Haushalts nach beruflicher Tätigkeit (beruflicher Status) und schulischer und beruflicher Bildung (Bildungsstatus)
- Tabelle 3.6 Potentielle Confounder für Fehlbildungen aus dem Geburtenregister Mainzer Modell
- Tabelle 3.7 Für die Studie zusätzlich erfragte mögliche Confounder
- Tabelle 3.8 Darstellung der Variablen, Einheiten und Kategorien, die für den Regionsvergleich herangezogen werden
- Tabelle 3.9 Erhebungsqualität der erfassten Datensätze in absteigender Reihenfolge
- Tabelle 4.1 Geokodierung und Wohnortwechsel zwischen Schwangerschaftsbeginn und Zeitpunkt der Geburt innerhalb des Studienareals
- Tabelle 4.2 Qualitätsstufen und Anzahl der Geokoordinaten nach Infas GEOdaten GmbH der Adressen (Kinder) in der Studienregion (10km-Radius)
- Tabelle 4.3 Kinder/Feten im Studienzeitraum (16.1.2007 - 29.2.2008) nach Regionen
- Tabelle 4.4 Abgleich der für die Analyse verwendeten Anzahl der Kinder mit den Sollzahlen der Geborenen nach amtlicher Statistik (2007/2008)
- Tabelle 4.5 Nacherfasste Datensätze im Gesamtdatensatz (n=6.038)
- Tabelle 4.6 Vollständigkeit und Qualität der erhobenen Daten aus ärztlichen Untersuchungen, Klinikakten und Zusatzfragen nach Regionen
- Tabelle 4.7 Studienkohorte nach Lebendgeborenen, Totgeborenen und induzierten Aborten nach Region
- Tabelle 4.8 Kinder mit Bekannten Ursachen für aufgetretene Fehlbildungen in der Studienkohorte
- Tabelle 4.9 Einteilung der Kinder mit großen Fehlbildungen (n=275+1) nach Beschluss des Expertengremiums und Regionszugehörigkeit
- Tabelle 4.10 Kinder mit großen Fehlbildungen nach Art der Fehlbildung und Region nach Beschluss des Expertengremiums
- Tabelle 4.11 Kinder mit großen Fehlbildungen nach Einzel- und Mehrfachfehlbildungen und Region nach Beschluss des Expertengremiums

- Tabelle 4.12 Kinder mit großen Fehlbildungen nach Organkategorien und Regionen nach Beschluss des Expertengremiums
- Tabelle 4.13 Ausgewählte stetige deskriptive Variablen der Studienkohorte nach Region
- Tabelle 4.14 Mögliche Confounder für Fehlbildungen bei Kindern nach Region (Kapitel 3.9., Tabellen 3.3, 3.6 und 3.8)
- Tabelle 4.15 Angaben aus dem Zusatzfragebogen nach Region (Kapitel Methoden, Tabelle 3.7)
- Tabelle 4.16 Weitere deskriptive Variablen, nach Region (Kapitel 3.9., Tabellen 3.6 und 3.8)
- Tabelle 4.17 Angaben zum sozioökonomischen Status (SES) des Elternhaushaltes^o je Kind nach Region (Kapitel 3.9., Tabellen 3.4 und 3.5)
- Tabelle 4.18 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz ohne die Berücksichtigung von Confoundern (alle großen Fehlbildungen)
- Tabelle 4.19 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz, alle potentiellen Confounder gleichzeitig im Modell (SR n=2.423 und VR n=2.850)
- Tabelle 4.20 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz nach Rückwärtselimination relevanter potentieller Confounder (Startmodell Tabelle 4.19, SR n=2.423, VR n=2.850)
- Tabelle 4.21 Regressionsmodell für die Abhängigkeit der Fehlbildungsprävalenz vom individuellen Abstand (SR n=2.423)
- Tabelle 4.22 Regressionsmodell für die Abhängigkeit der Fehlbildungsprävalenz vom individuellen Abstand, Endmodell mit relevanten potentiellen Confoundern (SR n=2.423)
- Tabelle 4.23 Anpassungsgüte der fraktionellen Polynome ersten Grades im Vergleich zum Modell 1/Abstand (Tabelle 4.21) (SR n=2.423)
- Tabelle 4.24 Kinder mit Fehlbildungen in den häufigsten Organkategorien im Regionsvergleich (SR n=2.423; VR n=2.850)
- Tabelle 4.25 Regressionsmodelle für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenzen der häufigsten Organkategorien ohne die Berücksichtigung von Confoundern (SR n=2.423; VR n=2.850)
- Tabelle 4.26 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungen des Muskel- und Skelettsystems, adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.423; VR n=2.850)
- Tabelle 4.27 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungen des Internen Urogenitalsystems, adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.423; VR n=2.850)
- Tabelle 4.28 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz (großen Fehlbildungen ohne Deformationen) ohne die Berücksichtigung von Confoundern

- Tabelle 4.29 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz (ohne Deformationen), adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.415; VR n=2.826)
- Tabelle 4.30 Anzahl und Anteil der Kinder nach Abstandskategorien (≤ 7 km gegen >7 km) zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD nach Region (SR n=2.423; VR n=2.850)
- Tabelle 4.31 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz im Regionsvergleich unter Ausschluss der Kinder, die in der Vergleichsregion im 7km-Umkreis einer MVA/MD lebten adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.423; VR n=1.871)
- Tabelle 4.32 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz im Regionsvergleich unter Ausschluss der Kinder, die in der Vergleichsregion im 7km-Umkreis einer MVA/MD lebten, adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.423; VR n=1.871)
- Tabelle 4.33 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz für das Abstandsmaß und adjustiert für Abstandskategorien (≤ 7 km gegen >7 km) zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD in der Studienregion (n=2.423)
- Tabelle 4.34 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz Abstandsmaß und Abstandskategorien (≤ 7 km gegen >7 km) zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD in der Studienregion, adjustiert für relevante potentielle Confounder (n=2.423)
- Tabelle 4.35 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz für das Abstandsmaß, adjustiert für den genauen Abstand zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD in der Studienregion (n=2.423)
- Tabelle 4.36 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz für das Abstandsmaß, adjustiert für den genauen Abstand zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD in der Studienregion, adjustiert für relevante potentielle Confounder (n=2.423)
- Tabelle 4.37 Kollektiv-/Fehlbildungsbeschreibung MaMo und SNIp (1/2007 bis 2/2008)
- Tabelle 4.38 Vergleich der deskriptiven Parameter von MaMo und SNIp (1/2007 bis 2/2008)
- Tabelle 4.39 Auflistung der 5 Kinder mit Fehlbildungen in der Studienkohorte, deren Mütter im ersten Trimenon der Schwangerschaft in einem Beruf mit Strahlenbelastung arbeiteten (n=55)
- Tabelle 4.40 Große Fehlbildungen und mütterliche berufliche Strahlenexposition (nur mit Dosimeter) im ersten Trimenon der Schwangerschaft in der Studienkohorte
- Tabelle 4.41 Große Fehlbildungen (ohne Deformationen) und mütterliche berufliche Strahlenexposition (nur mit Dosimeter) im ersten Trimenon der Schwangerschaft, in der Studienkohorte
- Tabelle 5.1 Literatur zum Zusammenhang zwischen ionisierenden Strahlen und Fehlbildungen

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 3.1 Schema Datenerhebung
- Abbildung 3.2 Meridianstreifenübersicht Deutschland
- Abbildung 3.3 Qualitätsstufen der Geokoordinaten des mütterlichen Wohnsitzes inklusive der Adressen aus Wohnortswechseln.
- Abbildung 4.1 Abstandsverteilung der Kinder nach mütterlichem Wohnsitz zu Beginn der Schwangerschaft zum jeweils nächstgelegenen LEISTUNGSREAKTOR in der Studienregion (n=2.423 Kinder)
- Abbildung 4.2 Fallzahlen, Fehlbildungsprävalenz, Zusatzfragebogen und mögliche Teilnahme an einer Langzeitstudie nach Region
- Abbildung 4.3 Anteil der fehlgebildeten Kinder (108/2.423) in der Studienregion nach Abstand (km) des mütterlichen Wohnsitzes zu Beginn der Schwangerschaft zum nächstgelegenen LEISTUNGSREAKTOR

1. Einleitung

Mit Hilfe einer Kohortenstudie sollte untersucht werden, ob in der Umgebung ausgewählter westdeutscher Leistungsreaktoren mehr Kinder mit angeborenen Fehlbildungen zur Welt kommen als in einer vergleichbaren Region ohne Leistungsreaktoren. Es sollte zusätzlich untersucht werden, ob innerhalb der Umgebung der Leistungsreaktoren ein negativer Abstandstrend vorliegt (Arbeitshypothese: je näher der Wohnort am Reaktor, desto größer ist das Risiko, dass ein Kind mit einer Fehlbildung geboren wird).

1.1. Stand der Forschung

Nur wenige Studien (in Deutschland lediglich eine ökologische Korrelationsstudie; van Santen et al., 1995) untersuchten mögliche Zusammenhänge zwischen Fehlbildungen bei Neugeborenen und der Lokalisation des mütterlichen Wohnortes in der näheren Umgebung eines Leistungsreaktors. Diese Analysen kamen – wie auch die Untersuchungen zu Assoziationen von strukturellen Defekten und der Exposition durch den Reaktorunfall von Tschernobyl – zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine einheitliche Grundaussage ist somit nicht möglich. Als gesichert kann jedoch angesehen werden, dass der teratogene Effekt ionisierender Strahlen in Abhängigkeit von der Höhe der Strahlendosis und dem Stadium der Schwangerschaft prinzipiell zum intrauterinen Fruchttod, strukturellen Defekten, Wachstumsstörungen, funktionellen Störungen und malignen Erkrankungen führen kann (Doll, 1995; Hinz, 1987; Shepard, 2001; Yamazaki, 1966).

1.2. Grundlagen

Strukturelle Defekte pränatalen Ursprungs werden je nach Ursache, Zeitpunkt und Ausmaß der Entwicklungsstörung in Fehlbildungen [Malformationen; defekte Organbildung], Deformationen [mechanisch bedingte Veränderungen normalen Gewebes] und Dysplasien [abnorme Zell- oder Gewebestruktur] eingeteilt (Spranger et

al., 1982, Queißer-Luft und Spranger, 2006). Primäre Defekte beruhen auf endogenen Anlagestörungen, sekundäre Defekte (Disruptionen) auf der sekundären Fehlentwicklung primär normal angelegter Organe. Große angeborene Entwicklungsstörungen sind definiert als strukturelle Defekte des Körpers und/oder der Organe, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und interventionsbedürftig sind.

Bei etwa 3-4% (passive Erfassungssysteme) bis 6-8% (aktive Erfassungssysteme) aller Neugeborenen werden große Fehlbildungen diagnostiziert, ungefähr ein Fünftel davon sind schwer und lebensbedrohlich (Lynberg and Edmonds, 1992; EUROCAT Report, 2002; Queißer-Luft et. al. 2002). Man unterscheidet singuläre Fehlbildungen, Kombinationsfehlbildungen [verschiedene Fehlbildungen einer Organkategorie in einem Individuum] und multiple Fehlbildungen [verschiedene Fehlbildungen unterschiedlicher Organsysteme in einem Individuum] sowie Syndrome [Kombination von Entwicklungsdefekten, die eine einheitliche ätiologische Ursache haben]. Sequenzen sind Entwicklungsstörungen, die auf eine Kaskade von Ereignissen zurückzuführen sind, ausgehend von einem Primärdefekt. Assoziationen sind nicht zufällige Kombination von Defekten, deren Ätiologie unklar und deren Erbllichkeit nicht erkennbar ist.

Etwa 20% der angeborenen Defekte sind monogen erbbedingt, 5-10% beruhen auf chromosomalen Störungen und 2-10% auf Virusinfektionen. Weitere exogen-ätiologische Faktoren sind beispielsweise Arzneimittel mit teratogener Eigenschaft (z.B. Vitamin-A-Derivate) und mütterliche Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus). Für die folgenden Substanzen - und ionisierende Strahlung - ist eine embryotoxische Wirkung beim Menschen nachgewiesen: Alkohol, Androgene, Carbamazepin, Cumarinderivate, Jod (in Überdosierung), Kokain, polychlorierte Biphenyle, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Retinoide, Thalidomid, Valproinsäure und Zytostatika (Shepard, 2001) (siehe Kapitel 1.5). In circa 60% sind die Ursachen der konnatalen Defekte bis heute nicht bekannt, vermutlich aber überwiegend multifaktoriell-genetisch bedingt (Kalter und Warkany, 1983).

Die Prävalenzen großer Fehlbildungen sind in Tabelle 1.1 für ein aktiv arbeitendes Register Geburtenregister Mainzer Modell (Queißer-Luft et al., 2001) und ein passives Erfassungssystem EUROCAT; European Registration of Congenital Anomalies and

Twins, (Eurocat Report 8, 2002) vergleichend dargestellt. Das Geburtenregister Mainzer Modell wird gefördert durch das Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Familie und Frauen des Landes Rheinland-Pfalz und den Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Beide Register sind populationsbezogen und verwenden identische Fehlbildungsdefinitionen.

Tabelle 1.1 Prävalenzen großer Fehlbildungen bezogen auf Organkategorien

Vergleich zwischen dem Mainzer Register und EUROCAT
-diagnosebezogene Verteilung; pro 10.000-

Organkategorie / 10.000 Geburten	Mainz* 1990 – 2001	EUROCAT** 1980 – 1999
Muskel- und Skelettsystem	237	62
Kardiovaskuläres System	147	54
Internes Urogenitalsystem	108	30
Zentral-Nerven-System	68	26
Gastrointestinaltrakt	55	26
Chromosomen	51	29
Externes Urogenitalsystem	46	13
Gesichtsspalten	39	15
Auge	10	5
Ohr	9	6

*Mainz, populationsbezogenes Studienkollektiv: 1990 – 2001; 40.083 Kinder
2.560 (6,4%) Kinder mit großen Fehlbildungen; **EUROCAT (2002; Report 8; 3.934.582 Kinder
davon 51.856 mit gr. Fehlbildungen = 2,17%; inkl. Mainzer Daten), Mehrfachnennung möglich
(Ein Kind kann mehrere Fehlbildungen haben)

Die deutlichen Häufigkeitsunterschiede liegen vor allem an den unterschiedlichen Erfassungsmethoden selbst (aktiv / passiv) und sind im Mainzer Erfassungssystem zusätzlich in der Einbeziehung der Befunde des sonographischen Routine-Screenings begründet. Beide Surveillance Systeme zeigen, dass Fehlbildungen des Muskel- und Skelettsystems, des internen Urogenitalsystems und des kardiovaskulären Systems für mehr als 60% aller großen Fehlbildungen verantwortlich sind.

Weiterhin arbeiten in Deutschland noch die Fehlbildungserfassung in Magdeburg (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt) und das Geburtenregister in Greifswald (SNiP), welches laut Studienantrag eine zusätzliche Validierungsmöglichkeit für die Daten dieser Studie bietet. Die Anzahl der Kinder, die jährlich in Deutschland mit großen Fehlbildungen geboren werden, liegt somit hochgerechnet bei etwa 30-40.000 (unter der Annahme von etwa 650.000 Geburten/Jahr).

1.3. Erfassung von Fehlbildungen

Die wichtigsten Ziele und Aufgaben von Fehlbildungserfassungssystemen sind die Ermittlung von Häufigkeiten (z.B. Prävalenzen, Trends), die Ermittlung analytischer epidemiologischer Daten (z.B. Risikofaktoren für Fehlbildungen), die Erfassung und Überprüfung von Präventionsmaßnahmen (z.B. perikonzeptionelle Folsäureeinnahme) sowie die Bereitstellung von Daten zur Qualitätskontrolle (z.B. Sensitivität der pränatalen Ultraschalluntersuchungen).

Wesentliche Voraussetzung für die Ermittlung valider Prävalenzen und Trends ist die Einbeziehung von Lebend- und Totgeborenen, von induzierten Aborten sowie die kontinuierliche und komplette Registrierung aller Fehlbildungsarten. Fehlbildungen werden bei Totgeborenen und Aborten vermehrt diagnostiziert. Induzierte Aborte werden nach dem ersten Schwangerschaftsdrittel in nahezu allen Fällen wegen des Vorliegens großer Fehlbildungen durchgeführt. Ein Ausschluss dieses Kollektivs führt zur Unterschätzung der Fehlbildungsprävalenz (Selektionsbias). Nur durch eine kontinuierliche und vollständige Erfassung können bisher unbekannte Fehlbildungen und/oder zeitliche Prävalenzschwankungen erkannt werden.

Weitere Voraussetzungen für eine vollständige Fehlbildungserfassung sind exakte Definitionen der angeborenen Fehlbildungen, ein standardisiertes Untersuchungsverfahren (Merkmalsliste), qualifizierte Untersucher und eine populationsbezogene, prospektive Vorgehensweise.

Diese Ziele und Anforderungen lassen sich gut mit aktiven und nur bedingt mit passiven Erfassungssystemen erreichen (Lynberg and Edmonds, 1992; Queißer-Luft et. al. 2002). In optimal arbeitenden aktiven Erfassungssystemen werden alle Neugeborenen von speziell ausgebildeten Ärzten untersucht und gegebenenfalls vorhandene Fehlbildungen diagnostiziert, klassifiziert und verschlüsselt. In passiven Registern werden dagegen ausgewählte Fehlbildungen von unterschiedlichen Personen (Institutionen) mit unterschiedlicher Ausbildung und Motivation an ein Zentrum weitergeleitet. Die meldende Person hat meist die Untersuchung nicht durchgeführt und die Fehlbildung nicht selbst diagnostiziert, sondern die Diagnose den Akten entnommen. Ein standardisiertes, systematisches Untersuchungsschema existiert nicht.

Passive Fehlbildungserfassungssysteme können von ihrem methodischen Ansatz her nicht alle oben genannten Anforderungen erfüllen. Die deutlich höheren Prävalenzen aktiver Erfassungen begründen sich somit vor allem in der Standardisierung der Untersuchungen, den genauen Fehlbildungsdefinitionen und der Minimierung der Heterogenitätsprobleme. Insgesamt sind aktive Erfassungssysteme den passiven eindeutig überlegen und sollten daher bei der Durchführung wissenschaftlicher Forschungsvorhaben, die auf epidemiologischen Daten angeborener Fehlbildungen basieren, verwendet werden.

1.4. Fehlbildungen und ionisierende Strahlung

Der teratogene Effekt ionisierender Strahlung auf den Embryo und/oder Fetus ist vor allem abhängig von der Höhe der applizierten Strahlendosis und dem Schwangerschaftsstadium. Durch ionisierende Strahlen können folgende Effekte induziert werden: Intrauteriner Fruchttod, strukturelle Defekte (z.B. Malformationen), Wachstumsstörungen, geistige Retardierung, funktionelle Störungen, Fertilitätsstörungen und maligne Erkrankungen (Doll 1995; Hinz, 1987; Shepard, 2001; Yamazaki, 1966; de Santis, 2005). Die dargestellten Zusammenhänge sind für hohe Strahlendosen nachgewiesen und werden für niedrige Strahlendosen kontrovers diskutiert (Källén, 1995; Lie, 1992).

Der Reaktorunfall von Tschernobyl (1986) war Anlass, die Forschung auf diesem Gebiet zu vertiefen und Assoziationen zwischen Radioaktivität und Fehlbildungen erneut intensiv zu untersuchen. Aus geographischen und meteorologischen Gründen beschäftigten sich vor allem Autoren aus Norwegen, Schweden, Finnland, Deutschland, Ungarn, Kroatien, der Türkei sowie die zu EUROCAT zusammengeschlossenen Register (Eurocat Report 8, 2002) mit dieser Thematik. Nahezu alle Studien kamen zu der Schlussfolgerung, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Exposition durch Tschernobyl und einem Anstieg der Fehlbildungsprävalenz nicht nachzuweisen war.

1.5. Eigene Vorarbeiten

In der Studienregion Trier/Trier-Saarburg wurde von den Mitarbeitern des Mainzer Modells vom 1.7.2003 bis zum 30.11.2004 eine Fall-Kontroll-Studie als Machbarkeitsstudie zur Durchführung einer Untersuchung zu angeborenen Fehlbildungen in der Umgebung von Leistungsreaktoren durchgeführt. Die Datenerhebung in der Studienregion Trier und die vergleichende Auswertung mit den Mainzer Daten haben gezeigt, dass eine valide Fehlbildungserfassung und Erhebung anamnestischer Daten in einer definierten Studienregion, in der bisher keine Fehlbildungserfassung erfolgte, möglich ist. Es wurde gezeigt, dass eine epidemiologische Studie zur Erfassung von Fehlbildungen in der Umgebung kerntechnischer Anlagen durchgeführt werden kann und einer Kohortenstudie der Vorzug zu geben ist (BfS, Strahlenschutzforschung, 2007).

1.6. Zusätzlich erfasste Expositionen

Unkraut-/Insektenbekämpfungsmittel

Für ausgewählte Pestizide/Insektizide sind für hohe Dosen teratogene Effekte beschrieben, beziehungsweise werden mögliche Zusammenhänge diskutiert (Garcia, 2005; Garry, 2002; Nurminen, 2001; Loffredo, 2001; Schreinemachers, 2003; Sever, 1997). Bei der üblichen Verwendung dieser Substanzen kann jedoch nicht von derartig großen Mengen ausgegangen werden. Aufgrund der dargestellten Zusammenhänge wurde die Verwendung von Pestiziden/Insektiziden als mögliche zusätzliche Exposition von den Schwangeren erfragt.

Für die Studie als möglicherweise zusätzlich belastet gelten Mütter, die im 1. Trimenon der Schwangerschaft privat oder beruflich Pflanzenschutz- und/oder Insektenvernichtungsmittel verwendet haben.

1.7. Repräsentativität / Externe Validierung

Ein externer Vergleich war nicht gefordert, kann jedoch als eine Quelle zusätzlicher Sicherheit bei der Bewertung der Ergebnisse dienen (siehe Kapitel Methoden 3.9.2.4).

2. Fragestellungen

Die zu überprüfenden Null-Hypothesen sind laut Ausschreibungstext:

1. „Die Fehlbildungsprävalenz ist in der Nähe (10 km-Umkreis) von Leistungsreaktoren gegenüber weiter entfernten (>20 km) Regionen nicht erhöht.“ und
2. „Innerhalb der 10km-Zone um die Leistungsreaktoren liegt kein negativer Abstandstrend des Fehlbildungsrisikos vor.“

Die Alternativen lauten somit:

Zu 1 „In der Nähe von Leistungsreaktoren ist die Fehlbildungsprävalenz erhöht.“ und

Zu 2 „Es liegt ein negativer Abstandstrend vor.“

Da die Hypothesen einseitig formuliert wurden, wurden auch Tests einseitig zu einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

Dies wurde zu zwei konkreten Teilaufgaben präzisiert. Diese Hauptfragestellungen lauteten:

Hauptfragestellung 1:

Ist die Prävalenz angeborener Fehlbildungen innerhalb des 10km-Radius um die ausgewählten Leistungsreaktoren (Biblis und Philippsburg) höher als in der mindestens 20km entfernten definierten Vergleichsregion?

Unterfragestellung 1a:

Ist die Prävalenz für Fehlbildungen aus den drei zuvor ausgewählten häufigsten Organkategorien (Prävalenz $\geq 1\%$) Herz-Kreislauf-System, Muskel- und Skelett-System und internes Urogenitalsystem in der Studienregion höher als in der mindestens 20 km entfernten definierten Vergleichsregion? Rein deskriptiv werden auch die anderen, selteneren Organkategorien dargestellt.

Hauptfragestellung 2:

Liegt innerhalb der 10km-Umgebungsregionen der ausgewählten Leistungsreaktoren (Biblis und Philippsburg) ein negativer Abstandstrend vor (d.h. je näher der mütterliche

Wohnort, zu Beginn der Schwangerschaft, am Reaktor, desto höher ist das Risiko, dass ein Kind mit einer angeborenen Fehlbildung geboren wird)?

Nebenfragestellung:

Im Sinne einer Validierungsstudie wurden zusätzlich zur ausgewählten Vergleichsregion die ermittelten Daten mit denen des Geburtenregisters „Mainzer Modell (MaMo)“, entsprechend einer externen Validierung, verglichen. Unterstützt (bei gleicher Erhebungsweise) der Vergleich mit der Mainzer Kohorte eine Übertragbarkeit der Resultate? In gleicher Weise wurde ein Vergleich mit dem „Survey of the Neonates in Pommerania“, Greifswald (SNiP) angestrebt.

2.1. Ionisierende Strahlung in dieser Studie

Da in dieser Studie die Nähe des mütterlichen Wohnsitzes zum nächstgelegenen Leistungsreaktor zu Beginn der Schwangerschaft als Expositionsmaß dient, müssen andere Quellen potentieller pränataler Strahlenbelastungen erfragt werden, um mögliche Beeinflussungen der Fehlbildungshäufigkeit erfassen zu können.

Dies betrifft vor allem den Zeitraum der sensiblen Phase der Schwangerschaft, d.h. die Zeitspanne kurz vor der Konzeption bis zum Ende der 10. Schwangerschaftswoche innerhalb des ersten Trimenons. Für die Spermatogenese des Mannes und eventuelle Schäden während der selbigen ist lediglich der Zeitraum kurz vor Konzeption relevant (Chia, 2008).

Für die Studie als möglicherweise zusätzlich belastet gelten:

- Mütter, die während der sensiblen Phase der Schwangerschaft medizinischer Strahlenbelastung ausgesetzt waren.
- Mütter, die beruflich während der sensiblen Phase der Schwangerschaft einer Strahlenbelastung ausgesetzt waren und ein Dosimeter getragen haben.
- Väter, die kurz vor und zum Zeitpunkt der Konzeption beruflich einer Strahlenbelastung ausgesetzt waren und ein Dosimeter getragen haben.

3. Kollektiv und Methoden

3.1. Studiendesign

Die Studie wurde für die *Hauptfragestellung 1* als Kohortenstudie angelegt. In Studien- und Vergleichsregionen wurden populationsbezogen alle Neugeborenen zwischen dem 6.11.2006 und 29.2.2008 erfasst und durch speziell geschulte Studienpädiater untersucht (aktives Erfassungssystem). Vom 6.11.2006 bis 16.1.2007 wurde die Pilotphase durchgeführt und anschließend vom 17.1.2007 bis einschließlich 29.2.2008 die Feldphase.

Die Exposition „Wohnort innerhalb des 10km-Radius zum nächstgelegenen LEISTUNGSREAKTOR“ bezog sich auf den mütterlichen Wohnort zu Beginn der Schwangerschaft. Die Auswertung erfolgte mit und ohne Einbeziehung der potentiellen Confounder (siehe Kapitel 3.9.1).

Bei der *Hauptfragestellung 2* handelt es sich um ein eingebettetes Querschnittsdesign. Als Einflussvariable wurde der genaue Abstand des mütterlichen Hauptwohnsitzes zu Beginn der Schwangerschaft zum jeweils nächstgelegenen Leistungsreaktor verwendet. Dann wurde eine Funktion des Abstands in einem log linearen Regressionsmodell modelliert, wobei der Fehlbildungsstatus (Ja/Nein) des einzelnen Kindes die abhängige Variable darstellt.

In der *Nebenfragestellung* wurden die beiden Kohorten des MaMo und SNiP vergleichend dargestellt.

3.2. Definitionen

Studienareal (SA)	Wohnorte mit Postleitzahlen, die ganz oder teilweise im 10km-Radius um die Leistungsreaktoren liegen.
Studienregion (SR)	Innerhalb des 10km-Radius um die Leistungsreaktoren Biblis und Philippsburg.
Vergleichsregion (VR)	Alle PLZ-Bereiche in den Landkreisen Kaiserslautern und Süd-Westpfalz sowie die kreisfreien Städte Kaiserslautern, Pirmasens und Zweibrücken. (>20km Abstand zu jedem LR)
Studienkohorte	SR und VR

Beobachtungseinheit	ist ein Kind (Lebendgeborenes, Totgeborenes (≥ 20 . SSW und Geburtsgewicht $>500g$) oder induzierter Abort aufgrund der ehemaligen embryopathischen Indikation. Ein Kind kann mehrere Fehlbildungen haben. Bei z.B. einer Zwillings-Schwangerschaft werden zwei Kinder geboren, die beide getrennt im Datensatz erfasst werden, die mütterlichen Faktoren werden dabei für jedes Kind einbezogen.
Studienpopulation	Alle in der Studienkohorte erfassten Beobachtungseinheiten.
Studienzeitraum	Geburt/Abort zwischen Pilotphase: 11. November 2006 – 15. Januar 2007 Feldphase: 16. Januar 2007 – 29. Februar 2008
Endpunkt	Große angeborene Fehlbildung(-en), bei denen eine strahleninduzierte Beeinflussung prinzipiell möglich ist; (Anhang 1, Liste der großen Fehlbildungen). Die Auswahl und Definitionen der Fehlbildungen entsprechen dem Katalog des europäischen Fehlbildungsregisters EUROCAT (2002) siehe www.eurocat.ulster.ac.uk . Die Kategorisierung der Fehlbildungen wurde nach Einzeldurchsicht, verblindet in Bezug auf die Region, am 22.5.2008 durch ein Expertengremium abschließend bestätigt.

Exposition	<p>Hauptfragestellung 1</p> <p>Mütterlicher Wohnsitz zu Beginn der Schwangerschaft in der Studienregion (10km-Radius) oder der Vergleichsregion.</p> <p>Hauptfragestellung 2</p> <p>Abstand des mütterlichen Wohnsitzes zu Beginn der Schwangerschaft zum jeweilig nächstgelegenen Leistungsreaktor innerhalb der Studienregion.</p>
Potentielle Confounder	<p>Aus der Literatur und eigenen Vorarbeiten bekannte Faktoren, die das Auftreten von großen Fehlbildungen beeinflussen können (siehe Kapitel 3.9.1.). Zusätzlich explorativ zuvor festgelegte Müllverbrennungsanlagen/ Mülldeponien.</p>

3.3. Studienregion und Vergleichsregion

Insgesamt waren 2008 in Deutschland 17 Leistungsreaktoren (LR) an 12 Standorten (Quelle: http://www.bfs.de/de/kerntechnik/Kerntechnische_Anlagen_in_Deutschland) am Netz. Jährlich werden schätzungsweise 11.500 Kinder geboren, deren Mütter im Zehn-Kilometer-Umkreis von Leistungsreaktoren wohnen (Geburtenzahlen der statistischen Landesämter). Aus den zurzeit der Planung der Studie in Deutschland aktiven Leistungsreaktoren wurden unter den Gesichtspunkten des Zeitpunkts einer endgültigen Abschaltung, der Anzahl der Geburten und der logistischen Machbarkeit zwei Leistungsreaktoren ausgewählt: Biblis und Philippsburg. Zusätzlich musste die regionale Infrastruktur die Durchführbarkeit einer vollständigen Fehlbildungserfassung gewährleisten.

Die Studienregion wurden vorab so ausgewählt, dass im 10km-Umkreis der Leistungsreaktoren im Studienareal mit etwa 2.800 Neugeborenen im Studienzeitraum zu rechnen war.

Kriterien für die Auswahl der Studienregion (SR) um die Leistungsreaktoren Biblis und Philippsburg als Teil des Studienareals:

- Erreichen der notwendigen Geburtenzahl (Kapitel 3.3.1. Powerabschätzung)
- Optimale Bedingungen für die Kooperation mit den gynäkologischen / pädiatrischen Kliniken (z.B. relativ kurze Wege zwischen den verschiedenen Kliniken/Instituten) und räumliche Nähe zur Mainzer Studienzentrale
- Räumliche Nähe von Studienregion und Vergleichsregion
- Unabhängigkeit von Reaktor-Typ (Siedewasser, etc.) und der Reaktor-Leistung
- Keine geplante Einstellung des Reaktorbetriebs während des Studienzeitraums

In der ausgewählten Region um die Leistungsreaktoren Biblis und Philippsburg (SR) war im Zehn-Kilometer-Radius mit einer Geburtenzahl von etwa 2.400 Kindern jährlich zu rechnen (Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2002; Berechnung bei Studienantrag). Diese Kinder kamen etwa zu 90% in 10 Geburtskliniken zur Welt und wurden - falls nötig - in 4 Kinderkliniken weiter betreut, deren Einzugsgebiete die Studienregion beinhalten. In diesen Kliniken war im Studienzeitraum mit einer Gesamtanzahl von ungefähr 10.000 Geburten zu rechnen. Die Karte und Beschreibung der Studienregion befindet sich im Anhang 2.

Als Vergleichsregion (VR) wurden zusammenhängende Landkreise und Städte gewählt, die sich außerhalb der Umgebung kerntechnischer Anlagen (mütterlicher Wohnort mehr als 20 km von einem Leistungsreaktor entfernt) und möglichst nah an der SR (<100km) befanden und in denen bisher keine standardisierte Fehlbildungserfassung durchgeführt worden war (äquivalent zur Studienregion). Diesen Vorgaben entsprechend wurden ausgewählt:

- die Landkreise: Kaiserslautern und Südwestpfalz
- die Städte: Kaiserlautern, Pirmasens und Zweibrücken

Die in Rheinland-Pfalz gelegene Vergleichsregion enthielt eine größere kreisfreie Stadt (Kaiserslautern, ca. ein Drittel der Bevölkerung), ländliche Regionen sowie eine ähnliche Infrastruktur wie die Studienregion und war somit vergleichbar. In der Region befanden sich fünf Geburtskliniken und drei Kinderkliniken mit insgesamt circa 2.800 Geburten pro Jahr. Eine Karte der Vergleichsregion ist im Anhang 3 abgebildet.

3.3.1. Powerberechnungen

Unter Annahme, dass die Prävalenz großer Fehlbildungen im Vergleichsgebiet mit der im Geburtenregister Mainzer Modell übereinstimmt (5%), ergab sich aus den gegebenen Geburtenzahlen (Studienareal N=2.500; Kontrollregion N=3.300) die folgende Power:

Zum einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 kann mit einer Wahrscheinlichkeit von über 90% die Nullhypothese ($RR = 1$) zur Hauptfragestellung¹ abgelehnt werden, wenn das tatsächliche RR über 1,4 liegt, entsprechend einer Fehlbildungsprävalenz in der Vergleichsregion von 5% und in der Studienregion von mindestens 7%. Bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 kann die Nullhypothese ($RR = 1$) mit 80% Wahrscheinlichkeit abgelehnt werden, wenn das tatsächliche RR über 1,32 liegt.

Das Studiendesign erlaubt eine vergleichende Auswertung der verschiedenen Regionen bis zur Ebene der spezifischen Organkategorien, die ungefähr bei einer erwarteten Fehlbildungsprävalenz von 1% liegen (Muskel- und Skelettsystem, kardiovaskuläres System und internes Urogenitalsystem). Diesbezüglich (H1a) kann bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 mit einer Wahrscheinlichkeit von über 90% die Nullhypothese ($RR = 1$) abgelehnt werden, wenn das tatsächliche RR über 1,95 liegt.

3.4. Einschlusskriterien

Alle Lebendgeborenen, Totgeborenen (Tod nach der 20. SSW; Geburtsgewicht >500g) und induzierten Aborte (aufgrund der ehemaligen embryopathischen Indikation) wurden in die Studie einbezogen, wenn die Gemeinde des mütterlichen Wohnsitzes zu Beginn der Schwangerschaft aufgrund der Postleitzahl (eingetragen im Mutterpass) in den ausgewählten Postleitzahlenbezirken lag. Zur Beantwortung des Zusatzfragebogens mit den Fragen zur medizinischen und beruflichen Strahlenexposition, zum Pestizid-/Insektizid-Gebrauch und zur genauen Adressangabe zu Beginn der Schwangerschaft, sollte zumindest ein Elternteil ausreichend deutsch gesprochen haben und die Einwilligungserklärung musste zur Erfassung der Zusatzangaben vorliegen.

3.5. Durchführung und Datenerhebung

Von 12/2005 bis 3/2006 wurden alle Geburtenzahlen, Wege und Entfernungsabstände der zu erfassenden Regionen nachgeprüft und nach neusten Erkenntnissen (aktuelle Zahlen der Statistischen Landesämter, Abgleich der Zahlen vor Ort in allen Studiengebieten) angepasst. Der Fragebogen und die Informationsmaterialien wurden vervollständigt, das Studientelefon eingerichtet und die Website mit Informationen zur Studie aufgebaut (www.mainzermode.de), wobei die KuK-Studie nicht zentraler Inhalt der Website sein sollte. Die drei Basiskliniken der Studienpädiater wurden festgelegt. Von 4/2006 bis 10/2006 wurden alle technischen Geräte (Notebooks, Ultraschallgeräte und Fahrzeugleasing) erworben, getestet und für die Studie vorbereitet.

3.5.1. Einwerben der teilnehmenden Kliniken und Institutionen

Alle 31 in Frage kommenden Kliniken wurden vom Studienkoordinator kontaktiert und die Anzahl der zu erwartenden Geburten persönlich in den Geburtenbüchern nachgeschlagen oder - wenn es verwaltungstechnisch möglich war – dort erfragt und für das Studienareal und die Vergleichsregion zusammengestellt. In persönlichen Gesprächen mit den Klinikleitern und Oberärzten, Pflegedienstleitungen, Hebammen und Verwaltungsdirektoren wurde die aktive Teilnahme der 15 permanent einbezogenen Kliniken sichergestellt. Zusätzlich wurden die relevanten pathologischen Institute und Pränatalzentren der Region einbezogen. Über die jeweiligen Kooperationszentren erhielten die niedergelassenen Gynäkologen, Pädiater und Hebammen auf postalischem Weg Informationen über Sinn und Ziele sowie die Durchführung dieser Studie. Sie wurden in diesem Zusammenhang auch um ihre Zusammenarbeit gebeten.

3.5.2. Studienpädiater

Für die Studie wurden in den Regionen um Biblis und Philippsburg zwei und in der Vergleichsregion Kaiserslautern zwei Pädiater für die Datenerfassung und Dokumentation eingestellt. Diese „Studienpädiater“ wurden in den jeweils größten und nächstgelegenen Kliniken (für den Leistungsreaktor Biblis im Städtischen Klinikum Worms; für den Leistungsreaktor Philippsburg in der evangelischen Diakonissenanstalt Speyer; für die Vergleichsregion im Westpfalzkrankenhaus Kaiserslautern) der zu erfassenden Regionen über Werkverträge angestellt. Voraussetzungen für die Einstellung als Studienpädiater waren: Neonatologische Berufserfahrung auf Facharztniveau, Kenntnis der lokalen Gegebenheiten und Besitz des Führerscheins der Klasse B. Die zusätzliche Qualifikation für eine adäquate Erhebungsarbeit wurde in spezifischen Schulungen durch die Studienleitung und -koordination vermittelt.

Die Studienpädiater wurden in Mainz vor der Pilotphase intensiv in der Durchführung des standardisierten Untersuchungsablaufs ausgebildet und in die Kodierung und den gesamten Arbeitsablauf eingewiesen. Am 6. November 2006 fand die erste Schulung statt, so dass mit der Pilotphase am 11. November 2006 begonnen werden konnte. Mehrfach wurden Treffen zur Datenübergabe, Nachschulung und Lösung logistischer Probleme abgehalten.

3.5.3. Fragebogenerstellung

Der bestehende und im Geburtenregister „Mainzer Modell“ routinemäßig verwendete Fragebogen wurde überarbeitet/gekürzt, den Fragestellungen der Studie angepasst und um mögliche Risikofaktoren (Pestizide, Insektizide, medizinische Strahlenbelastung, berufliche Strahlenexposition) sowie Angaben zum Schulabschluss (genauere Abschätzung des sozio-ökonomischen Status) erweitert (Anhang 4 Papierversion des Fragebogens).

3.5.4. Computer Assistierte Datenerfassung (CADE)

Zur Erleichterung und Standardisierung der Erhebung wurde eine Computer Assistierte Daten Erfassung (CADE) entwickelt und auf die Pädiater-Notebooks passwortgesichert

aufgespielt. Jedem Studienpädiater wurde ein solches Notebook ausgehändigt. So war es möglich, eine zeitnahe und valide Datenerfassung zu gewährleisten. Der Inhalt, die Voreinstellungen und die Plausibilitätsprüfungen wurden von der Studienleitung festgelegt und durch die Firma MSPEC GmbH Mainz umgesetzt.

3.5.5. Rekrutierung der Kohorte

Nahezu alle Schwangeren (ausgenommen Notfälle, die zur Entbindung führten) nahmen bei der Auswahl der Geburtsklinik an den dort regelmäßig stattfindenden Informations-Abenden zur Geburtsplanung ca. zwei bis fünf Monate vor der Geburt teil. Bei diesem Anlass erfolgte auch der erste Kontakt mit dem Kinderarzt (Studienpädiater), der in dieser Region die Untersuchungen und Datenerfassung durchführt. Er/Sie konnte an diesen Abenden die Studie und auch sich selbst vorstellen, Fragen beantworten und eine für diese Zielgruppe speziell entwickelte Informationsbroschüre verteilen. Dieses Procedere konnte erst nach der Pilotphase in allen Kliniken etabliert werden.

Vier bis acht Wochen vor dem errechneten Geburtstermin stellten sich die werdenden Eltern bei den Hebammen der Geburtsklinik vor, um sich für die Geburt anzumelden. Zu diesem Zeitpunkt identifizierte die betreuende Hebamme anhand der vorliegenden Postleitzahlen-Liste die einzubeziehenden Schwangerschaften. Der genaue mütterliche Wohnort (inkl. Straße und Hausnummer) während der sensiblen Phase der Schwangerschaft (1. Trimenon) wurde erfasst, wobei der im Mutterpass zu Beginn der Schwangerschaft angegebene Wohnort herangezogen wurde. Zu diesem Zeitpunkt, oder spätestens beim vorgeburtlichen Aufnahmegespräch, wurden in dem standardisierten Aufnahmegespräch Risikofaktoren und potentielle Confounder erhoben (Kapitel 3.9.1.) und mit der Einwilligung der Schwangeren die studienspezifischen Fragen in die vorbereiteten Formblätter eingetragen.

Anamnestiche Fragen wurden nur in Ausnahmefällen nach der Geburt gestellt. Nach der Geburt eines Kindes aus der Studien-/Vergleichsregion wurde der zuständige Studienpädiater von den Mitarbeitern der Geburtskliniken (Hebamme, Kinderkrankenschwester, Sekretärin) informiert.

Während des Aufenthaltes in der Geburtsklinik erfolgte die standardisierte klinische und sonografische Untersuchung des Kindes durch den Studienpädiater, die vom Ausmaß her der üblichen Vorsorgeuntersuchung (U2) des Neugeborenen entsprach, aber einem speziell ausgearbeiteten und standardisierten Schema folgte. Die schriftliche Einwilligung der Eltern/Mutter für die Verwendung der zusätzlich erhobenen Daten wurde eingeholt. Wurden auffällige, pathologische Befunde erhoben, war der Studienpädiater für die Abklärung dieser Befunde und die Planung weiterführender Schritte verantwortlich (z.B. Echokardiographie bei einem pathologischen Herzgeräusch; Chromosomenanalyse bei klinischem Verdacht auf eine Chromosomenstörung).

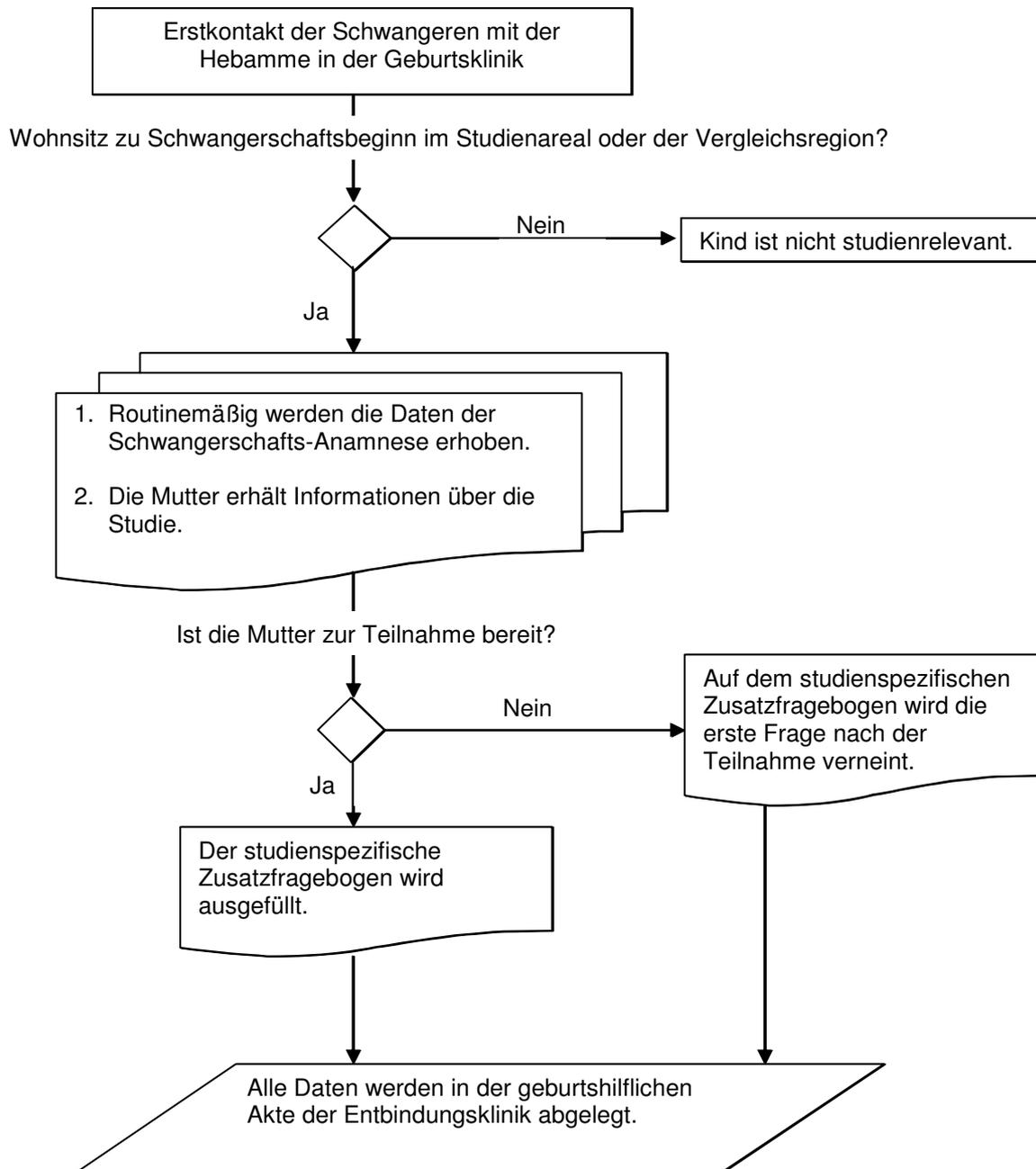
Falls mit der Einwilligung eine Email- und/oder eine Post-Adresse angegeben wurde, ist die Möglichkeit der späteren Teilnahme an einer Langzeit Follow-up Studie gegeben. Lehnen die Eltern/Mutter es ab, die Fragen des Zusatzfragebogens zu beantworten, dann wurden diese nicht gestellt. Die relevanten allgemeinen Routinedaten des Klinikaufenthaltes (Anamnese, klinische Untersuchung) wurden für alle Kinder aus den Klinikdaten übernommen.

Die Besonderheit dieser Studie lag in der Erfassung des Fehlbildungsstatus der gesamten populationsbezogenen Kohorte. Die Angaben zu den Zusatzfragen lagen für eine Teilmenge vor. Die Zuordnung zur Studien- oder Vergleichsregion war für alle Geburten verfügbar. Der Abstand zum nächstgelegenen Leistungsreaktor innerhalb der Studienregion lag in Form der Adresse (gesonderte, geschützte Datenbank) für alle Geburten der Studienregion vor. Der gesamte Studienablauf wird im folgenden Flussdiagramm dargestellt (Abbildung 3.1).

Gemäß dem Studienprotokoll war zunächst eine Übererfassung der Geburten in der Studienregion nicht zu vermeiden. Es handelte sich hierbei um die Kinder für die PLZ-genaue relevante mütterliche Wohnsitze zu Beginn der Schwangerschaft ermittelt wurden, die jedoch nach erfolgter Geokodierung am Ende der Feldphase aus dem Analysedatensatz gestrichen werden mussten, da sie weiter als 10 km vom nächstgelegenen Leistungsreaktor entfernt waren.

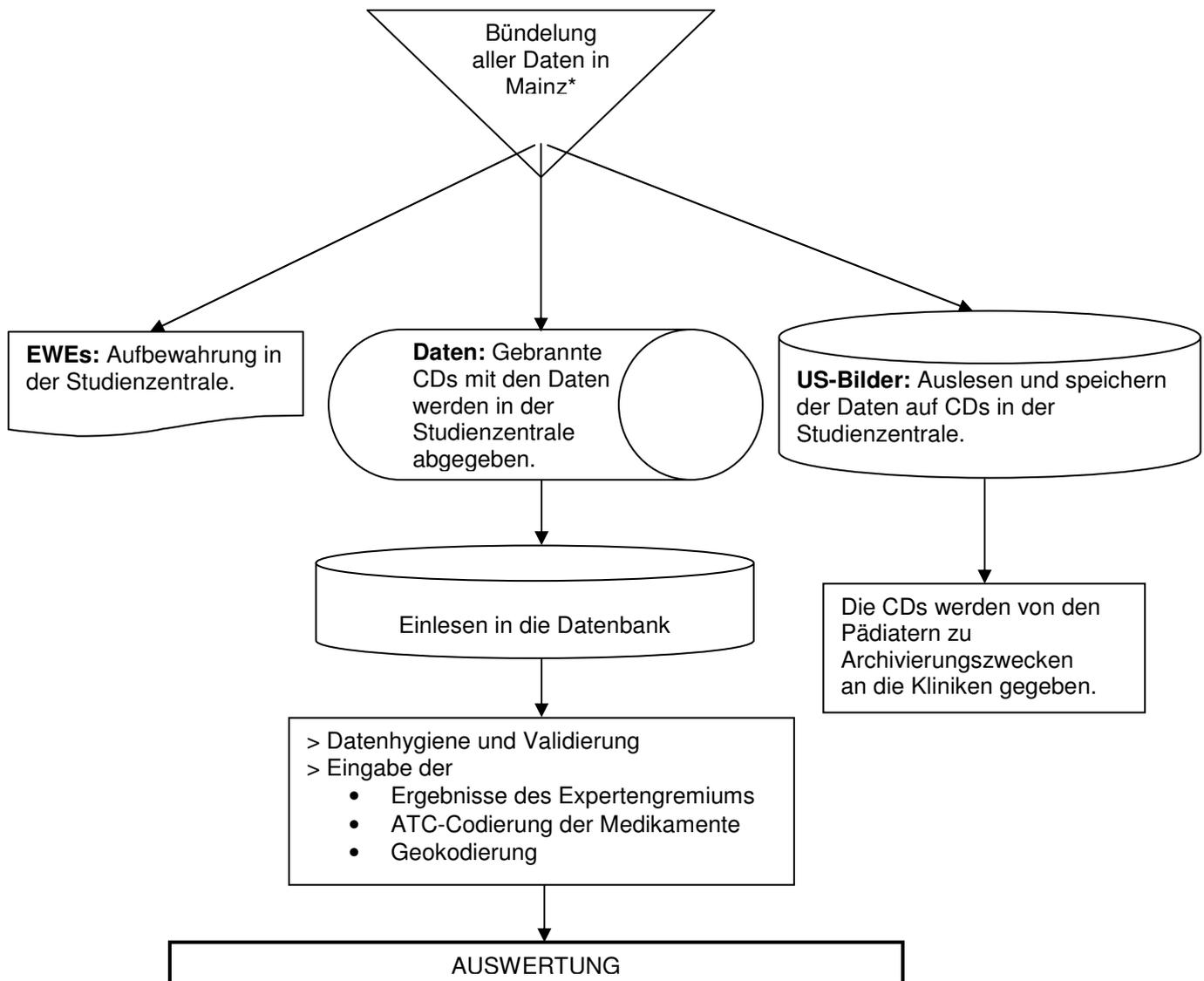
Ablaufdiagramm (Regelfall)

VOR DER GEBURT



Fortsetzung Ablaufdiagramm

STUDIENZENTRALE



* Studienzentrale

EWE: Einwilligungerklärung
US: Sonographisches Nierenscreening (Ultraschall)
ATC: Acute Toxic Class

Abbildung 3.1 Schema Datenerhebung

3.5.5.1. Nacherfassung fehlender relevanter Geburten

Die für die Ausnahmefälle durchgeführte Nacherfassung (z.B. Identifikation von Kindern mit Fehlbildungen durch unterschiedliche Quellen) wurde zur Vollzähligkeit in allen Regionen durchgeführt. Bei der Studienplanung waren zunächst nur die Kliniken mit regelmäßigen Besuchen eingeschlossen worden, die aufgrund der Vorjahre eine Geburtenzahl von >70 Kindern/Jahr aus dem Studiengebiet erwarten ließen. Bei den übrigen 15 Kliniken wurden die relevanten Daten retrospektiv erhoben.

3.5.5.2 Pränatale Diagnosen, Schwangerschaftsabbrüche und Totgeborene

Insgesamt handelte es sich dabei um eine geringe Anzahl an Kindern, jedoch hatte ein großer Teil (Ind. Aborte und Totgeborene) eine Fehlbildung, was dieses aufwendige Vorgehen rechtfertigt. Bei diesen Kindern wurde zumeist nur ein Mindestdatensatz (Geburtsdatum, Adresse, Gestationsalter, Fehlbildung Ja/Nein, Art der Fehlbildung) durch den Studienkoordinator oder Studienpädiater erhoben. Aufgrund der emotional angespannten Situation dieser Eltern wurde auf jegliche zusätzliche Befragungen verzichtet. Für das Studiengebiet und den Studienzeitraum war mit ungefähr 20-30 derartigen Schwangerschaftsabbrüchen (nach pränataler Diagnose einer Fehlbildung) zu rechnen. Zur Identifizierung dieser Aborte wurden zusätzlich zu den generell einbezogenen Kliniken die Pathologischen Institute der Region und der näheren Umgebung (Speyer, Heidelberg, Darmstadt, Mannheim, Mainz) eingeschlossen. Ebenso wurden alle Pränatalzentren (Ultraschallklassifikation der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin: Degum II/III) aus dem Einzugsgebiet der Studienregion (Darmstadt, Heidelberg, Mannheim, Ludwigshafen) einbezogen. Bei Totgeborenen und induzierten Aborten wurden anstelle der klinischen Befunde die Befunde aus der Pathologie herangezogen. Bei den induzierten Aborten, bei denen keine Obduktion durchgeführt wurde, wurden die pränatal von den Gynäkologen erhobenen Daten verwendet. Die Kinder, die aus der Geburtsklinik in eine Kinderklinik verlegt wurden, wurden vom Studienpädiater in der Kinderklinik zur Erfassung der Diagnosen aufgesucht und die entsprechenden Daten erhoben. Bei Verlegungen in Kliniken außerhalb der Studienregionen wurden die Informationen aus den entsprechenden Arztbriefen übernommen. Ein Mindestdatensatz (Geburtsdatum oder Diagnosedatum, Fehlbildung ja/nein und welche Fehlbildung, Gestationsalter und mütterlicher Wohnsitz) war Voraussetzung, um in die Analyse einzugehen.

3.5.6. Hausgeburten

Hausgeburten sind derzeit in Deutschland eher die Ausnahme (<1%). Für das Geburtenregister Mainzer Modell (Region Rheinhessen, ca. 400.000 Einwohner) ist von ca. 5-10 Hausgeburten jährlich in Mainz und der Region Rheinhessen auszugehen. Diese Zahl ist jedoch nicht repräsentativ, da es große regionale Unterschiede gibt. Hochgerechnete Sollwerte wurden vom Bund deutscher Hebammen und dem Bund freiberuflicher Hebammen bereitgestellt. Es war nach diesen Angaben im Studienzeitraum mit ca. 25 Hausgeburten in allen relevanten Regionen zu rechnen. Nach diesen Angaben war, da es sich um ein selektioniertes Kollektiv (keine vorab bekannten Risiken) handelt, bei den Hausgeburten mit einer Fehlbildungsprävalenz von unter 0,3% zu rechnen (Quelle: Außerklinische Geburtshilfe in Deutschland - Qualitätsbericht 2004/5; Gesellschaft für Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe e.V. (QUAG): <http://www.quag.de>. Stand Juni 2008).

3.5.7. Datenschutz und Ethik

Die Voten der Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Mainz und des Landes Rheinland-Pfalz sowie der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz wurden in der Planungsphase eingeholt und alle geforderten kleinen Änderungen umgesetzt. Im Januar 2008 wurde eine Veränderung im logistischen Prozedere durchgeführt und hierzu eine zusätzliche Einschätzung der Datenschutzbeauftragten eingeholt.

Der Datensatz mit den personenbezogenen Daten (nur Adressen nach gegebener Einwilligung, die Namen liegen pseudonymisiert vor) wird gesondert verschlüsselt aufbewahrt. Der Zugang zu diesen Daten ist nur für die Studienzentrale mithilfe eines Passwortes möglich. Nach erfolgter Geokodierung wurden nur die Abstandsangaben in den Analysedatensatz übernommen. Die weitere Verwendung und Auswertung der Daten erfolgte anonym unter voller Wahrung der datenschutzrechtlichen Vorschriften und der ärztlichen Schweigepflicht.

3.5.8. Vergleich mit anderen deutschen Geburtenregistern

In der Planungsphase wurde jeweils ein Vergleichsdatensatz (populationsbezogen für 2004/2005) in Mainz und Greifswald nach den Vorgaben der Studienleitung aus den dortigen Registern erstellt und zur Vergleichbarkeit mit den neuen Studienregionen angepasst. Unterschiede in der Bevölkerungsstruktur wurden dokumentiert.

Die studienspezifischen Fragen wurden sowohl in Mainz als auch in Greifswald für den Studienzeitraum in die Routine-Anamnese integriert. Vorab wurde der neue Fragebogen getestet und an die jeweiligen regionalen Besonderheiten angepasst und dann im Studienzeitraum mit erfragt. Hierbei wurden wesentliche Angaben für vorhandene Unterschiede in den beobachteten Fehlbildungsprävalenzen der beiden Registerregionen ermittelt. Ziel war, für Strukturungleichheiten zwischen den Registerregionen und den Leistungsreaktor-Regionen falls nötig zumindest partiell zu adjustieren. Dieses Vorgehen könnte einen Vergleich aller Daten aus den überwachten Regionen zur Qualitätssicherung und Abschätzung der Repräsentativität möglich machen.

3.6. Datenmanagement und Geokodierung

Die von den Hebammen/Pädiatern erhobenen Daten wurden möglichst direkt vor Ort von den Studienpädiatern in das CADE eingegeben. In regelmäßigen Abständen (anfangs monatlich, dann ca. alle 3 Monate) wurden die Daten an die zentrale Datenverwaltung in Mainz persönlich weitergeleitet.

Für die Mütter aus dem Studienareal wurde die Wohnadresse bei Geburt und - falls abweichend - zu Beginn der Schwangerschaft ermittelt und geokodiert. In der Vergleichsregion wurde keine Geokodierung durchgeführt. Unter Geokodierung wird die Überführung einer Adresse in eine Koordinate eines Koordinatensystems verstanden. Ausgewählt wurde das Gauß-Krüger-Koordinaten-System. Dieses wird in Deutschland üblicherweise verwendet und bietet gegenüber der Verwendung von Längen- und Breitengraden Vorteile bei der Abstandsberechnung. Die winkeltreue (konforme) Gauß-Krüger-Projektion unterteilt die Erde in 3° breite „Meridianstreifen“, die wiederum von einem „Mittelmeridian“ geteilt werden, der senkrecht auf dem Äquator steht. Die nicht zu

vermeidende kartographische Verzerrung nimmt vom Mittelmeridian (hier gibt es keine Verzerrung) zu den Rändern eines Meridianstreifens hin zu. Dennoch beträgt sie in einer Entfernung von 100km zum Mittelmeridian auf einer Strecke von 1km lediglich 12 cm (Kahmen, 1986).

Die siebenstelligen Gauß-Krüger-Koordinaten bestehen aus einem Rechtswert und einem Hochwert. Der Rechtswert ist der senkrechte Abstand zum Mittelmeridian eines Meridianstreifens in Metern. Um negative Angaben zu vermeiden, geht man von der Basiszahl 500.000 aus. Liegt ein Punkt westlich des Mittelmeridians wird der Abstand von der Basiszahl subtrahiert, befindet sich der Punkt östlich, wird die Entfernung addiert. Um die siebenstellige Darstellung zu erreichen, wird diesem Wert die Kennziffer des Meridianstreifens vorangestellt. So befindet sich der Punkt mit dem Rechtswert 3.525.789 im dritten Meridianstreifen 25.789 m östlich des Mittelmeridians. Der Hochwert gibt den senkrechten Abstand zum Äquator in Metern an (Hake und Grünreich, 1994; Wilhelmy, 1996).

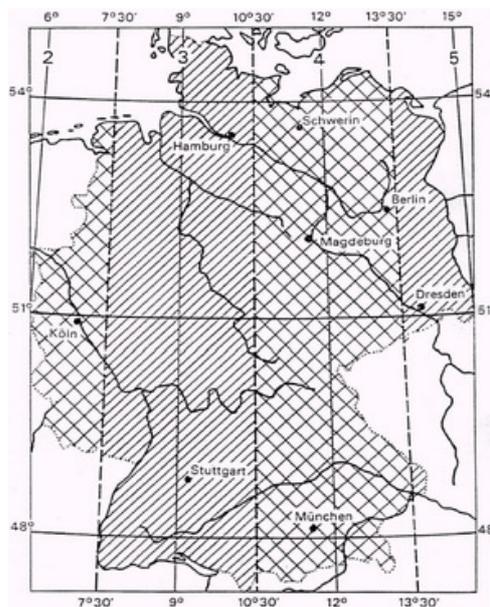


Abbildung 3.2 Meridianstreifenübersicht Deutschland

Quelle: <http://www.xenia-rendtel.de/Studium/Examen/Bilder/brd.png> (Stand: 23.08.2005)

Geokodierung der Reaktorstandorte

Die Gauß-Krüger-Koordinaten der Leistungsreaktoren Biblis und Philippsburg wurden aus der „Epidemiologischen Studie zu Kinderkrebs und Fehlbildungen in der Umgebung von Kernkraftwerken“ (KiKK-Studie, Teil1) übernommen. Hier wurde die Lage des Leistungsreaktors durch die Projektion des Abluftkamins auf den Erdboden definiert. Im

Falle von Biblis wurde der älteste Abluftkamin zur Geokodierung herangezogen (Spix et al., 2008).

Die Geokodierung mit Gauß-Krüger-Koordinaten wurde anhand der „Deutschen Grundkarte 1:50.000“ (DGK5) vorgenommen. Damit lässt sich eine Genauigkeit von $\pm 10\text{m}$ erreichen. Die Koordinaten der Geokodierung der Abluftkamine der Leistungsreaktoren sind Tabelle 3.1. zu entnehmen.

Tabelle 3.1 Gauß-Krüger-Koordinaten der Leistungsreaktoren Biblis und Philippsburg

Name des Leistungsreaktor	Hochwert	Rechtswert
Biblis	5.508.210	3.457.730
Philippsburg	5.457.250	3.459.040

Geokodierung der Wohnadressen

Alle Adressen aus dem Studienareal wurden geokodiert. Es wurden für den Regionsvergleich nur die Geburten in der Studienregion und der Vergleichsregion eingeschlossen. Für die Hauptfragestellung 2 wurde in der Studienregion ein individuelles Abstandsmaß bestimmt. Für den Analysedatensatz wurde die Adresse zu Beginn der Schwangerschaft verwendet. Im Analysedatensatz befindet sich nur dieses Abstandsmaß, die genaue Adresse und die Geokoordinaten der mütterlichen Wohnung sind in einem zweiten Datensatz gesondert abgelegt.

Die Adressdaten wurden im Mai 2008 zur Geokodierung an die Firma Infas GEOdaten GmbH gesendet. Infas GEOdaten lieferte Geokoordinaten grundsätzlich in sieben Kategorien, die nach Qualität der Koordinaten abgestuft waren. Die höchste Qualitätsstufe bildeten katastergenaue Geokoordinaten innerhalb des Hausumrings (Qualität 1), die nur von Infas GEOdaten geliefert werden konnten. Bei den Qualitätsstufen 10 und 15 handelte es sich hausgenaue Informationen, die auf Interpolation beruhten. Qualitätsstufen 20 und 25 basierten auf interpolierten Daten des Straßenabschnittsschwer- bzw. -mittelpunktes. Qualitätsstufen 30 und 50 basierten auf der Mittelpunktberechnung von Wohnquartieren bzw. Postleitzahlenbereichen.

Diese sieben Kategorien haben wir in drei Qualitätsstufen zusammengefasst (Tabelle 3.2.).

Tabelle 3.2 Qualitätseinstufung der von Infas GEOdaten und Post Direkt GmbH bereitgestellten Geokoordinaten der mütterlichen Wohnadressen

Index	Beschreibung	Qualität der Koordinate
1	Katasterkoordinate innerhalb des Hausumrings	A
10	Interpolierte Koordinate hausgenau	A
15	Mittlere Hausnummer vom Straßenabschnitt hausgenau	B
20	Interpolierte Koordinate Straßenabschnittsschwerpunkt	B
25	Interpolierte Koordinate Straßenabschnittsmittelpunkt	B
30	Interpolierte Koordinate wohnquartiergenau	C
50	Postleitzahlenbereichsmittelpunkt	C

Falls keine Koordinaten von Infas GEOdaten zur Verfügung gestellt werden konnten, wurde auf das Angebot „Adress Factory“ der Post Direkt GmbH zurückgegriffen. Dieses Produkt ermöglichte die Ermittlung von maximal interpolierten hausgenauen Koordinaten. Dies entsprach der Qualität 10 bei Infas GEOdaten. Es wurden auch Adressen, die von Infas GEOdaten in den Qualitätsstufen 20 bis 50 geliefert wurden, an Post Direkt geschickt, um eventuell dort eine höhere Qualität der Geodaten erhalten zu können. Das Vorgehen bei der Ermittlung möglichst hochwertiger Qualitätsstufen der Geokoordinaten ist schematisch in Abbildung 3.3 dargestellt.

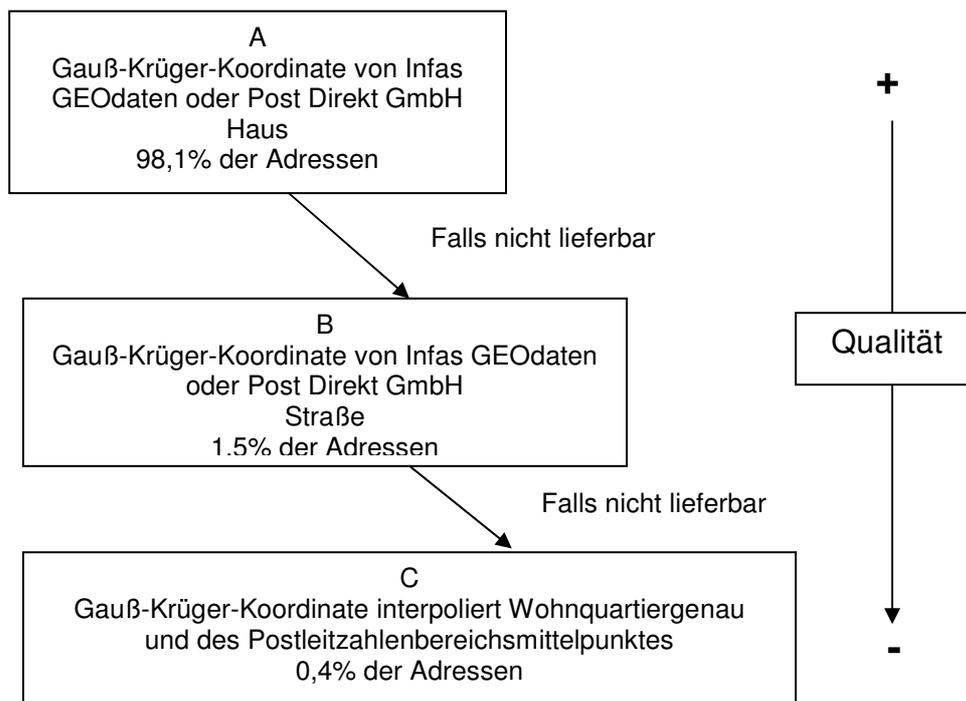


Abbildung 3.3 Qualitätsstufen der Geokoordinaten des mütterlichen Wohnsitzes

In Folge von Straßenumbenennungen können Probleme auftreten, die durch die Geokodierung nicht erkannt werden. Eine solche Umbenennung kann in zwei Ergebnisse münden:

1. Die Adresse wird falsch geokodiert, da Straße und Hausnummer zwar noch im selben Ort existieren, aber nicht mehr an der gleichen Stelle; dies kann grundsätzlich nicht bemerkt werden. Die Wahrscheinlichkeit eines solchen Fehlers dürfte jedoch sehr gering sein.
2. Da die Adresse nicht geokodiert werden konnte, wurde auf den Postleitzahlen-Bereichs-Mittelpunkt zurückgegriffen.

Geokodierung der Müllverbrennungsanlagen und Mülldeponien

Zusätzlich zu den Standorten der Leistungsreaktoren und dem mütterlichen Wohnsitz wurden auch die Standorte von sechs Müllverbrennungsanlagen (MVA) und Mülldeponien (MD) geokodiert. Die entsprechenden Daten wurden von Infas GEOdaten geliefert. Fünf Adressen konnten in Form einer Katasterkoordinate innerhalb des Hausumrings von Infas GEOdaten geliefert werden; lediglich die Adresse einer MVA lag als interpolierte Koordinate vor. Somit liegen auch für die MVA/MD Geodaten auf hohem Qualitätsniveau vor (siehe auch Anhang 5).

3.6.1. Datenkorrekturen

Alle von den Mitarbeitern der Studienzentrale durchgeführten Nachforschungen und Änderungen zu Fehlbildungen, Zahlendrehern, Adressangaben, etc. wurden ausführlich dokumentiert und sind bei Bedarf im Studienprotokoll einzusehen.

3.7. Expositionsmaß und Regressionsmethode

Zur Bewertung der Fragen H1 und H2 wird ein Modell des Typs

$$RR(x) = e^{\beta x} \quad (1)$$

geschätzt, wobei für H1: SR $x = 1$ und VR $x = 0$.

H2: $x = 1/\text{Abstand}$

Eingesetzt wird.

Im UNSCEAR-Report 2000 (S. 25, 34) wird als geschätzte durchschnittliche Beziehung

$$x = r^{-1,42} \quad (2)$$

vorgeschlagen (x ist eine lineare Funktion der Strahlendosis und wird im Folgenden als Abstandmaß bezeichnet, r = Entfernung des mütterlichen Wohnsitzes zum Beginn der Schwangerschaft vom nächstgelegenen Leistungsreaktor in km). Dies gilt für Nuklearanlagen mit Abluftkaminen mit einer Höhe von ca. 30-100 m, gemittelt über längere Zeiträume bei „durchschnittlichen“ Wetterverhältnissen und Abständen in einer Größenordnung bis zu ca. 50 km.

Aus der vorgegebenen Hauptfragestellung 2 (siehe Kapitel 2) ergaben sich zwei grundsätzliche Anforderungen an die Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung:

1. Die Dosis/Exposition geht als stetige Größe ein („Abstandstrend“)
2. Die Dosis-Wirkungsbeziehung von Interesse ist monoton fallend, d.h. wenn eine Abhängigkeit des Risikos von der Dosis besteht, dann steigt das Risiko mit steigender Dosis („negativer Abstandstrend“)

Bei der Modellierung der Abstandsabhängigkeit legt man aus strahlenbiologischen Überlegungen in der Epidemiologie ein Modell vom Typ

$$\text{Relatives Risiko}(x) = 1 + \beta x \quad (3)$$

zugrunde (Linear No Threshold), wobei x die kumulierte Strahlendosis ist. Der Regressionskoeffizient β soll geschätzt werden. Da eine direkte Schätzung von β auf eine Parameterschätzung in einem nichtlinearen Modell hinausläuft, das Instabilität beim Schätzen aufweist, wird eine andere Möglichkeit der Modellformulierung bevorzugt. Für kleine Werte $\beta x \ll 1$ ist eine Näherung über ein Modell des Typs

$$\log(\text{Relatives Risiko}(x)) = \log(1 + \beta x) \approx \beta x \quad (4)$$

möglich. Da die Näherung (4) nur für sehr kleine Werte von βx geeignet ist, aber auch höhere Risiken in Betracht gezogen werden, muss die Anpassung verbessert werden. Höhere Relative Risiken sind unter den hier gemachten Vorgaben (Monotone Abstandsbeziehung) nur bei geringerem Abstand möglich. Dieser Bereich wird von dem Modell $RR(x) = \exp(\beta x)$ (4) im Vergleich zu $RR(x) = 1 + \beta x$ (3) überschätzt. Die Wirkung großer Abstände wird tendenziell unterschätzt. Eine bessere Anpassung ergibt sich durch die Veränderung des Exponenten.

$$RR(x) = 1 + \beta r^{-1.42} \approx \exp(\beta r^{-1}) \quad (5)$$

Somit wird in das bedingte logistische Regressionsmodell das Abstandsmaß folgendermaßen implementiert:

$$\log(RR(r)) = \beta r^{-1} \quad (6)$$

Der Linearteil dieses generalisierten linearen Modells ist linear in $x=1/r$.

Im generalisierten linearen Regressionsmodell (link=log, error=poisson) wird mittels des Newton-Raphson-Algorithmus (Näherungsverfahren) ein asymptotisch normalverteilter Maximum-Likelihood-Schätzer für β geschätzt. Ein solches Modell wird für beide Hauptfragestellungen analog gerechnet. Die Hypothese lautet für beide Hauptfragestellungen $H_0: \beta \leq 0$ gegen $H_1: \beta > 0$. Es wird einseitig zum 5%-Niveau getestet (Wald-Test). Ist β statistisch signifikant größer 0, so liegt ein Effekt des 10km-Umkreises um die ausgewählten Leistungsreaktoren (Biblis und Phillipsburg) bzw. ein negativer Abstandstrend des Fehlbildungsrisikos vor und die jeweilige Nullhypothese wird verworfen.

3.8. Kategorisierung der Fehlbildungen

Die Zielvariable war die Diagnose von mindestens einer großen Fehlbildung (Fehlbildungskatalog, siehe Anhang 1) bei einem Kind während des Aufenthaltes in der Geburtsklinik oder die pränatale Diagnose bzw. der Befund aus einem der pathologischen Institute. Der Umgang mit den Fehlbildungseinteilungen und Kategorisierungen für die Analyse wird in den folgenden Abschnitten I) bis III) dargestellt.

I) Einteilung in Dysplasien, Malformationen, Deformationen und Disruptionen

Mehrfachnennungen für einzelne Entwicklungsdefekte innerhalb dieses Schemas sind nicht möglich. Werden beispielsweise bei einem Individuum eine Dysplasie oder Disruption und eine Malformation diagnostiziert, dann geht in die Analyse die Dysplasie bzw. die Disruption und nicht die Malformation ein. Falls bei einem Individuum eine Deformation in Verbindung mit einer weiteren Fehlbildungskategorie auftritt, erfolgt für dieses Individuum keine Einteilung in die Kategorie Deformationen. Den Deformationen (mechanisch bedingte Anomalien) kommt eine Sonderrolle zu, da ein kausaler Zusammenhang zur Nähe eines Leistungsreaktors überaus unwahrscheinlich ist (Spranger J, 1982). Es wurde deshalb, wie in der Planungsphase festgelegt, eine Sensitivitätsanalyse ohne die Deformationen durchgeführt.

II) Einteilung in Einzelfehlbildungen, Kombinationsfehlbildungen, Multiple Fehlbildungen, nicht-chromosomale Syndrome und chromosomale Syndrome

Mehrfachnennungen sind nicht möglich. Kombinationsfehlbildungen und Multiple Fehlbildungen treten nicht in Verbindung mit nicht-chromosomalen Syndromen oder chromosomalen Aberrationen auf.

III) Einteilung in die Organkategorien:

- Muskel- und Skelettsystem
- Kardiovaskuläres System
- Internes Urogenitalsystem,
- Zentrales Nervensystem (beinhaltet Neuralrohrdefekte)
- Gastrointestinaltrakt
- Chromosomen
- Externes Urogenitalsystem
- Gesichtsspalten
- Auge
- Ohr

Mehrfachnennungen sind möglich, da bei einem Kind mehrere Fehlbildungen verschiedener Organkategorien vorhanden sein können. Diese Aufteilung gilt als Qualitätsmerkmal für Geburtenregister (die Standardkategorien werden aufgeführt).

Alle oben genannten Einteilungen und Eingruppierungen wurden nach der Überprüfung der einzelnen Fälle durch das Expertengremium bestätigt.

3.9. Deskriptive Parameter

3.9.1. Erhobene Größen und potentielle Confounder

Ursächliche Risikofaktoren sind anamnestische Faktoren, für die Kausalzusammenhänge bei der Entstehung angeborener Fehlbildungen nachgewiesen sind (z.B. Konsanguinität, mütterlicher Diabetes Mellitus, teratogene Substanzen). Konjunktionale Risikofaktoren sind Faktoren, für die keine ursächlichen Zusammenhänge nachgewiesen sind, die aber mit Fehlbildungen assoziiert sind (z.B. Hydramnion, Frühgeburtlichkeit).

Tabelle 3.3 Mögliche Confounder für angeborene Fehlbildungen dem Mutterpass und der gynäkologischen Akte entnommen

Variable	Ausprägung	Definition / Begründung
Alkoholabusus der Mutter	Ja/Nein	Alkoholmissbrauch in der Schwangerschaft bei physischer Abhängigkeit der Mutter
Drogenabusus der Mutter	Ja/Nein	Drogeneinnahme in der Schwangerschaft, Drogenart deskriptiv
Diabetes mellitus der Mutter	Ja/Nein	Vor Schwangerschaft gestellte Diagnose eines Diabetes mellitus Typ1, bzw. IDDM (Insulin dependent diabetes mellitus)
Konsanguinität	Ja/Nein	Blutsverwandte Eltern bis zum 2. Verwandtschaftsgrad zwischen Mutter und Vater des Kindes, zur Einordnung möglicher erbbedingter / genetischer Erkrankungen
Fehlbildungen in der Familie	Ja/Nein	Bei Eltern und/oder Geschwistern des Kindes Zur Einordnung möglicher erbbedingter / genetischer Erkrankungen in der Familie als Ursache für die kindliche Fehlbildung

Für alle in der Tabelle 3.3. aufgeführten Parameter wurden kausale Zusammenhänge zu angeborenen Fehlbildungen beschrieben (Elliott et al., 2008; Prenatal exposure to alcohol, 2000; Shepard, 2001; Correa et al., 2008; Queißer-Luft, 2002).

Die Messung des sozio-ökonomischen Status (SES) diene in dieser Studie dazu, die Vergleichbarkeit der Studienregion und Vergleichsregion neben den kindlichen, schwangerschaftsspezifischen und gesundheitlichen Variablen der Eltern darzustellen. Ein Ungleichgewicht wäre ein Hinweis auf eine eventuell nicht uneingeschränkte Vergleichbarkeit.

Im Allgemeinen werden zur Messung des SES drei Variablen verwendet: *Einkommen* zur Erfassung der materiellen bzw. wirtschaftlichen Lage, *schulische* und *berufliche Ausbildung* zur Messung individueller Präferenzen gesundheitlicher Orientierungen und Verhaltensweisen und der *Beruf* zur Messung der Wirkungen des sozialen Umfeldes (Winkler et al., 1999; Jöckel et al., 1998). Im Sinne einer Statusmessung wird der Beruf im Allgemeinen durch die *berufliche Position* oder Angaben zur *beruflichen Tätigkeit* erhoben. Zur Messung des Bildungsstatus wird in aller Regel eine aggregierte Variable aus einer Kombination formaler schulischer und beruflicher Bildungsabschlüsse erzeugt (Wolf, 1998). Der SES kann sowohl auf der Ebene individueller Angaben als auch auf

Haushaltsebene gemessen werden (Krieger et al., 1997). In der vorliegenden Studie wurde der SES als sozio-ökonomischer Kontext des elterlichen Haushalts gemessen.

Tabelle 3.4 Erhobene Variablen zum sozio-ökonomischen Status der Familie

Erfragte Variablen	Sowohl Mutter als auch Vater werden eingruppiert, die höhere oder bekannte Einschätzung bestimmt die Familie
<i>Ausgeübte Tätigkeit</i>	Ist als Frage in der Perinatalerhebung enthalten; Einteilung in sieben Kategorien. Es werden sowohl der Erwerbs- als auch der Berufsstatus von Mutter und Vater erfragt.
<i>Höchster Schulabschluss</i>	In den Fragenkatalog integrierte Frage, standardisiert nach Winkler J et al., 1999.
<i>Höchster Berufsabschluss</i>	In den Fragenkatalog integrierte Frage, standardisiert nach Winkler J et al., 1999.
<i>Freitext ausgeübter Beruf</i>	In den Fragenkatalog integrierte Frage zur Ergänzung der ausgeübten Tätigkeit.

Die Einzelangaben zur ausgeübten Tätigkeit für Mutter und Vater wurden auf Haushaltsebene aggregiert, d.h. der höchste Wert der ausgeübten beruflichen Tätigkeit von Mutter und/oder Vater wurde als beruflicher Status des elterlichen Haushalts herangezogen. Nicht eingetragene Angaben zur ausgeübten Tätigkeit wurden anhand des Freitextes im Feld Berufsbezeichnung nach gleichen Kriterien durch die Studienzentrale umgesetzt, um die Vollständigkeit der Angaben zu erhöhen.

Bei den Angaben zur beruflichen Tätigkeit gab es neben der Kategorie „fehlende Angabe“ zur beruflichen Tätigkeit der Mutter und des Vaters noch die Kategorie „Sonstige“, bei der keine Angaben zur beruflichen Tätigkeit im Freitext gemacht wurden. Wurde das Feld „Sonstige“ ohne konkrete Bezeichnung des Berufs genannt, wurden diese Fälle bei der Berechnung des SES zu „keine Angabe“ hinzugezählt. Diese Leerstellen wurden in einem zweiten Schritt durch Angaben zur schulischen und beruflichen Bildung des Vaters bzw. der Mutter ergänzt, um die Anzahl fehlender Angaben möglichst gering zu halten.

Die Bestimmung des Bildungsstatus des elterlichen Haushaltes erfolgte analog zum beruflichen Status aus dem jeweils höchsten Wert der schulischen und beruflichen Bildung der zu einem Haushalt gehörenden Elternteile. Falls nur Angaben zu einem Elternteil vorlagen, wurden diese Angaben zur Bestimmung des Bildungsstatus des

Haushalts verwendet. Die Kategorien der schulischen Bildung umfassten auch Angaben zu Bildungsabschlüssen der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR). Hier waren die Abschlüsse einer Polytechnischen Oberschule (POS) nach dem 8. bzw. 10. Schuljahr sowie der Erweiterten Oberschule (EOS) nach dem 12. Schuljahr zu unterscheiden. Auf der Basis der allgemein üblichen Schuljahre bis zur Erlangung eines Abschlusses ließen sich diese Schulabschlüsse in das westdeutsche Schema integrieren (Jöckel 1998).

Tabelle 3.5 Kategorien des sozioökonomischen Status (SES) des elterlichen Haushaltes nach beruflicher Tätigkeit (beruflicher Status) und schulischer und beruflicher Bildung (Bildungsstatus)

Berufliche Tätigkeit		Bildungsstatus		SES
		Schulisch	Beruflich	
Hausfrau/-mann in Ausbildung Sozialhilfeempfänger un-/angelernte Arbeiter	oder	Kein Schulabschluss Volksschule/Grundschule, Hauptschule, POS 8. Kl.	oder Kein beruflicher Abschluss noch in beruflicher Ausbildung	niedrig
Facharbeiter, ausführende Angestellte höchstqualifizierter Facharbeiter, Selbst. kl./mittlere Betriebe	oder	Mittlere Reife / weiterführende Schule o. Abitur, POS 10. Kl.	oder Fach-/Meister-/Technikerschule, Berufs-/Fachakademiker	mittel
Höhere/leitende Beamte und Angestellte	oder	Abitur, Hochschulreife, EOS	oder Fachhochschulabschluss, Hochschulabschluss	hoch

Wie aus den Tabellen 3.4 und 3.5 deutlich wird, ergab sich eine Dreiteilung des SES in Form einer ordinalen Skala von „niedrig“ bis „hoch“. Eine ähnliche Zusammenfassung von Einzelvariablen des SES in drei sozioökonomische Statusgruppen wurde zu deskriptiven Analysen auch im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys durchgeführt (Winkler et al., 1999). Es wurden zur Berechnung des SES sowohl haushaltsbezogene Angaben zur beruflichen Tätigkeit als auch der zusammengefasste Bildungsstatus aus schulischer und beruflicher Bildung des elterlichen Haushalts berücksichtigt. Eine Kombination dieser Variablen erhöht die Vollständigkeit und Qualität der Angaben zum SES. Aggregierte mehrdimensionale Variablen des SES bieten zudem Vorteile bei der Confounderkontrolle (Jöckel et al. 1998; Winkler et al. 1999).

Weitere potentielle Confounder, bekannte Risikofaktoren für kindliche Fehlbildungen werden in Tabelle 3.6 aufgeführt.

Tabelle 3.6 Potentielle Confounder/Risikofaktoren für Fehlbildungen im Geburtenregister Mainzer Modell

Variable	Ausprägung	Definition / Begründung
Mütterliche Medikation während der sensiblen Phase	Ja/Nein	Die einzelnen Medikamente werden aufgeschlüsselt und der angegebene Einnahmezeitraum erfasst. Als Confounder kommen Antiepileptika und β -Rezeptorenblocker in der Asthmatherapie in Frage (Eadie 2008; Adab 2006).
Invasive Sterilitätsbehandlung (ICSI oder IVF)	jeweils Ja/Nein	Die beiden häufigsten invasiven Sterilitätsbehandlungen (ICSI/IVF) in Deutschland werden erfasst und dargestellt, wobei ICSI als mögliche Ursache für Fehlbildungen diskutiert wird (Hansen et al., 2005).

ICSI: IntraCytoplasmatische Spermieninjektion
 IVF: *In vitro* Fertilisation

Für die definierten Parameter und genannten Medikamente (Tabelle 3.6) besteht Konsens über mögliche teratogene Effekte. Als sensible Phase (Organogenese) wird die Zeitspanne vom 14. bis 72. Tag post conceptionem angegeben. Falls diese Medikamente in diesem Zeitraum von der Mutter eingenommen wurden, gilt diese als exponiert (Schaefer et al., 2006).

Studienspezifische Zusatzfragen an die Mutter

Im Zusatzfragebogen, auf dem auch die Adresse für die Geokodierung (Abstandsberechnung) vermerkt ist, wurde nach weiteren studienspezifischen Expositionen (potentiellen Confoundern) gefragt. Die Fragen und der Umgang mit möglichen Antworten sind in Tabelle 3.7 dargestellt.

Tabelle 3.7 Für die Studie zusätzlich erfragte mögliche Confounder

Variable	Definition / Begründung
Medizinische Strahlenbelastung der Mutter in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft	<p>Falls Röntgenstrahlung während der Frühschwangerschaft (z.B. Zahnarzt) zur medizinischen Diagnostik eingesetzt wurde, wird Ja angekreuzt. Durch zusätzliche Fragen (Welcher Monat? Welches Organ? Wie häufig?) kann die mögliche Exposition präzisiert werden.</p> <p><i>Als Strahlenbelastung werden alle Untersuchungen mit Röntgenstrahlen angesehen, egal in welchem der ersten drei Schwangerschaftsmonate die Diagnostik durchgeführt wurde.</i></p>
Berufliche Strahlenexposition der Mutter in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft	<p>Falls die Mutter in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft irgendeiner Art von Röntgenstrahlung am Arbeitsplatz ausgesetzt war, wird Ja angekreuzt.</p> <p>Falls ein Dosimeter getragen wurde, wird von einer möglichen Strahlenexposition ausgegangen. Daten über die Auswertung der Dosimeter liegen nicht vor. Art, Dosis und genauer Zeitpunkt der Einwirkung wurden nicht erhoben.</p> <p><i>Potentiell exponiert sind in dieser Studie die Mütter, die während der Frühschwangerschaft ein Dosimeter getragen haben.</i></p>
Berufliche Strahlenexposition des Vaters zum Schwangerschaftsbeginn	<p>Falls der Vater zum Zeitpunkt der Konzeption irgendeiner Art von Röntgenstrahlung am Arbeitsplatz ausgesetzt war, wird Ja angekreuzt.</p> <p>Falls ein Dosimeter getragen wurde, wird von einer möglichen Strahlenexposition ausgegangen. Daten über die Auswertung der Dosimeter liegen nicht vor. Art, Dosis und genauer Zeitpunkt der Einwirkung wurden nicht erhoben.</p> <p><i>Potentiell exponiert sind in dieser Studie Väter, die ein Dosimeter zu Beginn der Schwangerschaft getragen haben.</i></p>
Anwendung von Pestiziden/Insektiziden in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft	<p>Für die Verwendung von irgendeiner Art chemischer Insekten-/Pflanzenschutzmittel (beruflich oder privat) soll abgeschätzt werden, ob es regionale Unterschiede (z.B. Weinbau) gibt. Falls diese in einem Zusammenhang mit der Fehlbildungsrate stehen, wird das Modell entsprechend adjustiert.</p> <p><i>Alle Mütter, die irgendwelche Insekten- und Pflanzenschutzmittel im ersten Trimenon der Schwangerschaft (unabhängig von der Frequenz) verwendet haben, werden als exponiert betrachtet.</i></p>

Ausgewählte beschreibende Parameter

Diese Daten wurden zumeist dem Mutterpass entnommen und werden entweder bei der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen oder im Verlauf der Schwangerschaft dokumentiert. Die dargestellten Variablen wurden zwischen der exponierten Studienregion und der Vergleichsregion deskriptiv betrachtet (Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8 Darstellung der Variablen, Einheiten und Kategorien, die für den Regionsvergleich herangezogen werden

Variable	Einheit	Kategorien	Angabe
KIND			
Länge bei Geburt	mm		Mittelwert, Min./Max.
Gewicht bei Geburt	g		Mittelwert, Min./Max.
Kopfumfang bei Geburt	mm		Mittelwert, Min./Max.
Gestationsalter bei Geburt	Wochen	Frühgeborenes (<37.SSW) Ja / Nein	Mittelwert, Min./Max., n, %
Mehrlingsstatus	Anzahl	1 – 4	n, % Anteil Mehrlinge
Geschlecht		m / w	n, % Anteil männlich
SCHWANGERSCHAFT			
Parität		Primipara Ja / Nein	n, % Anteil der Primipara
Blutung		Ja / Nein	n, %
Polyhydramnion		Ja / Nein	n, %
Oligohydramnion		Ja / Nein	n, %
Gestationsdiabetes		Ja / Nein	n, %
Hormonelle Sterilitätstherapie		Ja / Nein	n, %
MUTTER			
Herkunftsland		Deutschland Ja / Nein	n, % Anteil nicht deutsch
Alter bei Geburt [°]	Jahre	≥35 Ja / Nein	Mittelwert, Min./Max., n, %
BMI bei Schwangerschaftsbeginn		BMI≥30 Ja / Nein	Mittelwert, Min./Max., n, %
Rauchen (Zigaretten)	Anzahl	Unterteilt in <10, ≥10 und Nein	n, %

* Primipara: keine vorhergehende Lebend- und/oder Totgeburt

° Einfluss nur auf chromosomale Aberrationen

BMI: Body Mass Index

Diese beschreibenden Parameter (eindeutig definiert und diagnostizierbar) dienen der Darstellung des Kollektivs anhand der bekannten biometrischen kindlichen Parameter (Geburtsgewicht, Länge bei Geburt, etc.), der Häufigkeit spezifischer

Schwangerschaftskomplikationen und mütterlicher Basisdaten, die per se kein besonderes Risiko für kindliche Fehlbildungen beinhalten. Die Repräsentativität der Erhebung konnte untersucht und Bevölkerungsunterschiede ermittelt bzw. ausgeschlossen werden.

Ebenso diente die Beschreibung des Kollektivs nach der Häufigkeit von Lebend- und Totgeborenen sowie Schwangerschaftsabbrüchen (aufgrund der ehemaligen embryopathischen Indikation) dem Nachweis einer validen Erfassung und somit auch dem Ausschluss einer Selektion.

Zusätzliche mögliche Risikofaktoren

Das Vorliegen weiterer Punktquellen (potentielle Exposition durch bekannte/unbekannte Teratogene) im Studien- oder Kontrollgebiet konnte in dieser Studie nur grob/explorativ berücksichtigt werden. Definierte Arten von Müllverbrennungsanlagen (MVA) und Mülldeponien (MD) wurden im Studiengebiet und der nahen Umgebung ermittelt, als zusätzliche mögliche Confounder bei der Geokodierung mitbetrachtet und in einer Nebenauswertung analysiert (Cresswell et al., 2003; Dolk and Vrijheid, 2003; Vrijheid et al., 2002).

Explorativ wurde versucht, die in den Regionen aktiven Müllverbrennungsanlagen und Mülldeponien zu berücksichtigen. Analog zur Hauptfragestellung 1 wurde ein Regionsvergleich unter Ausschluss der Mütter durchgeführt, die in der Vergleichsregion im 7km-Umkreis (PLZ-Mittelpunkt < 7km) einer MVA/MD lebten. In der Vergleichsregion wurden Müllverbrennungsanlagen in Kaiserlautern (mechanisch-biologische Anlage des Zweckverbands Abfallwirtschaft Kaiserlautern), Zweibrücken (Hausabfalldeponie der Entsorgungsbetriebe Zweibrücken) und Pirmasens berücksichtigt. Der Abstand in Kilometern zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD in der Vergleichsregion wurde mittels der postleitzahlgenauen Geokoordinaten von Kaiserslautern, Zweibrücken und Pirmasens berechnet.

Die Auswertung zur Hauptfragestellung 2 wurde für die Studienregion wiederholt, indem nach der Festlegung, welche individuellen Einflussfaktoren mögliche Confounder sind, der genaue Abstand zu den drei Müllverbrennungsanlagen in Biebesheim (Sonderabfallverbrennungsanlage der Hessischen Industriemüll GmbH) und Speyer (Spezialanlage der Haltermann Speyer GmbH; Hausabfalldeponie der Entsorgungsbetriebe Speyer) bestimmt wurde. Da unklar war, wie man die Entfernung

zu einer Müllverbrennungsanlage transformieren (umrechnen/kategorisieren) sollte, erfolgte dies a) einmal untransformiert (km-Angabe) und b) zusätzlich für alle drei in den Kategorien $\leq 7\text{km}$ gegen $>7\text{km}$ (angelehnt an die Betrachtung von Hauptfragestellung 1). Das entsprechende Regressionsmodell wurde einmal univariat (ohne bestehende Confounder) und einmal als multiples Modell (mit allen bestätigten Risikofaktoren) gerechnet. Die Wahl der 7km Grenze erfolgte nach der Empfehlung von Cresswell et al. (2003).

3.9.2. Qualitätskontrolle

3.9.2.1. Qualität und Vollständigkeit nach Quelle der erfassten Daten

Da die Daten von verschiedenen Personen erfasst wurden, war ein Unterschied in der Qualität und der Vollständigkeit trotz hoher Standardisierung nicht zu vermeiden. Die Abstufungen sind in Tabelle 3.9 dargestellt.

Tabelle 3.9 Erhebungsqualität der erfassten Datensätze in absteigender Reihenfolge

Qualitätsgrad	Datenquelle				Vorab geschätzter Anteil im Datensatz
	Hebamme	Studienpädiater	Kliniks-Pädiater, Gynäkologe	Ausschließlich Akten/Brief Pathologie	
1	E / A	U [°]			70 – 80 %
		E / A / U [°]			
		E / A	U		10 – 20 %
2			U	A	5 – 15 %
Sonderfälle				A / U	2 – 5 %

E Einwilligung und Zusatzfragen eingeholt (nicht obligat)

A Anamnese erhoben durch

U Untersuchung durch

° inklusive Nierenultraschall

Sonderfälle: Pathologie, Institute für pränatale Diagnostik, Nacherfassungen, externe Kliniken

Für die Darstellung in der Deskription (Kapitel 4.1.2.) wurden die ersten drei Möglichkeiten als Grad 1 eingestuft. Grad 1 bedeutete ein hohes Maß an Vollständigkeit und beinhaltete, dass der Studienpädiater aktiv an der Erfassung beteiligt war. Möglichkeit 4 beinhaltete ein rein passives Übernehmen von Daten durch den Studienpädiater, dies wurde als Grad 2 eingestuft.

3.9.2.2. Interne Validierung

Die Vollzähligkeit der Studien- und Vergleichsregion und Vollständigkeit des Datensatzes wurde anhand des Vergleichs der erhobenen deskriptiven Parameter im Sinne einer internen Validierung dargestellt. Biometrische Parameter der Kinder (Geburtslänge, Geburtsgewicht, etc.) und anamnestische mütterliche Faktoren (Diabetes mellitus, Durchschnittsalter, etc.) sollten in den Studienregionen nicht erheblich unterschiedlich sein. Derartige Unterschiede könnten auf Fehler in der Erhebung oder in der Analyse hinweisen.

Anzahl induzierter Aborte

Induzierte Aborte aufgrund der ehemaligen embryopathischen Indikation (als Folge einer pränatal - mittels Ultraschall, Amniocentese, Chorionzottenbiopsie, etc - diagnostizierten Fehlbildung bzw. Chromosomenaberration) werden nicht durch niedergelassene Gynäkologen in ihrer Praxis und auch nicht in allen Kliniken durchgeführt. Nach Zahlen des MaMo ist damit bei ca. 0,3-0,5% des Kollektivs zu rechnen. Die Häufigkeit sollte sich bei gleichen Grundvoraussetzungen zwischen den Regionen nicht deutlich unterscheiden.

Anzahl chromosomaler Aberrationen/Anomalien

Hier ist eine Prävalenz von ca. 0,3 - 0,5% zu erwarten, wobei mehr als die Hälfte der betroffenen Schwangerschaften abgebrochen werden oder in einer Totgeburt enden. Die häufigste chromosomale Aberration ist die Trisomie 21. Auch hier sollte sich die Prävalenz in den einzelnen Regionen, bei ähnlicher mütterlicher Altersstruktur gleichen.

Anzahl Mehrlinge

Die Anzahl der Mehrlingsgeburten in Deutschland war bis zur Etablierung der Reproduktionsmedizin konstant. Als Folge der Zunahme der invasiven Reproduktionstechniken ist eine deutlich erhöhte Mehrlingsrate zu verzeichnen. Spontan konzipierte Mehrlinge kommen weiterhin mit einer Frequenz von ca. 1% vor. Hinzu kommen noch ca. 1-2% Mehrlingskinder nach ART (Artificial Reproductive

Techniques). Insgesamt sollten zwischen den Regionen keine wesentlichen Unterschiede bestehen.

3.9.2.3. Geplante Sensitivitätsanalysen

- Analyse der Fehlbildungsprävalenz ohne die Kategorie der Deformationen, da von keinem kausalen Zusammenhang auszugehen ist.
- Alternative Funktionen des Abstands.
- Analyse unter Berücksichtigung der Müllverbrennungsanlagen/Mülldeponien.

3.9.2.4. Externe Validierung

In den beiden Geburtenregistern Mainzer Modell (MaMo, Rheinhessen) und Survey of the Neonates in Pommerania (SNiP, Ostvorpommern) wurden die studienspezifischen Fragen vor Beginn der Feldphase in das jeweilige bestehende Erfassungssystem implementiert. Die zeitgleich erhobenen Ergebnisse der jeweiligen Kohorten MaMo und SNiP werden dargestellt.

Mainzer Modell (MaMo)

Da die standardisierte Erhebungsmethode und Erfassung des MaMo die Grundlage für diese Studie darstellt, konnten alle Ergebnisse zu den im Folgenden gelisteten Parametern direkt verglichen werden:

- Bevölkerungsbezogene Prävalenzen angeborener Fehlbildungen
- Risikofaktoren, z.B. Altersverteilung der Mütter, mütterliche Morbidität, Schwangerschaftsverlauf und verhaltensbezogene Variablen
- Vergleich von ursächlichen und konjunkionalen Risikofaktoren sowie demographischer und sozio-ökonomischer Maßzahlen der jeweiligen Population
- Inanspruchnahme von Vorsorgemaßnahmen, z.B. Folsäureprophylaxe, pränatales Ultraschallscreening

Survey of the Neonates in Pommerania (SNiP)

Da sich innerhalb der SNiP Region bis 1995 ein großer Nuklearstandort (Lubmin) befand, bildet dieses unabhängige Vergleichskollektiv zusätzlich den möglichen Einfluss systematischer Änderungen in der Bevölkerungsstruktur auf die Fehlbildungsprävalenz

ab. Aufgrund der damaligen Abschaltung aller aktiven Kraftwerksblöcke ist ein direkter Einfluss radioaktiver Emissionen auf die Fehlbildungsprävalenz im Studienzeitraum (2007 bis 2008) ausgeschlossen.

3.9.2.5. Expertengremium zu Fehlbildungen

Für den 22. April 2008 wurde durch das BfS ein Expertengremium - bestehend aus vier renommierten internationalen und nationalen Genetikern/Fehlbildungsspezialisten (Frau Prof. Dr. A. Latos-Bielenska, Posen, Polen; Herr Prof. Dr. K. Sperling, Berlin, Deutschland; Herr Prof. Dr. J. Spranger, Greenwood/Mainz, USA/Deutschland und Herr Prof. Dr. S. Wirth, Wuppertal, Deutschland) – einberufen. Die Daten aller fehlgebildeten Kinder wurden einzeln mit allen bestehenden Informationen zu Fehlbildungen und weiteren bestehenden anamnestischen Risiken zur Evaluation vorgestellt. Hierbei war den Experten nicht ersichtlich, welcher Region der jeweilige Fall zuzuordnen war. Es wurden alle großen Fehlbildungen, die in der Studie diagnostiziert wurden, bewertet und den verschiedenen Kategorien (Kapitel 3.8.) zugeordnet. Mögliche Zusammenhänge zu ionisierenden Strahlen wurden diskutiert bzw. ausgeschlossen.

3.9.2.6. Umgang mit fehlenden Werten und der Rubrik „keine Angabe“

Fehlende Werte und „keine Angaben“ wurden so weit wie möglich in echte „fehlende Werte“ und in „keine Angabe“ des Befragten aufgeschlüsselt und in der Deskription dargestellt. Für die weitere Analyse wird in Kapitel 4. der Umgang mit jeder Variable einzeln im Ergebnisteil dargestellt und begründet.

3.10. Statistische Analyse

Die Analyse wurde mit PROC Genmod, SAS Version 9.13. durchgeführt. Dabei wurden eine Poisson-Verteilung und log-link angenommen. Aus dem geschätzten Regressionsparameter β ergibt sich bei dichotomen Einflussvariablen (wie z.B. Studiengebiet versus Vergleichsgebiet) das geschätzte Relative Risiko = $\exp(\beta)$. Dazu wurden der einseitige p-Wert und die untere einseitige 95%-Konfidenzgrenze für den Gebietsvergleich oder die Abstandparameter zu Hauptfragestellung 2 präsentiert. Für Confounder wurden der zweiseitige p-Wert und ein 95%-Konfidenzintervall angegeben.

3.10.1. Hauptfragestellung 1 (H1)

Vergleich von Studienregion und Vergleichsregion

Zum Vergleich der Fehlbildungshäufigkeit der beiden Regionen wurde zunächst ein RR mit unterer einseitiger 95%-Konfidenzgrenze errechnet. Die multiple Auswertung erfolgte unter Einbeziehung potenzieller Confounder in Form eines loglinearen Regressionmodells. Das endgültige Confoundermodell ergab sich aus einer „Backward“ Elimination mit dem Kriterium $p=0,1$.

3.10.2. Unterfragestellung 1a (H1a)

Die häufigsten Organkategorien

Die drei am häufigsten betroffenen Organkategorien (Muskel- und Skelettsystem, kardiovaskuläres System und internes Urogenitalsystem) wurden analog zu H1 ausgewertet. Die Confounder wurden wie in H1 berücksichtigt.

3.10.3. Hauptfragestellung 2 (H2)

Abstandsabhängigkeit innerhalb der Studienregion

Für Hauptfragestellung 2 wurden nur die Kinder innerhalb der Studienregion betrachtet, dabei wurde eine Funktion des Abstands zum nächstgelegenen Leistungsreaktor modelliert. In Anlehnung an die KiKK-Studie (Spix, 2008) wurde hierbei primär

1/Abstand verwendet. Als Sensitivitätsanalyse bot sich für den Abstand zum nächstgelegenen Leistungsreaktor eine explorative Analyse mit „Fractional Polynomials“ an (Royston et al., 1999), um die Abstandstransformationen zu überprüfen.

Die Confounder wurden in analoger Weise zur Hauptfragestellung 1 berücksichtigt. Dabei wurden die in der Modellierung von H1 beibehaltenen Confounder einbezogen. Die MVA/MD innerhalb der Studienregion wurden als zusätzliche Confounder berücksichtigt. Da bezüglich der MVA/MD keinerlei Annahmen über das zugrundeliegende Abstandsgesetz vorlagen, wurde der jeweilige Abstand direkt als potentieller Confounder in das Modell mit aufgenommen.

3.10.4. Nebenfragestellung (N)

Die zeitgleichen Kohorten des MaMo und SNIIP werden rein deskriptiv aufgeführt.

3.11. Grundsätze der Studiendurchführung

Bei der Durchführung der Studie wurden die Empfehlungen der „Good Epidemiological Practice“ (GEP; www.daepi.de) beachtet. Die „Checklisten“ des STROBE Protokolls für die einheitliche Verbesserung von Berichten und Publikationen von Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) wurden herangezogen (Quelle: Good Epidemiological Practice – IEA Guidelines for proper conduct of epidemiological research, Updated June 2004, <http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm>. Stand November 2005 und [Strobe web site] STROBE checklist, version 4 (Oct / Nov 2007); http://www.strobe-statement.org/PDF%20hochladen/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf. Stand November 2007).

4. Ergebnisse

In die Studienkohorte gingen während der Feldphase Daten zu insgesamt 6.038 Kindern/Feten ein.

4.1. Geokodierung der mütterlichen Wohnadressen (Studienregion)

Im Studienareal wurden insgesamt 3.456 Adressen mütterlicher Wohnsitze geokodiert (Kapitel 3.6.). Jedem neugeborenen Kind wurde eine mütterliche Wohnadresse zugeordnet, darunter 302 Adressen aus mütterlichen Wohnortswechseln zwischen Schwangerschaftsbeginn und Geburt. Von diesen 302 Müttern sind 196 innerhalb des Studiengebiets umgezogen und 106 von außerhalb in die Studienregion (SR) zugezogen und haben somit während der sensiblen Phase der Schwangerschaft nicht im 10km-Radius des Leistungsreaktors von Biblis bzw. Philippsburg gelebt.

Von diesen 3.154 erfassten eindeutig zugeordneten Kindern aus dem Studienareal gehörten 720 (22,8%) Kinder nicht in die Studienregion, da die Adresse zu Beginn der Schwangerschaft nicht im 10km-Radius zu einem der Leistungsreaktoren lag. Die Mehrererfassung dieser 720 Kinder war methodisch zur Gewährleistung des Populationsbezugs und des Abgleichs der Geburtenzahlen notwendig. (siehe Methoden Teil, Kapitel 3.5.5. letzter Absatz). Die Ausgangszahlen sind in Tabelle 4.1 und 4.2 aufgeschlüsselt und entsprechen den Erwartungswerten aus dem Studienantrag.

Tabelle 4.1 zeigt die Reduktion der 3.456 geokodierten Wohnadressen (10km-Radius, Wohnortswechsel) auf die 2.423 zur Analyse verwendeten Abstände in der SR.

Tabelle 4.1 Geokodierung und Wohnortwechsel zwischen Schwangerschaftsbeginn und Zeitpunkt der Geburt innerhalb des Studienareals

	n	n'	%
Geokodierte mütterliche Wohnadressen	3.456		
Adressänderungen	-302		9,6
Umzug innerhalb der Studienregion		196	6,2
Zugezogen ^o		106	3,4
Zu Schwangerschaftsbeginn innerhalb des Studienareals	3.154	100,0	
Adressen nicht innerhalb der SR*	-720	22,8	
Datensätze der Studienregion	2.434		

n` : Wohnortwechsel

^o Zugezogene gehören nicht zur SR, da zu Schwangerschaftsbeginn nicht <10km zum Leistungsreaktor, wurden aber in den Soll-Zahlen der statistischen Landesämter/Standesämter mitgezählt.

* 106 zugezogene und 614 Kinder, deren primäre Adresse zu Schwangerschaftsbeginn nicht in der SR lag

Die Anzahl der innerhalb umgezogenen und von außerhalb in die Studienregion zugezogenen Eltern/Mütter (9,6%) ließ im Umkehrschluss eine Abschätzung zu, wie viele der innerhalb des 10km-Radius wohnenden Familien zu Beginn der Schwangerschaft nicht erfasst werden konnten (ca. 3,4%). Es ist hier definitiv nicht von einer Selektion auszugehen. Die Qualität der Geokodierung unterscheidet sich für die Kinder mit und ohne Fehlbildungen nicht.

Tabelle 4.2 Qualitätsstufen/Anzahl der Geokoordinaten der Adressen (Kinder) in der Studienregion (10km-Radius) nach InfasGEOdaten GmbH und Post Direkt

Qualitätsstufen	Region um Biblis		Region um Philippsburg		Gesamt Studienregion	
	n	%	n	%	n	%
Katasterkoordinate innerhalb des Hausumrings (A)	939	93,6	1.282	90,3	2.221	91,7
Interpolierte Koordinate hausgenau (A)	50	5,0	104	7,3	154	6,4
Mittlere Hausnummer vom Straßenabschnitt, hausgenau (B)	0	0,0	3	0,2	3	0,1
Interpolierte Koordinate Straßenabschnittsschwerpunkt (B)	11	1,1	20	1,4	31	1,3
Interpolierte Koordinate Straßenabschnittsmittelpunkt (B)	1	0,1	3	0,2	4	0,1
Interpolierte Koordinate wohnquartiersgenau (C)	1	0,1	0	0,0	1	0,04
Postleitzahlgenau (C)	1	0,1	8	0,6	9	0,4
	1.003	100,0	1.420	100,0	2.423*	100,0

* Verwendete relevante Wohnadressen (siehe Tabelle 4.3)

4.2. Vollzähligkeit und Vollständigkeit

Nach dem Ausschluss von Spontanaborten vor der 20. Schwangerschaftswoche sowie von Kindern ohne eindeutige Zuordnung der Adressen wurden 2.423 Kinder der Studienregion zugeordnet (Tabelle 4.3). Dies entsprach 76,8% aller erfassten Kinder des Studienareals.

Tabelle 4.3 Kinder im Studienzeitraum (16.1.2007 - 29.2.2008) nach Regionen

	Studienregion	Vergleichsregion
Insgesamt erfasste Kinder	2.434	2.884
└ davon Spontanaborte < 20. Schwangerschaftswoche	5 (0,2%)	2 (0,1%)
└ davon Datensätze ohne eindeutige Adresszuordnung	6 (0,2%)	32 (1,1%)
Für die Analyse verwendete Datensätze	2.423	2.850

Falls nicht ausdrücklich anders vermerkt, liegt den folgenden Auswertungen die Anzahl der Kinder nach Geokodierung der mütterlichen Wohnadresse (n=2.423) zugrunde.

Tabelle 4.4 Abgleich der für die Analyse verwendeten Anzahl der Kinder mit den Sollzahlen der Geborenen nach amtlicher Statistik (2007/2008)

	Studienregion		Vergleichsregion	
	n	%	n	%
Studienrelevante Sollzahlen nach amtlicher Statistik	2.807	100	3.288	100
Für die Analyse verwendete Datensätze	2.423	86,3	2.850	86,7

Einhundertsechs Kinder, deren Mütter erst nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft von „außerhalb“ in die Studienregion gezogen sind konnten nicht in die Analyse eingeschlossen werden (Tabelle 4.1). Die Sollzahlen der Geburten nach amtlicher Statistik für die Studienregion im Zeitraum 2007 betragen 2.807 (d.h. 2.913 abzüglich der oben genannten 106 Kinder) und für die Vergleichsregion 3.288. Eine nicht zu vermeidende Mindererfassung ergab sich einerseits für die Kinder von den Müttern, die während der Schwangerschaft aus Studienregion verzogen sind und ihr Kind außerhalb der einbezogenen Kliniken zur Welt gebracht haben. Andererseits gilt dies auch für die Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft in die Studienregion gezogen sind. Diese sind somit in den amtlichen Geburtenzahlen der statistischen

Landesämter enthalten, erfüllen aber aufgrund des Kriteriums „Wohnort während der sensiblen Phase nicht in der Studienregion“ nicht die Einschlussdefinition der Studie.

Der Fokus für die Studienregion lag auf der Erfassung möglichst aller Geburten aus den 10km-Radius. Die Daten des Studienareals außerhalb der Studienregion sind nicht im Sinne einer zweiten Kontrollgruppe zu verwerten, da kein Populationsbezug angestrebt und gewährleistet war. Für den Bereich außerhalb der 10km-Regionen wurde protokollgerecht nicht versucht, alle Kinder einzuschließen und/oder alle Fehlbildungen zu erheben. Einige Ortschaften, die zu einem Großteil innerhalb des 10km-Radius liegen, wurden so komplett wie möglich erfasst (z.B. Graben-Neudorf). Die außerhalb liegenden Wohnsitze wurden aus dem Analysedatensatz ausgeschlossen. Andere sehr große Ortschaften (z.B. Bensheim), bei denen nur ein kleiner bis sehr kleiner Anteil der Geburten relevant war, wurden anhand der Unterbezeichnungen des Stadt- oder Ortsteils erfasst. Wie z.B. für die Stadt Worms, bei der nur drei von vier möglichen Postleitzahlenbereichen überhaupt erfasst wurden. Dieses Vorgehen gestaltete den Vollzähligkeitsnachweis schwierig, da der erforderliche Sollwert nicht ermittelt, sondern nur geschätzt werden konnte.

Generell handelt es sich somit um hochgerechnete Annahmen, da weder die amtlichen Geburtenzahlen für die Studienregion noch das Umzugsverhalten der Schwangeren valide abgeschätzt werden können.

4.2.1. Nacherfasste Datensätze

Bei den für die Studie ausgewählten Geburtskliniken ergaben sich zwischen den Vorgaben von 2005/2006 und unserem tatsächlichen Studienzeitraum der Jahre 2006/2007 Änderungen in der Anzahl studienrelevanter Schwangerschaften (PLZ-Zuordnung, gleichzeitig Grundlage der Powerberechnungen). Beispielsweise wurde bei der Studienplanung aus dem Klinikum Mannheim mit ca. 40-50 Kindern gerechnet, die Kinderzahl im Studienzeitraum lag dann jedoch bei 75. Auch im Klinikum Darmstadt und in den Krankenhäusern Salem und St. Elisabeth (Heidelberg) lag die tatsächliche Kinderzahl im Studienzeitraum über der erwarteten Anzahl Neugeborener. So wurden im Klinikum Darmstadt 29 neugeborene Kinder registriert aber lediglich 10 neugeborene Kinder erwartet; in den Krankenhäusern Salem und St. Elisabeth (Heidelberg) wurden

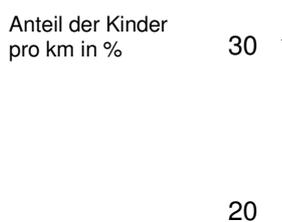
im Studienzeitraum 21 neugeborene Kinder erwartet und letztendlich 41 erfasst. Für alle anderen befragten Kliniken unterschieden sich die Geburtenzahlen 2007 nur geringfügig von den Erwartungswerten. Bei einer geringen Anzahl relevanter Schwangerschaften und Geburten waren auch fehlerhafte bzw. nicht erfolgte PLZ-Zuweisungen in den Geburtenbüchern festzustellen und eine protokollgerechte Nacherfassung der PLZ aus den Klinikakten notwendig. Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 4.5. dargestellt.

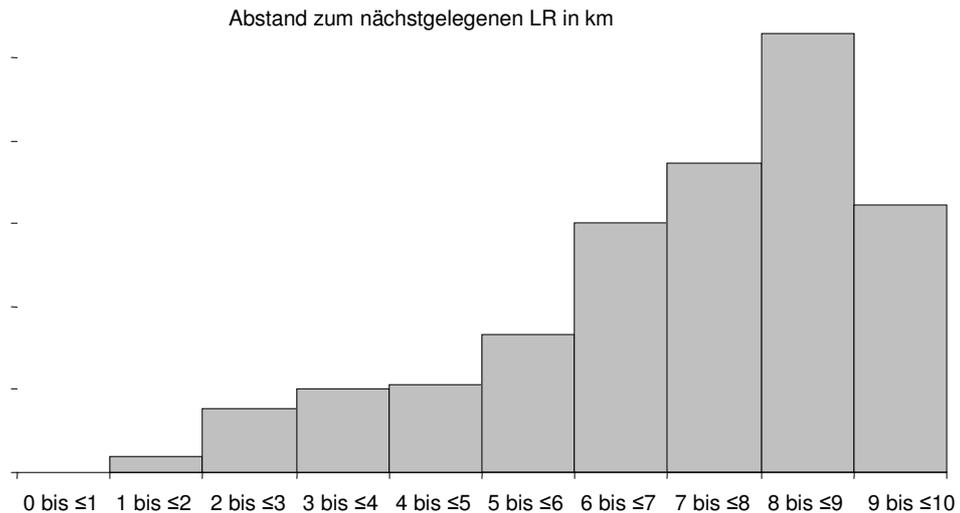
Tabelle 4.5 Nacherfasste Datensätze im Gesamtdatensatz (n=6.038)

KuK erfasste Datensätze	n	%
Minimal-Datensätze aus den Pränatalzentren und Instituten für Pathologie	17	0,3
Nacherfasste Minimal-Datensätze aus den peripheren Kliniken	146	2,4
Komplett-Datensätze aus den Klinikakten der einbezogenen Kliniken; Erhebung am Ende der Studienfeldphase, nachdem eine korrekte Regionszuordnung aufgrund einer inkorrekten PLZ-Zuweisung primär nicht möglich war.	165	2,7

Der Analysedatensatz (n=5.273) beinhaltet Daten zu 207 (3,9%) dieser Kinder.

Abbildung 4.1 (inklusive Tabelle zur Anzahl und Anteil der Kinder pro km) beschreibt die Studienregion und wie viele Kinder in welcher Abstandskategorie erfasst waren. Im ersten Kilometerumkreis befanden sich keine Wohnsitze. Die Abnahme im Kilometerbereich 9 bis 10 begründet sich durch den Stadtmittelpunkt Speyer bei 7,7km.





Abstand zum nächstgelegenen Leistungsreaktor in km	0 bis ≤1	1 bis ≤2	2 bis ≤3	3 bis ≤4	4 bis ≤5	5 bis ≤6	6 bis ≤7	7 bis ≤8	8 bis ≤9	9 bis ≤10
Anzahl der Kinder pro km	0	24	93	123	129	202	365	453	642	392

Abbildung 4.1 Abstandsverteilung der Kinder nach mütterlichem Wohnsitz zu Beginn der Schwangerschaft zum jeweils nächstgelegenen LR in der Studienregion (n=2.423 Kinder, 0 bis 10km)

4.2.2. Datenqualität der Studienkohorte

Die Zusatzfragen wurden mehr als 95% der Mütter von den Hebammen und/oder den Studienpädiatern gestellt. Nur in Ausnahmefällen erfolgte eine Erhebung aus den Klinikakten (Befunde der Gynäkologen und vor Ort tätigen Pädiater) (Tabelle 4.6.).

Tabelle 4.6 Vollständigkeit und Qualität der erhobenen Daten aus ärztlichen Untersuchungen, Klinikakten und Zusatzfragen nach Regionen

Qualität der erhobenen Daten	Studienregion		Vergleichsregion	
	n	%	n	%
Grad 1	2.334	96,3	2.837	99,5
↳ davon US-Niere	1.699	72,8	2.283	80,5
Grad 2	86	3,5	0	0,0
Sonderfälle*	6	0,2	13	0,5
siehe auch Kapitel 3.9.2.1.	2.423	100,0	2.850	100,0

° Retrospektive Erhebung aus Klinikakten (periphere Kliniken), kein Ultraschall der Nieren

* Tote (Pathologie Akten) und pränatal diagnostizierte Fälle

4.3. Fehlbildungen und deren Einteilung durch das Expertengremium

Die Studienkohorte von 5.273 Kindern und Feten setzt sich aus 5.218 Lebendgeborenen, 30 Totgeborenen und 25 induzierten Aborten zusammen, deren Aufteilung nach Region in Tabelle 4.7 dargestellt ist.

Tabelle 4.7 Studienkohorte nach Lebendgeborenen, Totgeborenen und induzierten Aborten nach Region

	Studienregion		Vergleichsregion	
	n	%	n	%
Lebendgeborene	2.394	98,8	2.824	99,1
Totgeborene	19	0,8	11	0,4
Induzierte Aborte*	10	0,4	15	0,5
GESAMT	2.423	100,0	2.850	100,0

* ehemalige embryopathische Indikation

Bei 276 Kindern der Studienkohorte wurden insgesamt 376 Fehlbildungen diagnostiziert. Ein möglicher ursächlicher Zusammenhang von kindlichen Fehlbildungen zur Nähe eines Leistungsreaktor (mütterlicher Wohnsitz zu Beginn der Schwangerschaft im 10km-Radius) wurde durch das Expertengremium für die folgenden neun Fehlbildungen (7 in der SR; 2 in der VR; Tabelle 4.8) ausgeschlossen und diese Kinder nicht in die Analyse einbezogen.

Tabelle 4.8 Kinder mit Bekannten Ursachen für aufgetretene Fehlbildungen in der Studienkohorte

Kindliche Fehlbildung	Ursache
Diabetische Fetopathie	Insulinpflichtiger Gestationsdiabetes (Mutter)
Fanconi Anämie	Fanconi Anämie (Mutter)
Ptosis beidseits	Identische Fehlbildung (Vater)
Pathologische OAEs	Hörstörung (Mutter)
Epidermolysis bullosa simplex Typ K	Identische Fehlbildung (Mutter)
Fehlende distale Interphalangealgelenke (2. Strahl) beider Hände	Identische Fehlbildung (Mutter)
Hexadactylie beidseits	Identische Fehlbildung (Geschwister)
Syndactylie der Zehen	Identische Fehlbildung (Vater)
Lippenspalte	Identische Fehlbildung (Geschwister)

Die Ergebnisse nach den notwendigen Änderungen und Einteilungen in die verschiedenen Kategorien sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen nach Regionszugehörigkeit dargestellt.

Tabelle 4.9 Einteilung der Kinder mit großen Fehlbildungen (n=275+1) nach Beschluss des Expertengremiums und Regionszugehörigkeit

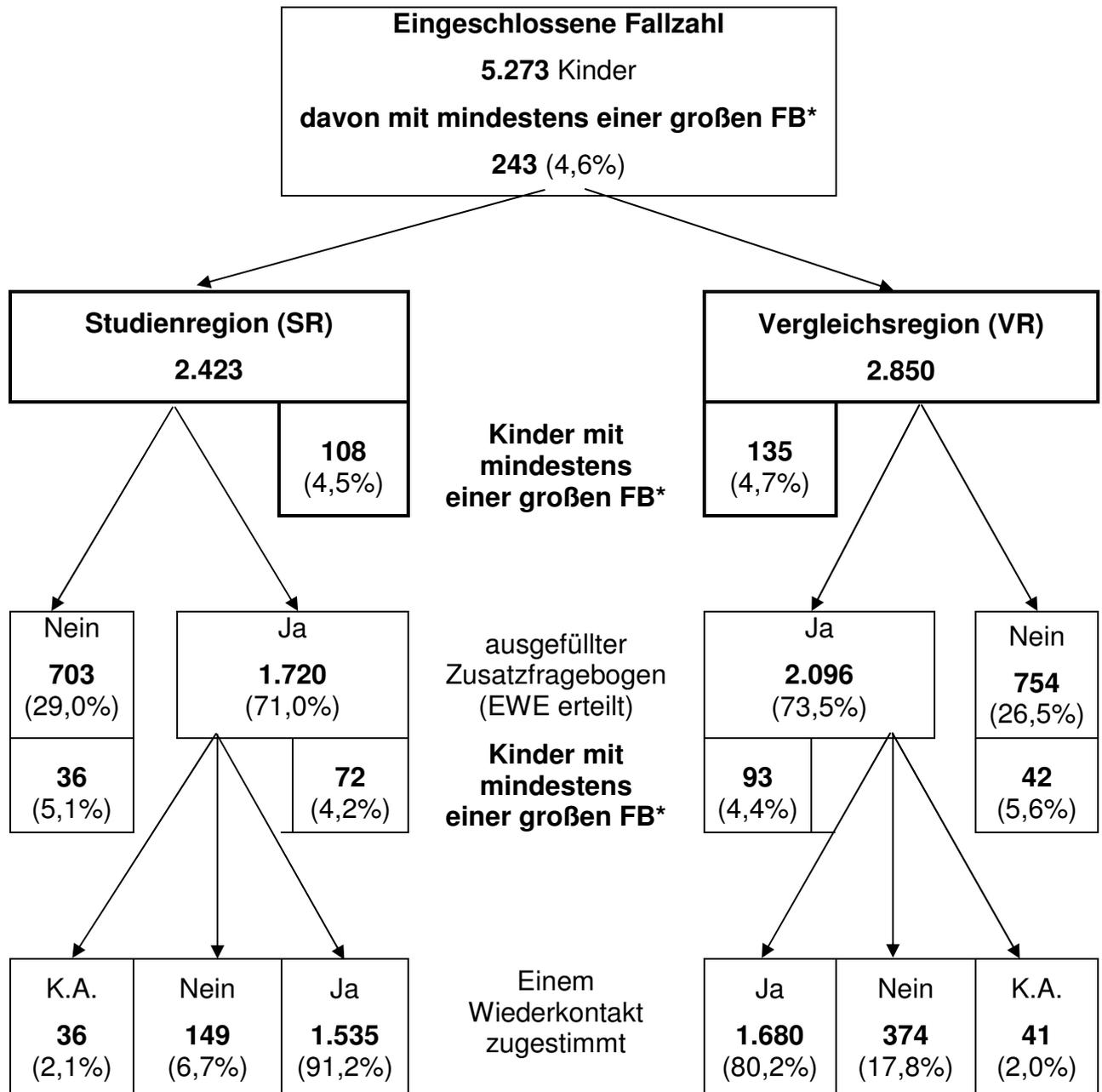
Fehlbildungsstatus	Studienregion	Vergleichsregion
	n	n
Kinder mit großen Fehlbildungen	135	140
Ausschluss aufgrund der Entscheidung des Expertengremiums	-7	-4
Ausschluss (außerhalb SR / VR)	-20	-2
nachträglich eingefügt*	-	+1
Analysedatensatz	108	135

* Abort eines Kindes mit einer Trisomie 21 (Mutter mit 2 Schwangerschaften im Studienzeitraum) – erst nach dem Treffen des Expertengremiums gemeldet. SR: Studienregion, VR: Vergleichsregion

Somit verblieben von den ursprünglich 276 Kindern mit Fehlbildungen 243 im Analysedatensatz.

Bei den 11 (7 SR und 4 VR siehe Tabelle 4.9) nicht in die Analyse eingeschlossenen Kindern handelt es sich um die neun aus Tabelle 4.8 und weitere zwei, bei denen a priori keine große Fehlbildung aus dem Fehlbildungskatalog der KuK Studie diagnostiziert wurde (Fehldiagnosen/Fehlkodierungen). Diese „nicht“ Fehlbildungen wurden nach Verifikation aus dem Datensatz entfernt.

Die Aufteilung der Studienkohorte wird in Abbildung 4.2 (inklusive Tabelle zur direkten Darstellung der Hauptfragestellung Fehlbildungsprävalenz) dargestellt.



	Kinder mit Fehlbildung*	
	Anzahl	%
Studienregion (n=2.423)	108	4,5
Vergleichsregion (n=2.850)	135	4,7

FB: Fehlbildung
 *: potentiell strahleninduziert
 EWE: Einwilligungserklärung für den Zusatzfragebogen
 K.A.: Keine Angabe

Abbildung 4.2 Fallzahlen, Fehlbildungsprävalenz, Zusatzfragebogen und mögliche Teilnahme an einer Langzeitstudie nach Region

Bei den 243 Kindern wurden 318 Fehlbildungen diagnostiziert. Die Fehlbildungen wurden nach verschiedenen Parametern, wie im Kapitel Methoden 3.8. beschrieben, eingeteilt:

- I) Die Aufteilung in Dysplasien, Malformationen, Deformationen oder Disruptionen erfolgt in Tabelle 4.10.

Tabelle 4.10 Kinder mit großen Fehlbildungen nach Art der Fehlbildung und Region nach Beschluss des Expertengremiums

Fehlbildungsart	Studienregion		Vergleichsregion	
	n	%	n	%
Malformation	93	86,1	107	79,2
Deformation	8	7,4	24	17,8
Dysplasie	6	5,6	2	1,5
Disruption	0	0,0	2	1,5
Keine Zuordnung möglich	1	0,9	0	0,0
	108	100,0	135	100,0

- II) Die Einteilung der Fehlbildungen in Einzel- und Mehrfachfehlbildungen ist in Tabelle 4.11 dargestellt:

Tabelle 4.11 Kinder mit großen Fehlbildungen nach Einzel- und Mehrfachfehlbildungen und Region nach Beschluss des Expertengremiums

Fehlbildung / Mehrfachfehlbildung	Studienregion		Vergleichsregion	
	n	%	n	%
Einzelfehlbildungen	79	73,1	102	75,6
Kombinationsfehlbildungen	7	6,8	10	7,4
Multiple Fehlbildungen	9	8,3	5	3,7
^L Sequenzen	4	3,7	1	0,9
^L Assoziationen	1	0,9	0	0,0
Chromosomale Syndrome	7	6,8	14	10,4
Nicht chromosomale Syndrome	6	5,6	4	3,0
	108	100	135	100

- III) Die Aufteilung nach Organkategorien wird in Tabelle 4.12 dargestellt.

Tabelle 4.12 Kinder mit großen Fehlbildungen nach Organkategorien und Regionen nach Beschluss des Expertengremiums

Organkategorie	Studienregion n=2.423		Vergleichsregion n=2.850	
	n	%	n	%
Muskel- und Skelettsystem	29	1,2	42	1,5
Kardiovaskuläres System	22	0,9	40	1,4
Internes Urogenitalsystem	39	1,6	41	1,4
Zentral-Nerven-System	14	0,6	14	0,5
↳ Neuralrohrdefekte	2	0,1	3	0,1
Gastrointestinaltrakt	6	0,2	11	0,4
Externes Urogenitalsystem	4	0,2	7	0,2
Gesichtsspalten	8	0,3	7	0,2
Auge	3	0,1	0	0,0
Ohr	5	0,2	1	<0,1
<i>Chromosomale Syndrome</i>	7	0,3	14	0,5
<i>Nicht-chromosomale Syndrome</i>	6	0,2	4	0,1

° Mehrfachnennungen möglich 318 Fehlbildungen bei 243 Kindern (organbezogene Verteilung)

Für die drei häufigsten Organkategorien wurden äquivalent zu den Gesamtfehlbildungs-raten log-lineare Regressionsmodelle gerechnet. Die Fehlbildungen der anderen Kategorien waren so selten, dass mögliche Unterschiede in dieser Studie nur eingeschränkt bewertet werden können.

In der Kategorie

- Muskel- und Skelettsystem hatten 26 Kinder 29 große Fehlbildungen,
- Kardiovaskuläres System 21 Kinder 22 große Fehlbildungen,
- Internes Urogenitalsystem 30 Kinder 39 große Fehlbildungen.

4.4. Demographisch/deskriptive Parameter und potentielle Confounder nach Region

Die Darstellung der stetigen Parameter erfolgt in Tabelle 4.13.

Da Totgeborene und induzierte Aborte eingeschlossen wurden, gab es bei den kindlichen Variablen auffällige „Minimum Werte“ (z.B. Geburtslänge 100 mm).

Tabelle 4.13 Ausgewählte stetige deskriptive Variablen der Studienkohorte nach Region

Studienregion (SR: n=2.423) Vergleichsregion (VR:n=2.850)	Region	K.A.	Mittelwert	Standard- Abweichung	Median	Min.	Max.
KIND							
Länge bei Geburt in mm	SR	101	515	33,3	520	100	610
	VR	41	510	31,6	510	210	610
Gewicht bei Geburt in g	SR	21	3.297	641,6	3.350	170	5.440
	VR	24	3.279	594,0	3.323	140	5.280
Kopfumfang bei Geburt in mm	SR	19	344	17,2	345	160	390
	VR	73	346	17,5	350	150	400
Gestationsalter in Schwangerschaftswochen	SR	95	39,0	2,8	39,5	12	43
	VR	36	38,7	2,5	39,0	10	44
MUTTER*							
Alter bei Geburt/Abort in Jahren	SR	13	29,8	5,6	30	14	50
	VR	24	29,2	5,8	29	15	47
BMI vor der Schwangerschaft	SR	395	24,6	5,1	23,5	14,5	56,8
	VR	283	24,9	5,5	23,7	12,1	59,9

K.A.: keine Angaben; BMI: Body mass Index

*da die Fehlbildung kindspezifisch ist und Mehrlinge dieselbe Mutter haben kommt es hier zu Doppelzählungen (SR 72 Kinder; VR 94 Kinder)

Die Regionen sind bezüglich der in Tabelle 4.13 dargestellten Parameter uneingeschränkt vergleichbar (Kapitel Methode, Tabelle 3.8). Regionsunterschiede für kategoriale Variablen werden in den nächsten Tabellen beschrieben. Die Anzahl der ICSI-induzierten Schwangerschaften war in der Vergleichsregion niedriger. Die zunächst höheren Anteile der fehlgebildeten Kinder bei den Variablen ICSI und Alkoholabusus in beiden Regionen basieren auf den jeweilig geringen Fallzahlen. Die Variable Konsanguinität wurde in der Vergleichsregion nicht adäquat erhoben. Schließt man die fehlenden Angaben bei der Variable „BMI \geq 30“ aus, erhält man für die Studienregion (n=2.028) 13,2% und für Vergleichsregion (n=2.567) 14,5% adipöse Mütter (Tabelle 4.14). Dieser Unterschied hat keine Auswirkungen auf die Fehlbildungsprävalenz.

Tabelle 4.14 Mögliche Confounder für Fehlbildungen bei Kindern nach Region (Kapitel 3.9., Tabellen 3.3, 3.6 und 3.8)

	Studienregion					Vergleichsregion				
	K.A.	n	%	n	%*	K.A.	n	%	n	%*
SCHWANGERSCHAFT										
Mütterliche Medikation [^]	-	217	9,0	11	5,1	-	150	5,3	6	4,0
└ Antiepileptika (N03)	-	0	0,0	0	0,0	-	2	0,1	0	0,0
└ β 2-Agonisten (R03)	-	18	0,7	1	5,6	-	17	0,6	1	5,9
Perikonzeptionelle Folsäure [°]	-	190	7,8	10	5,3	-	210	7,4	14	6,7
ICSI-Therapie	-	31	1,3	2	6,5	-	11	0,4	2	18,2
Alkoholabusus	6	2	0,1	1	50,0	0	1	< 0,1	0	0,0
Drogenabusus	11	6	0,2	0	0,0	30	6	0,2	0	0,0
MUTTER vor der Schwangerschaft										
Diabetes mellitus Typ I	-	5	0,2	0	0,0	-	1	< 0,1	0	0,0
Konsanguinität [°]	149	19	0,8	1	5,3	39	0	0,0	0	0,0
FB in der Familie [#]	4	96	4,0	17	17,7	0	77	2,7	14	18,2
└ Mutter	4	44	1,8	7	15,9	0	43	1,5	10	23,3
└ Vater	6	13	0,5	4	30,8	0	10	0,4	0	0,0
└ Geschwister [°]	-	43	1,8	8	18,6	-	28	1,0	8	28,6
> 34 Jahre bei Geburt	13	517	21,3	29	5,6	24	556	19,5	30	5,4
BMI \geq 30 vor der Schwangerschaft	395	268	11,1	12	4,5	283	371	13,0	17	4,6

FB: Große Fehlbildungen, K.A.: keine Angabe (- fehlende Werte nicht möglich)

[^] Alle Medikamente (inkl. Dauermedikationen) die zwischen der 3. und 10. Woche der Schwangerschaft eingenommen wurden. N03 und R03 sind die ATC-Kodierungen.

[°] Aufgrund eines Kodierungsunterschiedes bei den Studienpädiatern (systematisch in einer Region) wurden „keine Angaben“ gleich Nein gesetzt

* Prozentwerte beziehen sich auf die jeweiligen Fallzahl in der Region

Gleiche und andere

Die Tabelle 4.15 behandelt die studienspezifischen Zusatzfragen.

Insgesamt wurde jede der abgefragten Zusatzfragen in der Studienregion gegenüber der Vergleichsregion häufiger mit „Ja“ beantwortet.

Tabelle 4.15

Angaben aus dem Zusatzfragebogen nach Region
(Kapitel Methoden, Tabelle 3.7)

ZUSATZFRAGEN ausgefüllt (=100%)	Studienregion n=2.423					Vergleichsregion n=2.850				
	n=1.720			FB=72		n=2.096			FB=93	
	K.A.	n	%	n	%*	K.A.	n	%	n	%*
Medizinische Strahlenexposition der Mutter	9	38	2,2	2	5,3	49	28	1,3	1	3,6
↳ davon <i>SS-Woche</i> ≤10		36	2,1	2	5,6		18	0,9	1	5,6
Berufliche Strahlenexposition der Mutter	6	34	2,0	3	8,8	8	21	1,0	2	9,5
davon <i>Dosimeter getragen</i>		19	1,1	3	15,8		10	0,5	1	10,0
↳ <i>Vor Schwangerschaft</i>		18	1,0	3	16,7		6	0,3	1	16,7
↳ 1. <i>SS-Monat</i>		16	0,9	2	12,5		7	0,3	1	14,3
↳ 2. <i>SS-Monat</i>		8	0,5	1	12,5		6	0,3	1	16,7
↳ 3. <i>SS-Monat</i>		6	0,3	1	16,7		3	0,1	1	33,7
Berufliche Strahlenexposition des Vaters	15	27	1,6	1	3,7	48	6	0,3	1	16,7
davon <i>Dosimeter getragen</i>		21	1,2	1	4,8		3	0,1	0	0,0
↳ <i>Vor Schwangerschaft</i>		21	1,2	1	4,8		2	0,1	0	0,0
↳ <i>Bei Schwangerschaftsbeginn</i>		11	0,6	0	0,0		3	0,1	0	0,0
Pestizidexposition der Mutter	22	15	0,9	0	0,0	51	1	< 0,1	0	0,0
Davon <i>vor Schwangerschaft</i>		6	0,3	0	0,0		1	< 0,1	0	0,0
↳ 1. <i>SS-Monat</i>		8	0,5	0	0,0		1	< 0,1	0	0,0
↳ 2. <i>SS-Monat</i>		6	0,3	0	0,0		1	< 0,1	0	0,0
↳ 3. <i>SS-Monat</i>		7	0,4	0	0,0		1	< 0,1	0	0,0
↳ <i>Täglich</i>		5	0,3	0	0,0		0	0,0	0	0,0

K. A.: keine Angaben
FB: große Fehlbildungen
SS: Schwangerschaft

Unterschiede in der Häufigkeit der Diagnose eines Poly-/Oligohydramnion, des Gestationsdiabetes, der hormonellen Sterilitätstherapie sowie der IVF-Therapie spiegeln gesundheitspolitische/religiöse Unterschiede wider. Die Verteilung nach Herkunftsland ist in den Regionen unterschiedlich. Die Angaben zum Vater fehlten häufig. Die Darstellung folgt in Tabelle 4.16.

Tabelle 4.16 Weitere deskriptive Variablen, nach Region (Kapitel 3.9., Tabellen 3.6 und 3.8)

	Studienregion			Vergleichsregion		
	K.A.	n	%	K.A.	n	%
KIND						
Geschlecht (männlich)	11	1.273	52,5	14	1.486	52,1
Frühgeborene (< 37. SSW)	95	342	14,1	36	444	15,6
Mehrlinge+		72	3,0		94	3,3
SCHWANGERSCHAFT						
Primipara ^o	22	1.034	42,7	10	1.178	41,1
Rauchen	-	377	16,5	-	430	15,1
L 1-10 Zigaretten/Tag		238	9,8		242	8,5
L >10 Zigaretten/Tag		139	5,7		188	6,6
Polyhydramnion		11	0,5		3	0,1
Oligohydramnion		39	1,6		33	1,2
Gestationsdiabetes		151	6,2		108	3,8
mütterliche hormonelle Sterilitätsbehandlung		88	3,6		58	2,0
IVF-Therapie		26	1,1		17	0,6
ELTERN*						
<i>Herkunftsland der Mutter</i> [^]	68	2.355	97,2	10	2.840	99,6
Deutschland		1.467	62,3		2.195	77,3
Nordeuropa, Nordamerika		11	0,5		33	1,2
Mittelmeerraum Europa		83	3,5		122	4,3
Osteuropa		393	16,7		341	12,0
Mittlerer Osten		302	12,8		58	2,0
Asien		44	1,9		57	2,0
Sonstige		55	2,3		34	1,2
<i>Herkunftsland des Vaters</i> [^]	890	1.533	63,3	170	2.680	94,0
Deutschland		996	65,0		2.130	79,5
Nordeuropa, Nordamerika		14	0,9		57	2,1
Mittelmeerraum Europa		44	2,9		117	4,4
Osteuropa		186	12,1		276	10,3
Mittlerer Osten		228	14,9		49	1,8
Asien		26	1,7		32	1,2
Sonstige		39	2,5		19	0,7

K.A.: keine Angabe; SSW: Schwangerschaftswoche; IVF: *In vitro* Fertilization

+ Anzahl der Kinder

^o Anteil der Primipara (keine vorausgehende Lebendgeburt/Totgeburt)

* "Fehlende Angaben" (K. A.) gleich „nein“ gesetzt

[^] Vollständigkeitsangabe (danach = 100% gesetzt, Angaben aus den Kliniksakten)

Die Verteilung der Haushalte bezüglich der SES Kategorisierung nach Regionen (ausführlich im Methodenteil Kapitel 3.9.1 beschrieben) ist in Tabelle 4.17 dargestellt.

Tabelle 4.17 Angaben zum sozioökonomischen Status (SES) des Elternhaushaltes^o je Kind nach Region (Kapitel 3.9., Tabellen 3.4 und 3.5)

Abgefragte Variablen /Ausprägung	Studienregion n=2.423			Vergleichsregion n=2.850		
	K.A.	n	%	K.A.	n	%
Ausgeübte Tätigkeit*	727	1.696	70,0	451	2.399	84,2
<i>Hausfrau/-mann</i>		155	9,1		195	8,1
<i>In Ausbildung</i>		31	1,8		56	2,3
<i>Sozialhilfeempfänger</i>		41	2,4		117	4,9
<i>Un-/angelernte Arbeiter</i>		217	12,8		273	11,4
<i>Facharbeiter, ausführende Angestellte</i>		910	53,7		1.413	58,9
<i>Höchstqual. Facharbeiter, Selbst. kl./mittl. Betriebe</i>		307	18,1		314	13,1
<i>Höhere/leitende Beamte</i>		35	2,1		31	1,3
Höchster Schulabschluss*	1.932	491	20,3	1.899	951	33,4
<i>Kein Schulabschluss</i>		11	2,2		47	4,9
<i>Volksschule/Grundschule, Hauptschule, POS 8. Kl.</i>		97	19,8		87	9,1
<i>Mittlere Reife/ weiterf. Schule o. Abitur, POS 10. Kl.</i>		126	25,7		450	47,3
<i>Abitur, Hochschulreife, EOS</i>		257	52,3		367	38,6
Höchster Berufsabschluss*	1.644	779	32,2	1.323	1.527	53,6
<i>Kein beruflicher Abschluss</i>		38	4,9		76	5,0
<i>Noch in beruflicher Ausbildung</i>		45	5,8		77	5,0
<i>Fach-/Meister-/Technikerschule, Berufs-/Fachakad.</i>		489	62,8		1.085	71,1
<i>Fachhochschulabschluss</i>		26	3,3		21	1,4
<i>Hochschulabschluss</i>		181	23,2		268	17,6
SES*	692	1.731	71,4	391	2.459	86,3
└ Niedrig		498	28,8		756	30,7
└ Mittel		942	54,4		1.309	53,2
└ Hoch		291	16,8		394	16,0

^o Die Einzelangaben für Mutter und Vater wurden zusammengenommen. Die ausgeübte Tätigkeit wurde um den Freitext im Feld Berufsbezeichnung nach gleichen Kriterien durch die Studienzentrale ergänzt. Wurde das Feld „Sonstige“ ohne konkrete Bezeichnung des Berufs genannt, wurden diese Fälle sowohl bei den Angaben zur ausgeübten beruflichen Tätigkeit als auch bei der Berechnung des SES zu „keine Angabe“ hinzugerechnet.

* Vollständigkeitsangabe (danach = 100% gesetzt)

K. A.: „Keine Angaben“ wurde hier bei der Berechnung der Prozentanteile ausgeschlossen.

4.5. Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenzen

Die univariate Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der Hauptfragestellung H1 wird in Tabelle 4.18 dargestellt. Grundlage: Vom Expertengremium bestätigte 108 große Fehlbildungen in der Studienregion und 135 große Fehlbildungen in der Vergleichsregion.

Tabelle 4.18 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz (alle großen Fehlbildungen) ohne die Berücksichtigung von Confoundern

Große Fehlbildungen	RR	Untere 95% Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Studienregion		Vergleichsregion	
				n	% FB	n	% FB
Studienregion zu Vergleichsregion	0,94	0,76	0,8188	2.423	4,5	2.850	4,7

RR: Relatives Risiko
 FB: große Fehlbildungen

4.6. Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz unter Berücksichtigung potentieller Confounder

4.6.1. Für die Auswertung nicht relevante Variablen

Ein erhöhtes Risiko für große Fehlbildung ist für die folgenden Variablen nicht bekannt. Diese dienen nur der Deskription und Vollzähligkeit:

Geschlecht des Kindes
Größe, Gewicht und Kopfumfang des Kindes
Mehrlingsstatus
Herkunftsland Mutter / Vater
SES des Haushaltes
Gestationsalter des Kindes
Parität° der Schwangeren
Polyhydramnion
Oligohydramnion
Rauchen in der Schwangerschaft
Gestationsdiabetes
Mütterliche hormonelle Sterilitätsbehandlung
IVF-Behandlung

Zunächst wurden die aus der Literatur bekannten und möglichen Confounder auf ihren Effekt innerhalb der Gesamtkohorte getestet. Diese sind in der folgenden Auflistung dargestellt.

Mutter
Fehlbildungen in der Familie
Konsanguinität
Diabetes mellitus Typ I
≥ 35 Jahre bei Geburt
BMI ≥ 30 vor der Schwangerschaft
ICSI-Therapie
Alkoholabusus
Drogenabusus
Medizinische Strahlenexposition
Berufliche Strahlenexposition
Pestizid- / Insektizid-Exposition
Antiepileptika (N03)
β2-Agonisten (R03)
Vater
Berufliche Strahlenexposition

4.6.2. Multiple Analyse

Die zuvor aufgeführten potentiellen Confounder wurden gleichzeitig in ein Regressionsmodell eingebracht und rückwärts eliminiert ($p < 0,1$). Die Variablen Konsanguinität, mütterliche Antiepileptika-Einnahme, Alkohol- bzw. Drogenabusus, Diabetes mellitus Typ I, sowie mütterliche Pestizid/Insektizid-Exposition und väterliche berufliche Strahlenexposition wiesen in mindestens einem Quadranten eine Null aus (keine Fehlbildung) und waren somit nicht in das Modell zu integrieren. Bei den Angaben zu Konsanguinität lag ein isolierter systematischer Erfassungsunterschied vor (ging nicht in das Modell ein). Die Reihenfolge der Variablen im Modell hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Tabelle 4.19 zeigt das Startmodell (Kapitel 3.9.1).

Tabelle 4.19 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz, alle potentiellen Confounder gleichzeitig im Modell (SR n=2.423 und VR n=2.850)

	RR	95%-Konfidenzgrenze		p-Wert*
		untere	obere	
SR gegen VR (einseitig)	0,90	0,72		0,6876
Fehlbildungen in der Familie 1° ja gegen nein	4,36	2,98	6,38	< 0,0001
Mutter				
Alter der Mutter bei Geburt > 35 gegen < 35 fehlt gegen < 35	0,84 0,95	0,63 0,22	1,14 4,12	0,5328
BMI zu Beginn der Schwangerschaft > 30 gegen < 30 fehlt gegen < 30	1,00 1,06	0,68 0,63	1,49 1,77	0,9663
ICSI-Therapie ja gegen nein	2,09	0,77	5,64	0,1476
Alkoholabusus ja gegen nein	7,36	0,95	57,22	0,1625
Med. Strahlenexposition ja gegen nein fehlt gegen nein	1,01 2,25	0,32 0,42	3,17 11,98	0,6387
Berufl. Strahlenexposition ja gegen nein fehlt gegen nein	2,20 0,60	0,90 0,21	5,38 1,73	0,1332
β2-Agonisten (R03) ja gegen nein	0,81	0,20	3,27	0,7668
Vater				
Berufl. Strahlenexposition ja gegen nein fehlt gegen nein	1,30 0,93	0,32 0,17	5,27 5,07	0,9316

* einseitiger p-Wert für den Vergleich SR gegen VR, zweiseitiger p-Wert bei den potentiellen Confoundern

Das Endmodell ist in Tabelle 4.20 ersichtlich.

Tabelle 4.20 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz nach Rückwärtselimination relevanter potentieller Confounder (Startmodell Tabelle 4.19, SR n=2.423, VR n=2.850)

	RR	95%-Konfidenzgrenze		p-Wert*
		untere	obere	
SR gegen VR (einseitig)	0,90	0,73		0,7017
Fehlbildungen in der Familie 1°	4,44	3,04	6,48	< 0,0001
ja gegen nein				
Mütterliche berufliche Strahlenexposition				0,0674
ja gegen nein	2,15	0,88	5,24	
fehlt gegen nein	1,28	0,97	1,68	

* einseitiger p-Wert für den Vergleich SR gegen VR, zweiseitiger p-Wert bei den potentiellen Confoundern

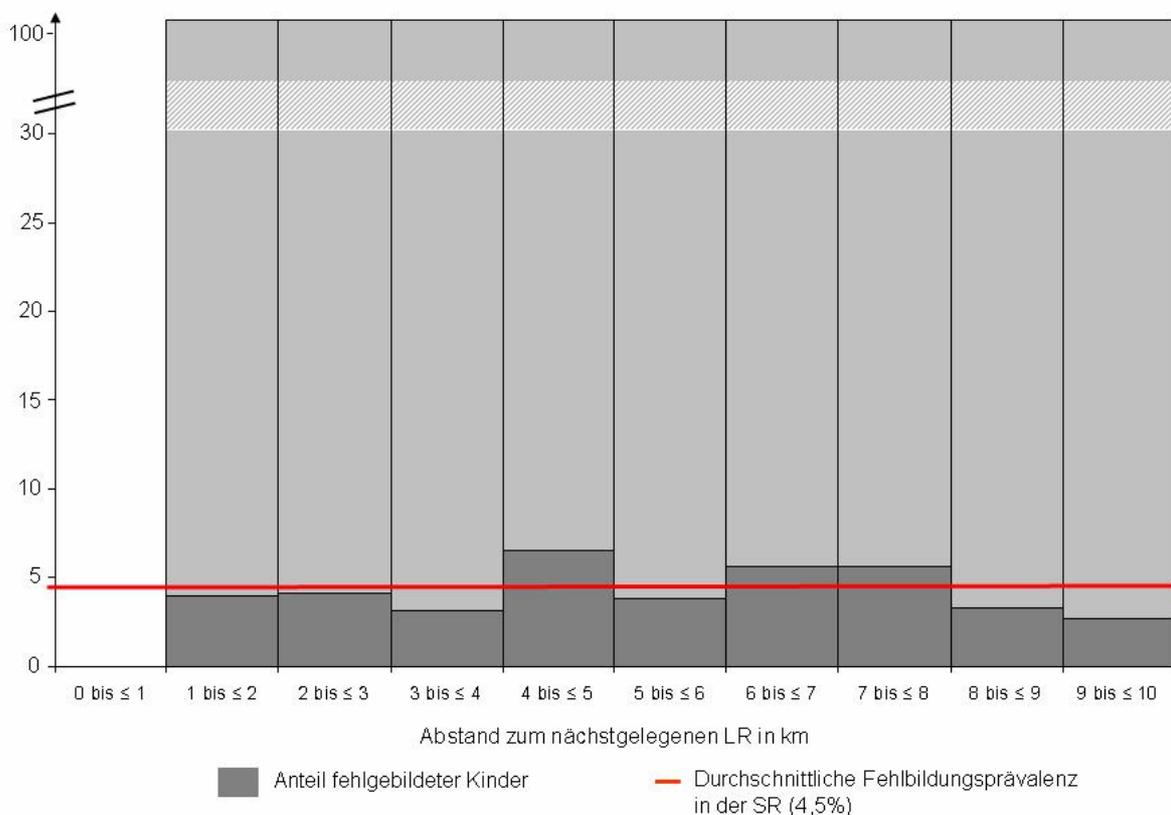
Diese beiden potentiellen Confounder haben einen deutlichen Einfluss auf die Fehlbildungshäufigkeit. Sie haben jedoch keinen konfundierenden Effekt auf die Studienfragestellung. Das RR der SR gegen die VR bleibt nahezu unverändert: (RR roh 0,94; adjustiert 0,90).

Zur Hauptfragestellung 1 ist festzustellen, dass kein Zusammenhang zwischen einem mütterlichen Wohnsitz zum Zeitpunkt der Konzeption in der 10km Region eines Leistungsreaktors im Vergleich zu einer weiter entfernten Region und dem Auftreten von großen Fehlbildungen bei Kindern besteht. Die Fehlbildungsprävalenz in der Studienregion ist im Vergleich zur Vergleichsregion nicht erhöht. Diese Aussage besteht auch bei Adjustierung für relevante individuelle Confounder.

4.7. Liegt ein negativer Abstandstrend für Fehlbildungen in der Nähe von Leistungsreaktoren vor?

Es wird ein negativer Zusammenhang zwischen dem Abstand des mütterlichen Wohnsitzes zu Beginn der Schwangerschaft und der Fehlbildungsprävalenz untersucht. In Abbildung 4.3 (in Verbindung mit der Tabelle) ist der Anteil der fehlgebildeten Kinder an der Anzahl der Kinder pro Abstands-Kilometer dargestellt. Die Absolutzahlen der fehlgebildeten Kinder/Feten je km sind unter dem Histogramm abzulesen. Die rote Linie gibt zur Orientierung die durchschnittliche Fehlbildungsprävalenz in der SR (4,5%) an.

Anteil fehlgebildeter Kinder an der jeweiligen Gesamtzahl der Kinder pro Abstands-km in %



Abstand zum nächstgelegenen LR in km	0 bis ≤ 1	1 bis ≤ 2	2 bis ≤ 3	3 bis ≤ 4	4 bis ≤ 5	5 bis ≤ 6	6 bis ≤ 7	7 bis ≤ 8	8 bis ≤ 9	9 bis ≤ 10	0 bis ≤ 10
Anzahl der Kinder pro km	0	24	93	123	129	202	365	453	642	392	2423
Anzahl der fehlgebildeten Kinder pro km	0	1	4	4	9	8	22	27	22	11	108
Anteil der fehlgebildeten Kinder an der Gesamtzahl der Kinder pro Abstands-km in %	0,0	4,2	4,3	3,3	7,0	4,0	6,0	6,0	3,4	2,8	4,5

LR: Leistungsreaktor; SR: Studienregion (innerhalb 10km -Radius)

Abbildung 4.3 Anteil der fehlgebildeten Kinder (108/2.423) in der Studienregion nach Abstand (km) des mütterlichen Wohnsitzes zu Beginn der Schwangerschaft zum nächstgelegenen LR

In Abbildung 4.3 ist kein Abstandstrend erkennbar.

Das Regressionsergebnis für das Abstandsmaß wird in Tabelle 4.21 dargestellt.

Tabelle 4.21 Regressionsmodell für die Abhängigkeit der Fehlbildungsprävalenz vom individuellen Abstand (SR n=2.423)

	β für 1/Abstand	untere 95%-Konfidezgrenze	p-Wert (einseitig)
Abstandsmaß	0,3634	-1,5878	0,3797

Bei Einschluss der relevanten potentiellen Confounder (Tabelle 4.20) verblieb nur der Faktor „Fehlbildungen in der Familie“ weiterhin im Modell (Tabelle 4.22).

Tabelle 4.22 Regressionsmodell für die Abhängigkeit der Fehlbildungsprävalenz vom individuellen Abstand, Endmodell mit relevanten potentiellen Confoundern (SR n=2.423)

	β für 1/r	RR	95%-Konfidezgrenze		p-Wert*
			untere	obere	
Abstandsmaß (einseitig)	0,3737		-1,5579		0,3752
Fehlbildungen in der Familie					< 0,0001
ja gegen nein		4,52	2,69	7,59	

*einseitiger p-Wert für das Abstandsmaß, zweiseitiger p-Wert bei den bestehenden Confoundern

Dieser potentielle Confounder hatte selber einen hohen Effekt, jedoch keinen Einfluss auf den Abstandsparameter.

Somit ist zur Hauptfragestellung 2 festzustellen, dass es innerhalb der Studienregion keinen negativen Abstandstrend der Fehlbildungsprävalenz zum nächstgelegenen Leistungsreaktor gibt. Diese Aussage besteht auch bei Adjustierung für relevante individuelle Confounder.

Wie in der Hauptfragestellung 2 (siehe Kapitel 3.10.3) festgelegt, bietet sich als Sensitivitätsanalyse für den Abstand zum nächstgelegenen Leistungsreaktor eine Analyse mit fraktionellen Polynomen an (Royston et. al., 1999), um die Abstandstransformation zu überprüfen. Dieses Verfahren läuft nach Royston in zwei

Stufen ab: Liefert ein fraktionelles Polynom ersten Grades eine statistisch signifikant bessere Anpassung als das untransformierte (lineare) Modell (siehe Kapitel 3.7), so werden im nächsten Schritt fraktionelle Polynome zweiten Grades angepasst. Ausgewählt wird ein fraktionelles Polynom zweiten Grades nur, wenn es seinerseits eine statistisch signifikant bessere Anpassung als das beste fraktionelle Polynom ersten Grades liefert. Polynome ersten Grades sind für positive Einflussvariablen immer monoton, fraktionelle Polynome zweiten Grades nicht unbedingt (Tabelle 4.23). Die Transformation $(1/\text{Abstand})^{-1,42}$ wurde analog zum UNSCEAR Report durchgeführt.

Tabelle 4.23 Anpassungsgüte der fraktionellen Polynome ersten Grades im Vergleich zum Modell $1/\text{Abstand}$ (Tabelle 4.21) (SR n=2.423)

Transformation des Abstandsmaßes	β	Untere 95% Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Devianz
Nullmodell				671,90
$(1/\text{Abstand})^3$	-1,3039	-8,6304	0,8849	671,80
$(1/\text{Abstand})^2$	-0,1392	-3,7586	0,9748	671,89
$(1/\text{Abstand})^{-1,42}$	0,2013	-2,2451	0,4462	671,88
$1/\text{Abstand}$	0,3634	-1,5878	0,3797	671,81
$(1/\text{Abstand})^{0,5}$	0,6005	-1,2680	0,2986	671,63
$\log(1/\text{Abstand})$	0,1955	-0,2295	0,2246	671,34
$-(\text{Abstand}^{0,5})$	0,2193	-0,1502	0,1645	670,98
$-(\text{Abstand})$	0,0553	-0,0219	0,1195	670,55
$-(\text{Abstand}^2)$	0,0056	-0,0005	0,0659	669,64
$-(\text{Abstand}^3)$	0,0006	0,0000	0,0408	668,82

Mit Ausnahme der Transformationen $-(\text{Abstand}^2)$ und $-(\text{Abstand}^3)$ passte keine der Transformationen deutlich besser als die ursprünglich verwendete Form $1/\text{Abstand}$. Für die Transformation $-(\text{Abstand}^3)$ ergab sich zum gewählten 5%-Niveau eine statistisch signifikante Beziehung ($p=0,0408$). Bei diesem Ergebnis handelt es sich um einen Zufallsbefund, auch aufgrund der geringen Fallzahlen, da sich kein monotoner Abstandstrend aus der Verteilung der Fehlbildungen in der Studienregion (Abb. 4.3) erkennen lässt. Die angepasste Kurve beschreibt vor allem die zufällig besonders niedrige Geburtenzahl und Fehlbildungsprävalenz ab Kilometer acht aufwärts.

4.8. Weitere Auswertungen

4.8.1. Organkategorien (H1a)

Wie vorgesehen wurden die drei häufigsten Organkategorien analog zur Hauptfragestellung betrachtet (Tabelle 4.24 und 4.25).

Tabelle 4.24 Kinder mit mindestens einer großen Fehlbildungen in den häufigsten Organkategorien im Regionsvergleich (SR n=2.423; VR n=2.850)

	SR		VR	
	n	%	n	%
Kardiovaskuläres System	21	0,9	32	1,1
Muskel- und Skelettsystem	26	1,1	39	1,4
Internes Urogenitalsystem	30	1,2	39	1,4

Tabelle 4.25 Regressionsmodelle für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenzen der häufigsten Organkategorien ohne die Berücksichtigung von Confoundern (SR n=2.423; VR n=2.850)

	RR	Untere 95% Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)
Kardiovaskuläres System	0,77	0,49	0,6783
Muskel- und Skelettsystem	0,78	0,52	0,6685
Internes Urogenitalsystem	0,90	0,61	0,8402

Es zeigte sich keine signifikanten Ergebnisse für die ausgewählten Organkategorien in der Studienregion. Die Ergebnisse der Regressionsmodelle, unter Berücksichtigung der Confounder, sind in Tabelle 4.26 und 4.27 dargestellt.

Im Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungen aus dem Bereich des kardiovaskulären Systems unter Einschluss aller potentieller Confounder (Fehlbildungen in der Familie oder Alkoholabusus) hatte keiner dieser Faktoren einen relevanten Einfluss, somit blieb das unveränderte univariate RR stehen und wird nicht in einer Tabelle dargestellt. Im Regressionsmodell unter Berücksichtigung von potentiellen Confoundern war für das Muskel- und Skelettsystem keine erhöhte Prävalenz in der Studienregion zu ermitteln (Tabelle 4.26).

Tabelle 4.26 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungen des Muskel- und Skelettsystems, adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.423; VR n=2.850)

	RR	95% Konfidenzgrenze		p-Wert*
		untere	obere	
SR gegen VR (einseitig)	0,72	0,47		0,5979
Fehlbildungen in der Familie ja gegen nein	9,93	5,64	17,50	< 0,0001

* einseitiger p-Wert für den Vergleich SR gegen VR, zweiseitiger p-Wert bei den potentiellen Confoundern

Auch für das Interne Urogenitalsystem war unter Berücksichtigung potentieller Confounder kein relevanter Regionsunterschied festzustellen (Tabelle 4.27).

Tabelle 4.27 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungen des Internen Urogenitalsystems, adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.423; VR n=2.850)

	RR	95% Konfidenzgrenze		p-Wert*
		untere	obere	
SR gegen VR (einseitig)	0,88	0,59		0,8020
Fehlbildungen in der Familie ja gegen nein	3,37	1,54	7,37	0,0010

* einseitiger p-Wert für den Vergleich SR gegen VR, zweiseitiger p-Wert bei den potentiellen Confoundern

Zur Hauptfragestellung 1a ist festzustellen, dass kein Zusammenhang zwischen der Nähe eines mütterlichen Wohnsitzes zum Zeitpunkt der Konzeption zu einem Leistungsreaktor und dem Auftreten von großen Fehlbildungen aus dem Bereich der getesteten Organkategorien bei Kindern besteht. Diese Aussage besteht auch bei Adjustierung für relevante individuelle Confounder.

4.8.2. Geplante Sensitivitätsanalysen

4.8.2.1. Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz unter Ausschluss der Deformationen

Als Sensitivitätsanalyse wurde ein Regressionsmodell mit den relevanten Confoundern „Fehlbildungen in der Familie“ und „berufliche Strahlenexposition der Mutter“ (Kapitel 4.7.2.) unter Ausschluss der Deformationen gerechnet. Insgesamt kamen 32 Kinder mit Fehlbildungen ausschließlich der Kategorie Deformationen vor. Davon entfielen 8 auf die SR und 24 auf die VR (Kapitel 4.4., Tabelle 4.10). Diese 32 wurden für die Analyse aus dem Datensatz entfernt. Die rohe Risikoschätzung wird in Tabelle 4.28 dargestellt.

Tabelle 4.28 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz (große Fehlbildungen ohne Deformationen) ohne die Berücksichtigung von Confoundern

Große Fehlbildungen	RR	Untere 95% Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)	Studienregion	Vergleichs-Region
Studienregion zu Vergleichsregion	1,05	0,84	0,3509	2.415	2.826

Unter Einschluss der relevanten Confounder ergaben sich die in Tabelle 4.29 dargestellten Risikoschätzer.

Tabelle 4.29 Regressionsmodell für den Regionsvergleich der Fehlbildungsprävalenz (ohne Deformationen), adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.415; VR n=2.826)

	RR	95% Konfidenzgrenze		p-Wert*
		untere	obere	
SR gegen VR (einseitig)	1,00	0,80		0,4945
Fehlbildungen in der Familie ja gegen nein	3,88	2,51	5,99	< 0,0001
Mütterliche Berufliche Strahlenexposition ja gegen nein	2,57	1,05	6,28	0,0044
fehlt gegen nein	1,50	1,13	1,99	

* einseitiger p-Wert für den Vergleich SR gegen VR, zweiseitiger p-Wert bei den potentiellen Confoundern

Diese Sensitivitätsanalyse, unter Ausschluss der Deformationen, zeigte keine erhöhte Prävalenz großer Fehlbildungen in der Studienregion. Das Adjustieren nach potentiellen Confoundern hatte einen nur unwesentlichen Einfluss auf das Ergebnis. Es ergab sich kein relevanter Unterschied zu den Analysen unter Einschluss aller großen Fehlbildungen.

4.8.2.2. Einfluss von Müllverbrennungsanlage und Mülldeponien

Die folgenden Analysen erfolgten nach dem in Kapitel 3.9.1. beschriebenen Vorgehen. Tabelle 4.30 zeigt die Verteilung der Kinder nach Abstandskategorien (≤ 7 km gegen >7 km) zur jeweils nächstgelegenen Müllverbrennungsanlage (MVA) oder Mülldeponie (MD) in der Studien- und Vergleichsregion. Die Angaben in der Vergleichsregion basierten auf den Geokoordinaten nach angegebener PLZ. Es handelt sich hierbei um die PLZ-Bereichsmittelpunkte der Städte Kaiserlautern, Pirmasens und Zweibrücken.

Tabelle 4.30 Anzahl und Anteil der Kinder nach Abstandskategorien (≤ 7 km gegen >7 km) zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD nach Region (SR n=2.423; VR n=2.850)

	MVA /MD	n	≤ 7 km			> 7 km			
			%	FB	%	n	%	FB	%
SR	3	709	29,3	25	3,5	1.714	70,7	83	4,8
VR	3	979	34,4	46	4,7	1.871	65,6	89	4,8

Die Ergebnisse der Analyse für den Vergleich der SR mit der VR unter Ausschluss von Kindern, die in der Vergleichsregion im 7km-Umkreis einer der festgelegten Standorte von Müllverbrennungsanlagen bzw. Mülldeponien lebten sind im Folgenden dargestellt. Nach Ausschluss dieser Kinder (n=979) verblieben noch 1.871 Kinder außerhalb des 7km-Umkreises in der VR. Der Anteil der Kinder mit mindestens einer FB ist innerhalb des 7km-Umkreises zu einer Müllverbrennungsanlage bzw. Mülldeponie mit 3,5% vergleichsweise gering (Tabelle 4.30). Es kann aufgrund dieser Verteilung jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass es sich um einen statistisch auffälligen, d.h. überzufälligen Wert handelt. Vielmehr ist die differenzielle Verteilung der Kinder mit mindestens einer FB auf der Grundlage der deskriptiven Angaben in Tabelle 4.30 als Ergebnis zufälliger statistischer Schwankungen zu interpretieren. Tabelle 4.31 zeigt die Ergebnisse und Tabelle 4.32 das Modell unter Berücksichtigung relevanter potentieller Confounder.

Tabelle 4.31 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz im Regionsvergleich unter Ausschluss der Kinder, die in der Vergleichsregion im 7km-Umkreis einer MVA/MD lebten adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.423; VR n=1.871)

	RR	untere 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)
SR gegen VR	1,06	0,84	0,3248

Tabelle 4.32 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz im Regionsvergleich unter Ausschluss der Kinder, die in der Vergleichsregion im 7km-Umkreis einer MVA/MD lebten, adjustiert für relevante potentielle Confounder (SR n=2.423; VR n=1.871)

	RR	95%-Konfidenzgrenze		p-Wert*
		untere	obere	
SR gegen VR (einseitig)	1,09	0,86	-	0,2745
Fehlbildungen in der Familie ja gegen nein	4,52	2,96	6,89	< 0,0001

*einseitiger p-Wert für das Abstandsmaß, zweiseitiger p-Wert bei den bestehenden Confoundern

Beide Modelle erbrachten ein geringfügig erhöhtes, statistisch nicht signifikantes, relatives Risiko angeborener Fehlbildungen für den Vergleich zwischen SR und VR. Das relative Risiko änderte sich unter Einbeziehung des relevanten Confounders (Fehlbildungen in der Familie) nicht.

In den Tabellen 4.33 und 4.34 werden die Ergebnisse der Regressionsmodelle zur Fehlbildungsprävalenz nach Abstandskategorien (≤ 7 km gegen > 7 km) zur jeweils nächstgelegenen Müllverbrennungsanlage oder Mülldeponie präsentiert. Die Auswertungen in diesen beiden Tabellen beziehen sich nur auf die Studienregion.

Tabelle 4.33 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz für das Abstandsmaß und adjustiert für Abstandskategorien (≤ 7 km gegen > 7 km) zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD in der Studienregion (n=2.423)

	β für 1/r	RR	95%-Konfidenzgrenze		p-Wert*
			untere	obere	
Abstandsmaß LR (einseitig)	0,5376		-1,4101		0,3249
Abstand (MVA/MD) < 7 km gegen > 7 km		0,72	0,46	1,13	0,1539

*einseitiger p-Wert für das Abstandsmaß, zweiseitiger p-Wert bei den bestehenden Confoundern

Tabelle 4.34 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz
Abstandsmaß und Abstandskategorien (≤ 7 km gegen > 7 km) zur jeweils
nächstgelegenen MVA/MD in der Studienregion, adjustiert für relevante
potentielle Confounder (n=2.423)

	β für 1/r	RR	95%-Konfidenzgrenze		p-Wert*
			untere	obere	
Abstandsmaß (einseitig)	0,5682		-1,3626		0,3142
Abstand in km					0,1750
< 7 km gegen > 7 km		0,73	0,47	1,15	
Fehlbildungen in der Familie					< 0,0001
ja gegen nein		4,50	2,68	7,55	

*einseitiger p-Wert für das Abstandsmaß, zweiseitiger p-Wert bei den bestehenden Confoundern

Somit ist auch hier kein relevanter Effekt der MVA/MD auf das Abstandsmaß (FB in der Nähe von Leistungsreaktoren) zu ermitteln. Unter Einbeziehung der Abstandskategorien zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD war - im Vergleich zu Tabelle 4.21 - keine relevante Änderung des Parameters β zu beobachten. Der Parameter β für das Abstandsmaß veränderte sich auch unter Einbeziehung der weiteren relevanten Confounder nicht nennenswert.

In den folgenden beiden Regressionsmodellen wurde der genaue Abstand in km zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD als potentieller Confounder der Beziehung zwischen angeborenen Fehlbildungen und dem genauen Abstand zum jeweils nächstgelegenen Leistungsreaktor ins Modell aufgenommen.

Tabelle 4.35 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz für das Abstandsmaß,
adjustiert für den genauen Abstand zur jeweils nächstgelegenen
MVA/MD in der Studienregion (n=2.423)

	β für 1/r	RR	untere 95%-Konfidenzgrenze	p-Wert (einseitig)
Abstandsmaß (LR)	0,3751	-	-1,6479	0,3802
Abstand (MVA/MD)	0,0006	-	-0,0281	0,4857

Tabelle 4.36 Regressionsmodell der Fehlbildungsprävalenz für das Abstandsmaß, adjustiert für den genauen Abstand zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD in der Studienregion, adjustiert für relevante pot. Confounder (n=2.423)

	β für 1/r	RR	95%-Konfidenzgrenze		p-Wert*
			untere	obere	
Abstandsmaß LR (einseitig)	0,3425	-	-1,6694		0,3898
Abstand MVA/MD (einseitig)	-0,0016	-	-0,0304		0,9630
Fehlbildungen in der Familie ja gegen nein		4,53	2,70	7,60	< 0,0001

*einseitiger p-Wert für das Abstandsmaß, zweiseitiger p-Wert bei den bestehenden Confoundern

Bei Einbeziehung des Abstandes zur nächstgelegenen MVA/MD ergab keine Änderung des Parameters β (Abstandsmaß) im Vergleich zum univariaten Modell. Sowohl der genaue Abstand als auch der 7km-Umkreis zur jeweils nächstgelegenen MVA/MD konnten als Confounder zwischen dem Abstand zum Leistungsreaktor und angeborenen Fehlbildungen in der Studienregion ausgeschlossen werden. Ein deutlicher Risikofaktor für angeborene Fehlbildungen war auch hier der Faktor „Fehlbildungen in der Familie“. In den multiplen Regressionsmodellen innerhalb der SR war die berufliche Strahlenexposition der Mutter als Einfluss nicht feststellbar. Ein Einfluss der MVA/MD an sich und auf die Ergebnisse der Hauptfragestellungen wurde ebenfalls nicht nachgewiesen.

4.8.3. Vergleich zu den etablierten deutschen Geburtenregistern MaMo und SNiP

Die Daten des Mainzer Modell Geburtenregisters (MaMo) wurden für den gleichen Zeitraum nach identischen Gesichtspunkten wie der KuK-Datensatz aufgearbeitet und analysiert. Vom Survey of the Neonates in Pommerania (SNIP) aus Greifswald erhielten wir nach gemeinsam erarbeiteten Grundlagen entsprechende Auswertungen (Tabellen 4.37 und 4.38).

Tabelle 4.37 Kollektiv-/Fehlbildungsbeschreibung MaMo und SNiP (1/2007 bis 2/2008)

16.1.2007 bis 29.2.2008	MaMo		SNiP	
	n	%	n	%
Lebendgeborene	3.453	99,6	1.061	
Totgeborene	6	0,2	n.e.	
Induzierte Aborte	7	0,2	n.e.	
GESAMT	3.466	100,0	1.061	
Kinder mit großen Fehlbildungen	169	4,9	53	5,0
Organkategorien[°]				
Muskel- und Skelettsystem	40	1,2	16	1,5
Kardiovaskuläres System	50	1,4	15	1,4
Internes Urogenitalsystem	70	2,0	13	1,2
Zentral-Nerven-System	14	0,4	5	0,5
Gastrointestinaltrakt	7	0,2	7	0,7
Chromosomen	11	0,3	2	0,2
Externes Urogenitalsystem	18	0,5	6	0,6
Gesichtsspalten	5	0,1		
Auge	2	0,1	1	0,09

[°] Mehrfachnennungen möglich; diagnosebezogene Verteilung
n. e.: nicht erhoben

Im Mainzer Modell wurden 240 Fehlbildungen bei 169 von 3.466 Kindern (4,9%) und im SNiP wurden 68 Fehlbildungen bei 52 von 1.061 Kindern (5,0%) diagnostiziert. Von den 1.485 Neugeborenen der Region Greifswald haben 1.061 (71,4%) an der SNiP-Studie teilgenommen und somit auch den Zusatzfragebogen beantwortet.

Tabelle 4.38

Vergleich der deskriptiven Parameter von MaMo und SNiP
(1/2007 bis 2/2008)

16.1.2007 bis 29.2.2008	MaMo			SNiP		
	n= 3.466			n=1.485		
	KA	n	% ²	KA	n	% ²
KIND						
Geschlecht (männlich)		1.763	50,9		771	51,9
Frühgeborene (< 37. SSW)	11	292	8,4		138	9,3
Mehrlingsstatus	-	116	3,3		24	1,6
SCHWANGERSCHAFT						
Antiepileptika (N03) ³		10	0,3		5 ¹	0,5
β2-Agonisten (R03) ³		13	0,4		18 ¹	1,7
Parität		1431	41,3		768	51,7
Polyhydramnion		20	0,6		k.A.	k.A.
Oligohydramnion		50	1,4		k.A.	k.A.
Gestationsdiabetes		225	6,5		k.A.	k.A.
Mütterliche hormonelle Sterilitätsbehandlung		105	3,0		22	2,2
IVF-Therapie		26	0,8		1	<0,1
ICSI-Therapie		37	1,1		5	2,2
MUTTER						
Diabetes mellitus Typ I (ja)		21	0,6		k.A.	k.A.
Konsanguinität (ja)	63	21	0,6		0	0
FB in der Familie ⁴ (ja)		183	5,3		k.A.	k.A.
≥ 35 Jahre bei Geburt	-	888	25,6		229	15,4
BMI ≥ 30 vor der Schwangerschaft		336	9,7		86 ¹	8,1
Rauchen	166	455	13,7		k.A.	k.A.
Alkoholabusus (ja)	58	2	,06		3 ¹	0,2
Drogenabusus (ja)	66	11	0,3		3 ¹	0,2
Herkunftsland Deutschland	30	2.251	65,5		1.039 ¹	97,8
SES ¹	45	3.421	98,7		k.A.	k.A.
└ Niedrig		666	19,2			
└ Mittel		2.385	68,8			
└ Hoch		372	10,7			
ZUSATZFRAGEN ausgefüllt (=100%)						
Teilnehmer	-- ⁵	1.184	34,2		1.061	71,4
└ Med. Strahlenexposition (ja)	8	32	2,7		26	2,5
└ Berufl. Strahlenexposition M. (ja)	2	44	3,7		77	7,3
<i>Dosimeter getragen</i>		15	1,3		17	1,6
└ Berufl. Strahlenexposition V. (ja)	17	29	2,5		55	5,2
<i>Dosimeter getragen</i>		10	0,8		25	2,4
└ Pestizid-/Insektizidexposition (ja)	18	12	1,0		k.A.	k.A.

k.A. keine Angabe Systematischer Kodierungsunterschied der Regionen: „keine Angaben“ = Nein

¹ Nur Angaben von den Teilnehmern angegeben, die den Zusatzfragebogen ausgefüllt haben² Prozentwerte beziehen sich auf die jeweiligen Fallzahlen in der Region³ Alle Medikamente zwischen der 3. und 10. Schwangerschaftswoche⁴ Gleiche und andere⁵ von 1.321 ausgefüllten Zusatzfragebögen haben 137 (10,4%) eine Teilnahme abgelehnt.

4.8.4. Weiterführende explorative Beobachtungen

Sowohl in der Studienregion als auch in der Vergleichsregion ergab sich eine Häufung großer Fehlbildungen bei den Kindern, deren Mütter in der Frühschwangerschaft einer beruflichen Strahlenbelastung ausgesetzt waren. Bei fünf Kindern von 55 Müttern aus den Regionen SR und VR wurde mindestens eine Fehlbildung (9%) diagnostiziert. Bei den Kindern von Müttern, die ein Dosimeter getragen hatten (29 der 55), war die erhöhte Fehlbildungshäufigkeit mit 14% (4 von 29) am deutlichsten. Eine Auflistung der diagnostizierten Fehlbildungen befindet sich in Tabelle 4.39.

Tabelle 4.39 Auflistung der 5 Kinder mit Fehlbildungen in der Studienkohorte, deren Mütter im ersten Trimenon der Schwangerschaft in einem Beruf mit Strahlenbelastung arbeiteten (n=55)

Region	Malformation	Dosimeter	Beruf
VR	VSD	Nein	Zahnarthelferin
VR	Hydronephrose	Ja	Tierarthelferin
SR	Nierenektopie	Ja	Arzthelferin
SR	VSD	Ja	Arzthelferin (Radiologie)
SR	Mikrotie, Gehörgangsatresie	Ja	Arzthelferin

VSD: Ventrikel Septum Defekt

Dieser potentielle Risikofaktor war schon in Tabelle 4.20 des Regionsvergleichs aufgefallen. Die zugehörige Vier-Felder-Tafel wird in Tabelle 4.40 dargestellt.

Tabelle 4.40 Große Fehlbildungen und mütterliche berufliche Strahlenexposition (nur mit Dosimeter) im ersten Trimenon der Schwangerschaft in der Studienkohorte

		Große Fehlbildung		
		Ja	Nein	
Beruf mit Strahlenbelastung	Ja	4 (13,8%)	25	29
	Nein	239 (4,6%)	5005	5244
		243	5030	5273

Dies entspricht einem Risikoschätzer von RR 3,02, 95%-KI 1,32 - 6,94, p=0,0281.

Bei Beschränkung der gesamten Auswertung - wie in der Sensitivitätsanalyse durchgeführt - auf den Datensatz ohne Deformationen, ergab sich eine Erhöhung dieses Schätzers auf 3,47, 95%-KI 1,51 - 7,97, $p=0,0137$ (Tabelle 4.41).

Tabelle 4.41 Große Fehlbildungen (ohne Deformationen) und mütterliche berufliche Strahlenexposition (nur mit Dosimeter) im ersten Trimenon der Schwangerschaft, in der Studienkohorte

		Große Fehlbildung		
		Ja	Nein	
Beruf mit Strahlenbelastung	Ja	4 (13,8%)	25	29
	Nein	207 (4,0%)	5005	5212
		211	5030	5241

5. Schlussfolgerungen und Bewertung

5.1. Vollzähligkeit der Datenerfassung

Das geplante Studiendesign ließ sich ohne größere Komplikationen umsetzen. Bei der abschließenden Analyse wurden valide Zahlen (z.B. für Geburten, Fehlbildungen, anamnestische Daten, deskriptive Faktoren) ermittelt. Anhand der vorher abgeschätzten Sollzahlen ist von einer populationsbezogenen Erfassung auszugehen. Die Häufigkeiten von pränatal diagnostizierten Fehlbildungen, Schwangerschaftsabbrüchen und Totgeborenen stellen eine repräsentative Erfassung dar (Kapitel 4.4.).

Die Auswahl der einbezogenen Kliniken erwies sich als richtig. Es konnte dokumentiert werden, dass die Kliniken im weiter entfernten Einzugsgebiet keine studienrelevante Bedeutung hatten (Kapitel 4.2.1.). Insgesamt fiel der Anteil der nach zu erfassenden Kinder erwartungsgemäß sehr gering aus (<2%), so dass insgesamt eine gute und valide Datenqualität, auch bezüglich der räumlichen Zuordnung der Geburten vorliegt.

Der Umgang mit „missing values“, keine Angabe und fehlenden Werten wurde bei allen erhobenen Parametern transparent und den Fragestellungen entsprechend dargestellt.

Die Grundlage für die Überprüfung der Vollzähligkeit der von uns erhobenen Daten waren die PLZ-spezifischen Geburtenzahlen der einzelnen Gemeinden, die von den statistischen Landesämtern und in einzelnen Fällen von den jeweiligen Standesämtern erfasst wurden. Für die PLZ-Bereiche, die komplett in der Studienregion lagen, ergaben sich die bekannten Probleme:

1. Die Geburt eines studienrelevanten Kindes außerhalb der Studienregion.
→ Anzahl ist zu vernachlässigen (s. o.).
2. Die Mutter verzog nach Eintritt der Schwangerschaft aus der Studienregion
→ betraf ca. 3-4% der Schwangerschaften (Tabelle 4.1: Zugezogen ≈ Weggezogen)
3. Die Mutter zog im Verlauf der Schwangerschaft in die Studienregion.
→ mussten während der Laufzeit hinzugezählt werden und konnten erst nach erfolgter Geokodierung ausgeschlossen werden (Tabelle 4.1).

Somit wurde während der Laufzeit (vor der Geokodierung) eine methodisch bedingte zu hohe Vollzähligkeit errechnet. Die Kinder der verzogenen Mütter waren für die Studie

verloren. Die Kinder der zugezogenen Mütter, die jedoch ein Bestandteil der offiziellen Geburtenstatistik der Standesämter waren, konnten nicht einbezogen werden (Tabelle 4.5.).

Für die PLZ-Bereiche, die nur teilweise zu erfassen waren, ergaben sich zusätzlich noch weitere Probleme:

4. Falls die Mehrzahl der relevanten Wohnsitze innerhalb der Studienregion (10km-Radius) lag (z.B. Speyer / Graben-Neudorf), mussten primär alle Geburten mitgezählt werden. Die genaue Aufschlüsselung konnte erst nach der Geokodierung erfolgen.
5. Falls nur ein geringer Teil der relevanten Wohnsitze eines Ortes in einem PLZ-Bereich (z.B. Bensheim / Westhofen) lag, musste - genau wie in Punkt 4 dargestellt - geschätzt und zusätzlich noch mit Hilfe von Zusatzinformationen der Bereich eingegrenzt werden. Die Nichtbeachtung dieses Sachverhaltes hätte zur Folge gehabt, dass für die Studie vermehrt irrelevante Geburten rekrutiert worden wären.

Insgesamt konnte die Datenerfassung der Studie weitestgehend vollständig, valide und protokollgerecht durchgeführt werden.

5.2. Fehlbildungshäufigkeit und Abstandskorrelation in der KuK-Studie und in der internationalen Literatur

Die Fehlbildungshäufigkeit in Bezug auf die Hauptfragestellung 1 (H1; Gesamtfehlbildungsprävalenz im Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Wohnort im 10km-Radius um einen Leistungsreaktor zum Zeitpunkt der Konzeption) lag in allen Regionen im zu erwartenden Bereich (Abbildung 4.2). In der Studienregion wurde im Vergleich zur Vergleichsregion keine erhöhte Fehlbildungsprävalenz beobachtet (Kapitel 4.6.). Potentielle Confounder erwiesen sich im Regionsvergleich als nicht relevant und veränderten das Ergebnis nur unwesentlich, wobei sie teilweise ihrerseits als unabhängige Risikofaktoren bestätigt wurden (Kapitel 4.7.).

Dies trifft ebenfalls - wenn auch mit einer geringeren Power - für die drei häufigsten Organkategorien (Hauptfragestellung 1a; Muskel- und Skelettsystem, Kardiovaskuläres System und Internes Urogenitalsystem) zu. Weitergehend ist festzustellen, dass für alle weiteren Fehlbildungskategorien, die weniger häufiger diagnostiziert wurden (<1%), keine Aussage getroffen werden konnte. Dies gilt vor allem für die im Zusammenhang mit ionisierenden Strahlen diskutierten chromosomalen Aberrationen und die Neuralrohrdefekte, für die sich bei geringer Anzahl keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten ergeben haben. Beim deskriptiven Prävalenzvergleich der übrigen aufgeführten Organkategorien wurden kein erhöhtes Auftreten in der Studienregion gegenüber der Vergleichsregion beobachtet.

Die Hauptfragestellung 2 (H2) bezieht sich nur auf Kinder mit Fehlbildungen in der Studienregion. Für den überprüften Zusammenhang zwischen dem genauen Abstand der mütterlichen Wohnadresse zu Beginn der Schwangerschaft und dem nächstgelegenen Leistungsreaktor konnte kein negativer Abstandstrend, auch nicht nach Einbeziehung der möglichen Confounder aus H1, nachgewiesen werden (Tabelle 4.21 und Tabelle 4.22).

Die Überprüfung eines möglichen Effektes von Müllverbrennungsanlagen/-deponien auf die Fehlbildungsprävalenz (Nebenfragestellung) ergab keine Effekte.

Zusammenhänge zwischen Gamma-Strahlung während der sensiblen Phase der Schwangerschaft und dem Auftreten von Fehlbildungen (Microcephalus, Hydrocephalus, Größenretardierung, Gaumenspalten, Nierenfehlbildungen und

Extremitätenfehlbildungen, etc.) wurden im Mausmodell eindeutig nachgewiesen (Kim et al., 2001; Shepard, 2001). Da Untersuchungen an Tiermodellen gezeigt haben, dass prinzipiell alle Organkategorien durch eine Exposition mit ionisierenden Strahlen geschädigt werden können (Shepard, 2001), sind in prospektive Studien zu diesem Thema alle Arten von Fehlbildungen einzubeziehen. Es zeigte sich aber, dass Neuralrohrdefekte und strukturelle chromosomale Aberrationen eine besondere Position einnehmen und ihnen ggf. auch Signalfunktionen zukommen (Hoffmann, 2001).

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kindlichen Fehlbildungen und mütterlicher (väterlicher) Strahlenexposition wurde in diversen Studien wissenschaftlich analysiert und Hypothesen für diese Zusammenhänge generiert. Wegweisende Ergebnisse, die einen derartigen Zusammenhang eindeutig bestätigen oder ausschließen liegen jedoch nicht vor. Die wichtigsten Arbeiten und deren Resultate sind als kurzer Überblick im Folgenden dargestellt.

Lie et al. (1992) untersuchten in Norwegen im Zusammenhang mit Tschernobyl ausgewählte Fehlbildungen und fanden erhöhte Prävalenzen (bei unterschiedliche Expositionsdosen) für Spina bifida, Hydrocephalus und kongenitalem Katarakt, die jedoch nicht signifikant waren. In einer entsprechenden schwedischen Studie (Ericson und Källén, 1994) wurde insgesamt keine erhöhte Fehlbildungsprävalenz nachgewiesen. In den, durch den Unfall am stärksten exponierten Regionen wurde für Trisomie 21 ein leichter Anstieg dargestellt, dem jedoch kleine Fallzahlen zugrunde lagen. Für Finnland (Harjuletho et al., 1991; Harjuletha–Mervaala et al., 1992) wurden keine erhöhte Gesamtprävalenz und keine erhöhten Prävalenzen für morphologische Defekte des Zentralnervensystems, Gesichtspalten, Reduktionsdefekte der Extremitäten und/oder Trisomie 21 ermittelt. Irl et al. (1995) fanden keinen Zusammenhang zwischen den radiologischen Auswirkungen von Tschernobyl und einem Anstieg angeborener Fehlbildungen in Bayern. Daten des ungarischen Fehlbildungsregisters wurden von Czeizel analysiert. Es wurden weder für die von ihm definierten sentinel-, isolierten oder multiplen Fehlbildungen noch für die Trisomie 21 erhöhte Prävalenzen nachgewiesen (Czeizel, 1989, 1991). In einer krankenhausesbezogenen Studie (Ankara, Türkei) fanden Mocan et al. keinen Anstieg der Prävalenzen von Neuralrohrdefekten nach dem Unfall in Tschernobyl (Mocan et al., 1992). In 9 europäischen Ländern (18 Fehlbildungsregister von EUROCAT) wurden Fehlbildungen des Zentralnervensystems und der Augen aus zwei unterschiedlichen Expositionszeiträumen mit den zu erwartenden Fehlbildungshäufigkeiten verglichen. Mit

Ausnahme eines Clusters an Neuralrohrdefekten in Odense (Dänemark) waren keine auffälligen Ergebnisse festzustellen. Assoziationen mit chromosomalen Anomalien, insbesondere Trisomie 21, bestanden nicht (de Wals et al., 1988; Dolk und Lechat, 1993).

Im Gegensatz zu den oben angeführten Publikationen ermittelten andere Arbeitsgruppen in Schottland, Deutschland, Weißrussland und der Türkei signifikante Assoziationen. Sperling et al. (1994) berichteten über einen signifikanten Anstieg von Kindern mit Trisomie 21 in Berlin 9 Monate nach dem Unfall von Tschernobyl. Dieser Zusammenhang wurde von Huether et al. (1996) für Schottland bestätigt. Für Weißrussland wurden signifikant erhöhte Prävalenzen für Anencephalus, Spina bifida und Gesichtsspalten (niedrig kontaminierte Regionen) sowie Polydaktylie und Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten (hoch kontaminierte Regionen) nachgewiesen (Lazjuk et al 1997). Hospitalbezogene Publikationen aus der Türkei (Caclayan et al., 1989, Mocan et al., 1990) berichteten über signifikante Prävalenz-Anstiege von Fällen mit Neuralrohrdefekten in verschiedenen Regionen des Landes.

Es gibt nur wenige Studien, die mögliche kausale Zusammenhänge zwischen Fehlbildungen bei Kindern und dem mütterlichen/elterlichen Wohnort in der näheren Umgebung eines Kernkraftwerks bzw. bei Kindern von in einem Kernkraftwerk angestellten Eltern untersucht haben. Diese Studien kamen – wie auch die Untersuchungen zu Assoziationen von strukturellen Defekten mit der Exposition durch Tschernobyl – zu unterschiedlichen Ergebnissen (Hoffmann, 2001; Little, 1993). Sever et al. (1988a) korrelierten die Expositions Dosen der Angestellten, die in Kernreaktoren von Hanford/USA beschäftigt waren, mit den Fehlbildungen (12 spezifische Fehlbildungen wurden definiert) ihrer Nachkommen. Die Gesamtgruppe aller großen Fehlbildungen erbrachten keinen signifikanten Zusammenhang. Für tracheoesophageale Fisteln und Hüftluxationen wurden signifikante Zusammenhänge zur väterlichen Berufstätigkeit festgestellt, für Neuralrohrdefekte zu spezifischen Expositions Dosen der Eltern vor der Konzeption der Kinder. In Deutschland wurde 1995 (van Santen et al., 1995) eine ökologische Korrelationsstudie zu dem Thema „angeborene Fehlbildungen in der Umgebung von Kernreaktoren“ veröffentlicht. Es wurde für die Fehlbildungshäufigkeit kein signifikanter Trend in Abhängigkeit von der Entfernung zur kerntechnischen Anlage festgestellt. Für verschiedene Einzelfehlbildungen/Diagnosegruppen waren erhöhte Fehlbildungsprävalenzen zu erkennen. In einer Fall-Kontroll-Studie zeigten Parker et al. (1999), dass die

totgeborenen Kinder, deren Väter vor der Konzeption des Kindes als Arbeiter im Kernkraftwerk (Sellafield/UK) einer Strahlenexposition ausgesetzt waren, ein signifikant höheres Risiko für Fehlbildungen, insbesondere Neuralrohrdefekte, hatten. Diese Ergebnisse wurden in der Studie von Doyle et al. (2000), die Nachkommen von Mitarbeitern aus der gesamten britischen Atomindustrie auf Fehlbildungen analysierten, nicht bestätigt.

Die Prävalenz angeborener Fehlbildungen wurde von Sever et al. (1988b) in der Umgebung der Reaktoren von Hanford/USA untersucht. Im Vergleich mit den Prävalenzen anderer Fehlbildungsregister aus den USA ließ sich eine signifikant erhöhte Anzahl an Neuralrohrdefekten ermitteln. In der Umgebung des russischen Chemiekombinats „Majak“, in Oblast Tscheljabinsk bei Osjorsk bzw. Kyschtym, in der 2,4 Millionen Menschen einer radioaktiven Belastung durch die Atomindustrie ausgesetzt waren, untersuchten Dyomin et al. (1994) Zusammenhänge zu angeborenen Defekten bei Neugeborenen. In dieser Studie, die keinerlei Rückschlüsse auf die einbezogenen großen Fehlbildungen erlaubte, wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der räumlichen Nähe zu Atomreaktoren und großen Fehlbildungen bei Neugeborenen festgestellt. Siffel et al. (1996) untersuchten im 30 Kilometer Umgebungsradius des Atomkraftwerks Paks (Ungarn) die Fehlbildungsprävalenz und Hinweise auf mögliche Indikatorfehlbildungen. Signifikante Assoziationen wurden nicht nachgewiesen.

Die Fehlbildungen, für die in der Literatur ein möglicher Zusammenhang mit radioaktiver Umweltbelastung berichtet wurde, sind in der nachfolgenden Tabelle 5.1 aufgelistet.

Tabelle 5.1 Literatur zum Zusammenhang zwischen ionisierenden Strahlen und Fehlbildungen

Hydrocephalus, Spina bifida, Neuralrohrdefekte, Mikrocephalie	Lie et al., 1992; Little, 1993; Sever et al., 1988a und 1988b; Caclayan et al., 1989; Mocan et al., 1992; Mocan et al., 1990; Parker et al., 1999
Chromosomale Aberrationen (Trisomie 21)	Sperling et al., 1994; Ericson et al., 1994; Boice et al., 1994; Burkart et al., 1997; Ramsay et al., 1991; Huether et al., 1996; Zatsepin, 2007
Gesichtsspalten	Zieglowski et al., 1999; Scherb et al., 2004
Herzfehler	Scherb et al., 2003
Oesophagusatresie	Sever et al., 1988a
Hüftluxation	Sever et al., 1988a
Katarakt	Lie et al., 1992

Die in der Literatur - im Zusammenhang mit ionisierenden Strahlen - berichteten Fehlbildungen lassen sich den folgenden Organkategorien zuordnen: Zentralnervensystem, Chromosomale Aberrationen, Muskel- und Skelettsystem, kardiovaskuläres System, Gesichtsspalten, Gastrointestinaltrakt, internes Urogenitalsystem und Auge. Große Kohortenstudien, die alle verschiedenen Fehlbildungen einbeziehen und Aussagen zu möglichen Assoziationen treffen könnten, liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

5.3. Einflüsse von medizinischer/beruflicher Strahlenbelastung bzw. von Pestiziden/Insektiziden auf die Fehlbildungsprävalenz

Der Zusatzfragebogen bezog sich inhaltlich auf die folgenden Themenkomplexe: Einsatz medizinischer Strahlenbelastung, Einfluss beruflicher Strahlenbelastung sowie Verwendung von Pestiziden/Insektiziden während des ersten Trimenons der Schwangerschaft.

Strahlenexposition

Bei der Auswertung war die Tatsache überraschend, dass etwa jede 58. Schwangere (66 von 3.816, entsprechend 1,7%) in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft einer medizinischen Strahlenbelastung ausgesetzt war (SR und VR zusammen). Ein Zusammenhang zwischen den Röntgenuntersuchungen und dem Auftreten von Fehlbildungen war nicht festzustellen.

Sowohl in der Studienregion als auch in der Vergleichsregion wurde bei selbst berichteter beruflicher Strahlenexposition der Mutter (validiert durch die Angabe des Tragens eines Dosimeters, 29 von 55 Müttern) im Zeitraum der Frühschwangerschaft ein 3-fach erhöhtes Fehlbildungsrisiko festgestellt. Bei der Einschränkung auf die Fehlbildungen ohne die Deformitäten verstärkte sich dieser Zusammenhang (Sensitivitätsanalyse). Mit dem Leistungsreaktor als wichtigem weiteren Arbeitgeber war die Absolutzahl der beschäftigten Mütter (und auch Väter) in der Studienregion erwartungsgemäß höher als in der Vergleichsregion (2,0% gegenüber 1,0% der Mütter und 1,6% vs. 0,3% der Väter, siehe Tabelle 4.15). Alle diese 5 fehlgebildeten Kinder wurden jedoch von Müttern geboren, die im medizinischen Bereich tätig waren und

nicht beruflich in einem Leistungsreaktor gearbeitet hatten. Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen von eingeschränkter Aussagekraft. Die Durchführung einer Folgestudie mit einem spezifisch dafür entwickelten Studiendesign wäre notwendig, um dieses Ergebnis zu überprüfen bzw. zu verifizieren.

Pestizide / Insektizide

Bei der Analyse der Fehlbildungshäufigkeiten in Verbindung mit Selbstangaben zur Verwendung von Pestiziden/Insektiziden als möglichen Risikofaktoren wurden keine Zusammenhänge nachgewiesen. Es handelt sich bei diesen Angaben um rein erfragte Erinnerungen, die somit per se Unsicherheiten bezüglich des Wirkstoffes, des Zeitraumes und der Anwendungsdauer beinhalten können. Dies war auch die Begründung, für diese Studie auf eine weitere Spezifizierung dieser Fragen zu verzichten. Ein selektives Antwortverhalten ist wenig wahrscheinlich, da die Frage vor Geburt und eventueller Diagnose der Fehlbildung gestellt wurde.

Ein Zusammenhang zwischen Pestizid- bzw. Insektizid-Exposition mit dem Vorliegen angeborener Fehlbildungen wurde in dieser Studie nicht beobachtet.

5.4. Aussagefähigkeit und Grenzen der Studie

5.4.1. Stärken der Studie

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der vorausgegangenen Machbarkeitsstudie wurde das Studiendesign spezifisch zur Beantwortung der Hypothesen konzipiert. So konnte eine sehr hohe Power erzielt werden.

Die Einbeziehung von Lebend- und Totgeborenen und induzierten Aborten (aufgrund der ehemaligen embryopathischen Indikation) ist neben einer kontinuierlichen und kompletten Registrierung aller großen Fehlbildungen eine wesentliche Voraussetzung für die Ermittlung valider Prävalenzen und Trends.

Der Einschluss der induzierten Aborte vermeidet eine inkomplette Fehlbildungsprävalenz.

Die anamnestischen Angaben wurden vor der Geburt des Kindes erhoben, um einen möglichen „Recall Bias“ zu vermeiden. Exakte Definitionen der angeborenen Defekte,

ein standardisiertes Untersuchungsverfahren (Merkmalsliste), qualifizierte und speziell ausgebildete Untersucher und ein prospektives, populationsbezogenes Studiendesign stellen die Grundlage einer validen Fehlbildungserhebung dar.

Die hohe Qualität der Daten konnte durch die Erfahrungen aus dem Geburtenregister „Mainzer Modell“ und dem Wissen über Grundlagen und Fehlerquellen einer Fehlbildungserfassung sowie eine realistische Abschätzung der Teilnehmerraten erzielt werden. Eine protokollgerechte Daten- und Fehlbildungserfassung durch qualifizierte Studienärzte konnte für alle Regionen gewährleistet werden. Der hohe Grad der Standardisierung wurde durch die Erfassung mit dem CADE-Erhebungsinstrument unterstützt.

Diese Untersuchung bildet auch die Grundlage für eine spätere langfristige Nachverfolgung der genau beschriebenen Geburtenkohorte (nicht Bestandteil dieses Berichts). Die mögliche Exposition erfolgte während der sensiblen Phase der Schwangerschaft, und die möglichen Effekte ionisierender Strahlung auf das heranwachsende Kind können untersucht werden.

Dies beinhaltet somit auch Ansätze für weitere Hypothesen oder Studien. Es wurde nachgewiesen, dass - unter der Wahrung strikter Vorgaben - eine funktionierende Fehlbildungsregistrierung für eine ganze Region innerhalb weniger Monate zu etablieren ist.

5.4.2. Schwächen der Studie

Es konnte nicht mit absoluter Sicherheit überprüft werden, ob es sich bei den nicht erfassten Geburten nicht doch um eine Selektion gehandelt haben könnte. Dies erscheint jedoch aufgrund des Wissens über das maternale Migrationsverhalten und den logistischen Umgang mit Schwangerschaftsabbrüchen sowie der Kenntnis aus dem Mainzer Register überaus unwahrscheinlich.

Ein mögliches Abweichen von der vorgegebenen Arbeitsweise (z. B. standardisierte Erhebungsart) der Pädiater und/oder bei der Befragung durch die Hebammen hätte einen Grund für einen tatsächlich nicht vorhandenen Regionsunterschied darstellen können. Durch die gleiche intensive Schulung der beteiligten Personen wurde nachhaltig versucht, diese mögliche Fehlerquelle zu gering wie möglich zu halten.

Bei der Erfassung von zusätzlichen möglichen Confoundern (Strahlung/Pestizide) wurde auf eine weitere Aufschlüsselung verzichtet, da der eventuelle Einfluss auf die Fehlbildungsrate als überaus niedrig einzustufen war.

Teilweise wurde, auch aufgrund zusätzlicher regionaler Studien, mit schwangerschaftsspezifischen Grundlagen (z.B. Einordnung eines Gestationsdiabetes, Verordnung von Medikamenten, Genauigkeit bei der Erhebung der Anamnese, etc.) in den einzelnen Geburtskliniken unterschiedlich umgegangen. Dieses Vorgehen führte gegebenenfalls auch zu Kodierungsunterschieden bei den einzelnen Pädiatern.

5.5. Zusätzliche Anmerkungen zu den dargestellten Ergebnissen

Die in Abb. 4.2. (S. 65) dargestellte höhere Fehlbildungsrate bei den Kindern von Müttern, die den Zusatzfragebogen nicht beantwortet hatten (sowohl in der Studienregion; 5,1% vs. 4,2%, als auch in der Vergleichsregion; 5,6% vs. 4,4%), erklärt sich vor allem aus den Schwangerschaftsabbrüchen nach pränatalen Diagnose. In dieser Gruppe werden gehäuft Fehlbildungen diagnostiziert. Die Mütter konnten nicht um eine Teilnahme an einer Langzeitstudie gebeten werden.

Die Bereitschaft zur Teilnahme an einer möglichen Langzeitstudie (SR 91,2% vs. VR 80,2%) war in der Vergleichsregion (quasi „Nicht-Betroffene“) geringer ausgeprägt.

Aufgrund der relativ kurzen Laufzeit der Studie waren für die verschiedenen Regionen geringfügig unterschiedliche Fehlbildungsprävalenzen, Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit bestimmter Risikofaktoren (z.B. Gestationsdiabetes) und anderer beschreibender Parameter (z.B. Mehrlingsschwangerschaft) zu erwarten. Selbige zeigten sich letztendlich für diese Studie als nicht zufallsunabhängig.

Es konnten (wie schon im Antrag dargestellt) keine Aussagen zum Regionsvergleich für die selteneren Fehlbildungen (kleiner 1%) getroffen werden.

6. Zusammenfassung

Zusammenhänge zwischen ionisierender Strahlung während des ersten Trimenons der Schwangerschaft und dem Auftreten fetaler Fehlbildungen werden kontrovers diskutiert. Epidemiologische Kohortenstudien zu möglichen Auswirkungen niedrig dosierter Strahlungen auf den Menschen bzw. Feten wurden bisher kaum durchgeführt.

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurde ein möglicher teratogener Effekt innerhalb des 10km-Radius eines Leistungsreaktors (Biblis und Phillipsburg) im Vergleich mit einer kernkraftwerksfernen Region (Kaiserslautern und Umgebung) untersucht (entsprechend Hauptfragestellung 1). Weiterhin wurde innerhalb der Studienregion eine mögliche Abstandskorrelation getestet (entsprechend Hauptfragestellung 2). In beiden Regionen wurden im definierten Studienzeitraum (Pilot- und Feldphase: 11/2006 bis 2/2008) alle populationsbezogenen Geburten und Aborte standardisiert erhoben. Alle Lebendgeborenen wurden aktiv von speziell dafür geschulten Studienpädiatern untersucht. Statistisch wurde zum einen ein direkter Regionsvergleich H1 sowohl (univariat) als auch unter Berücksichtigung bekannter potentieller Confounder mittels logistischer Regression durchgeführt. Zum anderen erfolgte eine Abstandskorrelation H2 (1/Abstand) univariat und unter Berücksichtigung der aus H1 relevanten potentiellen Confounder.

Es wurde keine positive Assoziation zwischen der Nähe des mütterlichen Wohnsitzes (zu Beginn der Schwangerschaft) zu einem Leistungsreaktor und dem Auftreten von großen Fehlbildungen bei Neugeborenen/Feten festgestellt. Insgesamt wurden 5.273 Kinder in die Auswertung einbezogen. Von den 2.423 Kindern der Studienregion hatten 108 eine potentiell strahleninduzierte Fehlbildung (4,5%) und in der Vergleichregion 135 von 2.850 Kindern (4,7%). Dies entspricht einer RR von 0,94 und adjustiert nach möglichen Confoundern von 0,90. Bei einem β für 1/Abstand von 0,3634 (adjustiert 0,3737) konnte keine Abstandskorrelation ermittelt werden. Auch im Regionsvergleich für die Subgruppenanalyse der drei häufigsten Organkategorien konnte weder univariat noch unter Berücksichtigung der potentiellen Confounder eine Risikoerhöhung für die Studienregion errechnet werden. Die geplante Sensitivitätsanalyse ohne die Gruppe der Deformationen ergab weder univariat (RR 1,05) noch adjustiert (RR 1,00) abweichende Ergebnisse. Auch die „Fractional Polynomials“ zur Abstandskorrelation ergaben keine abweichenden Aussagen.

Somit ist festzustellen, dass die Fehlbildungsprävalenz im Studiengebiet im Vergleich zur Vergleichsregion nicht erhöht ist. Diese Aussage besteht auch bei Adjustierung für relevante individuelle Confounder, bei Ausschluss von Deformationen und für die getesteten häufigsten Organkategorien. Es gibt innerhalb der Studienregion keinen negativen Abstandstrend der Fehlbildungsprävalenz zum nächstgelegenen Leistungsreaktor.

Bei der Durchführung der Studie konnte die standardisierte Fehlbildungserfassung antragsgemäß durchgeführt werden. Die Studiendaten sind bezüglich Vollzähligkeit und Vollständigkeit intern validiert und erfüllen zudem auch die Kriterien einer externen Validierung. Systematische Fehler wurden nicht ermittelt. Von einer Untererfassung der Fehlbildungen ist nicht auszugehen. Die Vorgaben des Studienantrags wurden erfüllt. Studiendesign und Erfassungsinstrument haben sich bewährt. Mögliche bestehende Regionsunterschiede der beschreibenden Parameter waren durch sozio-demographische Unterschiede schlüssig zu erklären. Die Hauptfragestellungen waren hiervon nicht berührt.

Die erfragten Angaben zur mütterlichen medizinischen Strahlenbelastung, zur mütterlichen Verwendung von Pestiziden/Insektiziden sowie zur beruflichen Strahlenbelastung des Vaters hatten ebenfalls keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Von hohem wissenschaftlichem und gesundheitspolitischem Interesse ist der explorativ beobachtete Zusammenhang zwischen einer mütterlichen beruflichen Strahlenexposition im medizinischen Bereich in der Frühschwangerschaft und dem vermehrten Auftreten großer Fehlbildungen bei den Kindern. Dieser Beobachtung ist nachzugehen.

Summary

There is an ongoing discussion on possible correlations between maternal exposure to ionizing radiation during the sensitive period of the pregnancy and congenital birth defects of the offspring. Epidemiological cohort studies evaluating low dose exposures to ionizing radiation in humans and foetus are rare.

This prospective cohort study focused on possible teratogenic effects in the vicinity of nuclear power plants (≤ 10 km-radius) compared to a region further away from nuclear power plants (Main study question 1). Within the study region we tested for a distance correlation (Main study question 2). All population based births and abortions were standardized ascertained in both regions within the defined time period (pilot- and field phase: 11/2006 to 2/2008). All livebirths were actively examined by specially trained study paediatricians. The regions were statistically compared to each other univariately at first and then in a multiple logistic regression model, including known potential confounders (H1). Furthermore within the study region a distance correlation was estimated (1/Distance) univariately and including the previously identified potential confounders (H2).

No positive association was observed between the maternal residences at conception in the vicinity of a nuclear power plant (≤ 10 km-radius) and congenital major birth defects in the offspring. The analyses included 5,273 infants (livebirths, stillbirths and induced abortions following prenatal diagnosis of a major birth defect). Within the study region 2,423 infants including 108 with potentially ionising radiation induced major birth defects (4.5%) and 2,850 infants in the comparison region (4.7%). This corresponds to a RR of 0.94, adjusted RR 0.90. A β for 1/distance 0.3634 (adjusted 0.3737) does not indicate a negative distance correlation.

The sub-group analyses of the three most frequent organ categories did not reveal any positive association comparing the regions. Including the identified potential confounders did not change the estimate. In the planned sensitivity analysis, excluding the deformations (very unlikely to have a causal relation to ionizing radiation) from the birth defects, the previous results of the main study questions were confirmed (univariately RR 1.05 and after multiple logistic regression RR 1.00). Transforming the distance approach within the study region ("fractional polynomials") did not change the results substantially.

Concluding: An increased birth defect prevalence was not observed in the study region versus the comparison region (VR). The distance (calculated by Gauss-Krüger-Coordinates within the study region) to the next NPP was not correlated to the overall birth defect rate. None of the tested potential confounders influenced the results of the study questions.

The standardized procedures were established as planned. Completeness and internal validity were achieved and the criteria of an external validity were fulfilled. Systematic errors could not be identified. Furthermore no underreporting of birth defects was evident. All prerequisites as noted in the study proposal were met. In the pre study defined study areas surrounding the nuclear power plants Biblis and Phillipsburg as well as in the comparison region surrounding the city of Kaiserslautern the cohort could be ascertained continuously during the whole study period. Possible variations in the descriptive parameters could be explained by socio-demographic differences. The results of the main study questions remained unaffected.

The additional questions on maternal exposure to ionizing radiation due to medical reasons and the use of insecticides/pesticides as well as the paternal exposure to ionizing radiation at work did not influence the results.

However in an explorative analysis we calculated increased birth defect prevalence in the offspring of mothers with occupational exposure to ionising radiation in the first trimester of their pregnancy. This correlation needs to be clarified.

7. Literatur

- Adab N. Birth defects and epilepsy medication. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(6): 833-845
- Außerklinische Geburtshilfe in Deutschland - Qualitätsbericht 2004/5 (Gesellschaft für Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe e.V. (QUAG) web site) available at: <http://www.quag.de>. Accessed October 17, 2007
- BfS, Strahlenschutzforschung, Programmreport 2007. Claudia Bernhard-Ströl, Ralph Götde, Claudia Hachenberger, Angelika Löbke-Reinl, Annemarie Schmitt-Hannig. Seite 84-7
http://www.bfs.de/de/bfs/druck/netzpublikationen/bfs_schriften/bfs_schr_45_09.pdf
- Boice J, Linet M. Chernobyl, childhood cancer, and chromosome 21. *BMJ* 1994; 309: 139-40
- Brent RL. Utilization of Developmental Basic Science Principles in the Evaluation of Reproductive Risks from Pre- and Postconception Environmental Radiation Exposures. *Teratology* 1999;59:182-204
- Burkart W, Grosche B, Schoetzau A. Down Syndrome clusters in Germany after the Chernobyl accident. *Radiation research* 1997; 147: 321-8
- Caglayan S, Kayhan B, Menteshoglu S, Aksit S. Changing incidence of neural tube defects in Aegean Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989; 3(1): 62-5
- Chia S-E, Shi L-M. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup. Environ. Med* 2002; 59:149-155
- Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Jobbs CA, Cleves MA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J of Obstet Gynecol* 2008; 199: 237e1-237e9
- Cresswell PA, Scott JES, Pattenden S, Vrijheid M. Risk of congenital anomalies near the Byker waste combustion plant. *J Pub Health Med* 2003; 25(3): 237-242
- Czeizel AE. Hungarian surveillance of germinal mutations. Lack of detectable increase in indicator conditions caused by germinal mutations following the Chernobyl accident. *Hum Genet* 1989; 82(4): 359-66
- Czeizel AE, Elek C, Susanszky E. The evaluation of the germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. *Mutagenesis* 1991; 6(4): 285-8
- De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A, Schiavon R, Berletti R, Clementi M. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis. A review of literature. *Reproductive Toxicology* 2005; 20: 323-329
- de Wals P, Bertrand F, de La Mata I, Lechat MF. Chromosomal anomalies and Chernobyl. *Int J Epidemiol* 1988 Mar; 17(1): 230-1
- Dolk H, Lechat MF. Health surveillance in Europe: lessons from EUROCAT and Chernobyl. *Int J Epidemiol* 1993; 22(3): 363-8
- Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *British Medical Bulletin* 2003; 68: 25-45
- Doll R. Hazards of ionising radiation: 100 years of observations on man. *Br J Cancer* 1995; 72(6): 1339-49
- Doyle P, Maconochie N, Roman E, Davies G, Smith PG, Beral V. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 2000 Oct 14; 356 (9238):1293-9

- Dyomin S, Buldavov. LA et al. Factors effecting the morbidity in populations living in the vicinity of atomic industry plants. Elsevier 1994;142: 105-109
- Eadie MJ. Antiepileptic drugs as human teratogens. *Expert Opin Drug Safe* 2008; 7(2): 195-209
- Ericson A, Källén B. Pregnancy outcome in Sweden after the Chernobyl accident. *Environ Res.* 1994; 67(2):149-59
- Elliot EJ, Payne J, Morris A, Haan E, Bower C. Fetal alcohol syndrome: a prospective national surveillance Study. *Arch Dis Child* 2008;93:732-737
- Eurocat report 8: Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999. Eurocat central registry, University of Ulster, Northern Ireland, 2002
- Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applications living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environmental Health Perspectives* 2002;110: 441-449
- Garcia AM. Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: A review of mechanisms, methods, and results. *American Journal of Industrial Medicine* 1998; 33: 232-240
- Good Epidemiological Practice – IEA Guidelines for proper conduct of epidemiological research, Updated June 2004, <http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm>. Stand November 2005
- Hake G, Grünreich D. *Kartographie*. 7. Auflage, Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1994
- Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies an the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 328-38
- Harjulehto T, Rahola T, Suomela M, Arvela H, Saxen L. Pregnancy outcome in Finland after the Chernobyl accident. *Biomed Pharmacother.* 1991; 45(6): 263-6.
- Harjulehto-Mervaala T, Salonen R, Aro T, Saxen L. The accident at Chernobyl and trisomy 21 in Finland. *Mutat Res.* 1992 Mar; 275(2): 81-6.
- Hinz G, Kaul A. Radiation exposure and pregnancy, *Gynäkologe* 1987; 20(3):137-43
- Hoffmann W. Fallout from the Chernobyl nuclear disaster and congenital malformations in Europe. *Arch Environ Health.* 2001; 56(6): 478-84
- Huether CA, Haroldson K, Ellis PM, Ramsay CN. Impact of prenatal diagnosis on revised lifebirth prevalence estimates of Down syndrome in the Lothian region of Scotland, 1978-1992. *Genet Epidemio* 1996; 13(4): 367-75
- Irl C, Schoetzau A, van Santen F, Grosche B. Birth prevalence of congenital malformations in Bavaria, Germany, after the Chernobyl accident. *Eur J Epidemiol.* 1995c; 11(6): 621-5
- Jöckel KH, Babitsch B, Bellach BM, Bloomfield K, Hoffmeyer-Zlotnik J, Winkler J. Messung und Quantifizierung soziographischer Merkmale in epidemiologischen Studien. In: Ahrens W, Bellach BM, Jöckel, KH (Hg.). *Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie*, Schriften des Robert-Koch-Instituts, München: MMV Medizin Verlag 1998; 7-38
- Kahmen H. *Vermessungskunde II*. Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1986
- Källén B. The Chernobyl accident and pregnancy outcome. *Acta Paediatr* 1995; 84(4): 357-9
- Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. *New Engl J Med* 1983; 308: 424-431
- Kim SH, Lee JH, Oh H, Kim SR, Lee CS, Jo SK, Kim TH, Lee YS. Dependence of malformation upon gestational age and exposed dose of gamma radiation. *J Radiat Res* 2001; 42: 255-64

- Kim SH, Kim SR, Lee YS, Kim TH, Jo SK, Lee CS. Influence of gestational age at exposure on the prenatal effects of gamma radiation. *J Vet Sci* 2001; 2(1): 37-42
- Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US Public Health research. *Ann. Rev. Public Health* 1997; 18: 341-378
- Lazjuk GI, Nikolaev DL, Novikova IV. Changes in registered congenital anomalies in the Republic of Belarus after the Chernobyl accident *Stem cells* 1997; 15 Suppl 2:255-60
- Lie RT, Irgens LM, Skjaerven R, Reitan JB, Strand P, Strand T. Birth defects in Norway by levels of external and food-based exposure to radiation from Chernobyl. *Am J Epidemiol* 1992; 136(4): 377-88
- Little J. The Chernobyl accident, congenital anomalies and other reproductive outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993; 7(2): 121-51
- Loffredo CA, Slbergeld EK, Ferencz C, Zhang J. Association of Transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (6):529-535
- Lynberg MC, Edmonds LD. Surveillance of birth defects. In: W. Halperin and EL Baker (eds.), *Public Health Surveillance*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1992; 12: pp 157-77
- Mocan H, Bozkaya H, Mocan MZ, Furtun EM. Changing incidence of anencephaly in the eastern Black Sea region of Turkey and Chernobyl. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990; 4(3): 264-8
- Mocan H, Bozkaya H, Ozbay G, Mocan MZ, Aydemir V. Neural tube defects in eastern Black Sea region in 1990. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6(4): 465
- Nurminen T. The epidemiologic study of birth defects and pesticides. *Epidemiology* 2001; 12:145-146
- Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, Aitkin M, Craft AW. Stillbirth among offsprings of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 1999; 354:1407-14
- Prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Res Health* 2000;24(1):32-41
- Queißer-Luft A, Wiesel A, Stolz G, Borck G, Schlaefer K, Zabel B, Spranger J. Klinisches Neugeborenencreening zur Erfassung angeborener Fehlbildungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 1319-25
- Queißer-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 10,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:163-7
- Queißer-Luft A und Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 38: 2464-2471
- Ramsay CN, Ellis PM, Zealley H. Down`s Syndrome in the Lothian region of Scotland – 1978 to 1989. *Biomed Pharmacother* 1991; 45: 267-72
- Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 964-974
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. 7. Aufl., Elsevier/Urban & Fischer, München 2006.
- Scherb H, Weigelt E. Zunahme der Perinatalsterblichkeit, Totgeburten und Fehlbildungen in Deutschland, Europa und in hoch belasteten deutschen und europäischen Regionen nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl im April 1986. *Berichte des Otto Hug Strahleninstituts* 2003; Bericht 24: S35-75
- Scherb H, Weigelt E. Spaltgeburten in Bayern vor und nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2004; 8: 106-10

- Schreinemachers DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. wheat-producing states. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111 (9): 1259-1264
- Sever LE, Gilbert ES, Hessol NA, McIntyre JM. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. *Am J Epidemiol* 1988a; 127(2): 226-42
- Sever LE, Hessol NA, Gilbert EX, McIntyre JM. The prevalence at birth of congenital malformations in communities near the Hanford site. *Am J Epidemiol* 1988b; 127(2): 243-54
- Sever LE, Arbuckle TE, Sweeney A. Reproductive and developmental effects of occupational pesticide exposure: epidemiologic evidence. *Occup Med* 1997; 12:305-325
- Shepard TH. *Katalog of teratogenic agents*. John Hopkins University press. 2001, 10th edition.
- Siffel C, Otos M, Czeizel AE. Congenital abnormalities and indicators of germinal mutations in the vicinity of the Paks nuclear plant, Hungary. *Mutagenesis* 1996 May; 11(3): 299-303
- Sperling K, Pelz J, Wegner RD, Dorries A, Gruters A, Mikkelsen M. Significant increase in trisomy 21 in Berlin nine months after the Chernobyl reactor accident: temporal correlation or causal relation? *BMJ* 1994; 309 (6948): 158-62
- Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Bettner M. Case control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 275-284
- Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW. Errors in morphogenesis: Concepts and terms. *J Pediatr* 1982;100: 160-65
- STROBE checklist, version 4 (Oct / Nov 2007); http://www.strobe-statement.org/PDF%20hochladen/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf. Stand November 2007
- UNSCEAR Report 2000; Sources and effects of ionizing radiation; Vol. I Sources, Annex A: Dose assessment methodologies, Kapitel III "Atmospheric dispersion from a near-surface release"; <http://www.unscear.org/pdf/annexa.pdf>
- Yamazaki JN. A review of the literature on the radiation dosage required to cause manifest central nervous system disturbance from in utero and postnatal exposure. *Pediatrics* 1966; 37: 877-903
- Van Santen F, Irl C, Grosche B, Schoetzau A. Untersuchungen zur Häufigkeit kindlicher bösartiger Neubildungen und angeborener Fehlbildungen in der Umgebung bayrischer kerntechnischer Anlagen. Bericht im Rahmen des Strahlenbiologischen Umweltmonitorings Bayern 1995
- Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, Boschi G, Busby A, Jorgensen T, Pointer P, Eurohazcon collaborative group. *Occup Environ Med* 2002; 59: 768-776
- Wilhelmy H. *Kartographie in Stichworten*. 6. Auflage, Verlag F. Hirt, Unterägeri, 1996
- Winkler J, Stolzenberg H. Der Sozialschichtindex im Bundes-Gesundheitssurvey. *Das Gesundheitswesen* 1999; 61: S178-S183
- Wolf Ch. Zur Messung des sozialen Status in epidemiologischen Studien: Ein Vergleich unterschiedlicher Ansätze. In: Ahrens W, Bellach BM, Jöckel KH (Hg.). *Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie*, Schriften des Robert-Koch-Instituts, 1998, München: MMV Medizin Verlag, 75-86
- Zatsepin I, Verger P, Robert-Gnansia E, Gagnière, Tirmarche M, Khmel R, Babicheva I, Lazjuk G. Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: Link with the Chernobyl accident? *Reproductive Toxicology* 2007;24:289-295
- Ziegłowski V, Hemprich A. Spaltgeburtenrate der ehemaligen DDR vor und nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl. *MundKieferGesichtsChir* 1999; 3: 195-9

8. Danksagung

Die Autoren bedanken sich für die finanzielle Förderung der Studie beim Bundesamt für Strahlenschutz und dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit.

Studienpädiater

Dr. med. Thomas Fabian,	Krankenhaus der evang. Diakonissenanstalt, Speyer
Dr. med. Kirsten Henn,	Westpfalzkrankenhaus, Kaiserslautern
Dr. med. Cornelia Joiko,	Stadtkrankenhaus, Worms
Dr. med. Isabella Munk,	Stadtkrankenhaus, Worms
Dr. med. Stefan Schmitt,	Westpfalzkrankenhaus, Kaiserslautern
Lucca Seipenbusch,	Westpfalzkrankenhaus, Kaiserslautern
Marcel Sena-Pritsch,	Krankenhaus der evang. Diakonissenanstalt, Speyer

Teilnehmende Kliniken und Institute

Kaiserslautern, Westpfalzkrankenhaus	Kinderklinik: Herr CA Prof. Dr. G. Rupprath Frauenklinik: Herr CA Prof. Dr. H.J. Voigt Team des Kreißsaals und der Neugeborenenstation
Speyer, Krankenhaus der evangelischen Diakonissenanstalt	Kinderklinik: Herr CA Dr. P. Zinn Frauenklinik: Herr CA Dr. M. Eissler Team des Kreißsaals und der Familiengeburt
Worms, Stadtkrankenhaus	Kinderklinik: Herr CA Prof. Dr. H. Skopnik Frauenklinik: Herr CA Prof. Dr. T. Hitschold Team des Kreißsaals
<hr/>	
Bensheim, Heilig Geist Krankenhaus	Belegärzte: Stellvertretend Dr. M. Wiemers PDL: Frau Epsen und Stellvertreter Team des Kreißsaals
Bruchsal, Fürst-Stirum Klinikum	Frauenklinik: Herr CA Prof. Dr. J. Wacker Team der Neugeborenenstation
Germersheim, Asklepios Klinik	Frauenklinik: Herr CA Dr. S. Pastor Team des Kreißsaals

Heppenheim, Kreis Krankenhaus Bergstraße	Frauenklinik: Frau CÄ Dr. U. Hurst Kinderärztin: Frau Dr. H. Pfenning Team des Kreißsaals und der Neugeborenenstation
Heidelberg, Frauenklinik der Karl-Ruprechts Universität	Frauenklinik: CA Prof. Dr. C. Sohn OA PD Dr. H. Maul Kinderklinik: OA Dr. B. Beedgen Sekretariat Frau Krüger und Sr. Dana Team des Kreißsaals
Homburg, Universitätsfrauenklinik	Frauenklinik: Herr CA Prof. Dr. W. Schmitt OÄ Frau Dr. S. Jacob Kinderklinik: Herr CA Prof. Dr. L. Gortner Team des Kreißsaals und Frau Scheidhauer (Archiv)
Karlsruhe, Städtisches Klinikum	Frauenklinik: CA Prof. Dr. H.U. Ulmer OA Dr. Nitsch Sekretariat Frau Leonhard
Landstuhl, St. Johannis Klinikum	Frauenklinik: Frau CÄ Dr. M. Mader Team des Kreißsaals und der Neugeborenenstation
Mainz, Frauenklinik der Johannes-Gutenberg Universität	Frauenklinik: Herr CA Prof. Dr. H. Kölbl Kinderklinik: Herr CA Prof. Dr. F. Zepp Team des Kreißsaals
Mainz, St. Hildegardis Krankenhaus	Frauenklinik: Herr CA Prof. Dr. F. Peters Team des Kreißsaals
Mainz, St. Vincenz und Elisabeth Hospital	Frauenklinik: Herr CA Prof. Dr. W. Wiest Team des Kreißsaals
Pirmasens, Städtisches Krankenhaus	Frauenklinik: Herr CA Dr. H.H. Senft Kinderklinik: Herr CA Dr. H.G. Kläber Team des Kreißsaals und der Neugeborenenstation
Schwetzingen, Kreis Krankenhaus	Frauenklinik: Herr CA PD Dr. K. Görke Team des Kreißsaals
Worms, Evangelisches Krankenhaus Hochstift	Herrn Drs. Th. Herbel und F. Schweikert Team des Kreißsaals und der Neugeborenenstation
Zweibrücken, Evangelisches Krankenhaus	Frauenklinik: Herr CA PD Dr. D. Mink / Dr. P. Mayer, OA Dr. M. Nowotny Team des Kreißsaals und der Neugeborenenstation

Kooperation der Mitarbeiter aus den zusätzlichen Abteilungen für Pränataldiagnostik des Klinikums Darmstadt, der Universitätsfrauenklinik Mannheim, den Instituten für Pathologie der Universität Heidelberg, Klinikum Kaiserslautern, Universität Mannheim, Universität Mainz und der Praxis Dr. Bertling, Speyer.

Unterstützung durch die Kliniken und Institute, die uns bei der Überprüfung der Vollständigkeit mit Daten behilflich waren:

Darmstadt, Alice-Hospital, Prinzessin Margarete und Marienhospital; Grünberg, Kreiskrankenhaus; Kandel, Aklepios-Südpfalzklinik; Kirchheimbolanden, Donnersbergkreis Krankenhaus; Landau, Städt. Krankenhaus und Vinzentius-Krankenhaus; Neunkirchen, St. Josef Krankenhaus und Städtisches Krankenhaus Neustadt, Hetzstift; Ludwigshafen, Städtisches Klinikum und St. Marienkrankenhaus; Mannheim, Diakonissenkrankenhaus, Theresienkrankenhaus und St. Hedwig; Karlsruhe, St. Marien- und Vincentius Hospital und evangelische Diakonissenanstalt; Heidelberg, Klinikum St. Elisabeth, St. Josef Krankenhaus, Krankenhaus Salem.

Expertengremium

Frau Prof. Dr. A. Latos-Bielenska	Chief of the Institute of Human Genetics of the Polish Academy of Science Poznan, Poland
Herr Prof. Dr. K. Sperling	Geschäftsführender Direktor, Institut für Humangenetik, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin
Herr Prof. Dr. J. Spranger	Chefarzt Pädiatrie, Emeritus, Universitätskinderklinik, Mainz; Senior Genetic Scholar, Greenwood Genetic Center, South Carolina, USA
Herr Prof. Dr. S. Wirth	Chefarzt Pädiatrie, Zentrum für Kinder und Jugendheilkunde Helios-Klinikum Wuppertal

Engagement bei der Optimierung der CADE Studiensoftware von Herrn Marcel Engel, Firma M-Spec, Mainz

Beratung in Fragen des Datenschutzes durch Frau Dr. I. Reinisch, Datenschutzbeauftragte des Universitätsklinikums Mainz und Herrn Smolle, Büro des Landesbeauftragten für den Datenschutz Rheinland-Pfalz, Mainz

Entwicklung des Studien-Logos
Herr Niels Müller, ReelTeez Design

Wir danken den Einwohnermeldeämtern und statistischen Landesämtern, die uns Daten - auch vor Veröffentlichung - individuell studienspezifisch zur Verfügung gestellt haben.

Insbesondere danken wir allen Eltern, die durch ihre Teilnahme die Durchführung der Studie überhaupt möglich gemacht haben.

9. Anhänge

- Anhang 1 Fehlbildungskatalog
- Anhang 2 Karten der Studienregion (Biblis und Philippsburg; 10-und 20-km Umkreis)
- Anhang 3 Karten der Vergleichsregion (Kaiserslautern und Umgebung)
- Anhang 4 Fragebogen mit Zusatzfragen
- Anhang 5 Liste der Müllverbrennungsanlagen und Mülldeponien

Anhang 1 – Fehlbildungskatalog (KuK)

Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems	
740000="Anencephaly"	Total oder partielles Fehlen von Hirngewebe und Schädelkalotte, Gesichtschädel ist meist normal geformt.
740001="Hemianencephaly"	
740002="Hemicephaly"	
740099="Others"	
740100="Craniorachischisis"	
740200="Iniencephaly"	
Spina bifida	Mittelliniendefekt der knöchernen Wirbelsäule – meistens die hinteren Wirbelbögen betreffend, was zu einer Hernierung des Spinalkanals und/oder der Meningen führt.
741000="Spina bifida with hydrocephaly"	
741001="Spina bifida with Arnold-Chiari malformation"	
741900="Spina bifida without hydrocephaly"	
741901="Hydromeningocele (spinal)"	
741902="Meningocele (spinal)"	
741903="Meningomyelocele"	
741904="Myelocele"	
741905="Myelocystocele"	
741906="Rachischisis"	
741907="Spina bifida aperta"	
741908="Syringomyelocele"	
741909="Spina bifida occulta"	Diese Form der Spina bifida ist dadurch gekennzeichnet, dass sich nur ein zweigespaltener Wirbelbogen findet, ohne dass das Rückenmark mit seinen Meningen beteiligt ist.
742000="Encephalocele"	Zystisches Vorhandensein und Ausweitung von Hirnhäuten und Hirngewebe außerhalb des Gehirnschädels – bedeckt von normaler Haut
742001="Encephalomyelocele"	
742002="Hydroencephalocele"	
742003="Hydromeningocele (cranial)"	
742004="Meningoencephalocele"	
742005="Meningocele (cerebral)"	
742102="Specified abnormalities of brain"	

742201="Holoprosencephaly" 742202="Arrhinencephaly"	Fehlen des ersten Hirnnerventraktes (Olfaktorius). Das Spektrum der Anomalien reicht von einem normalen Gehirn, außer des ersten Hirnnerventrakts, bis zu dem Bild eines Single Ventrikels (Holoprosencephalie).
742203="Agyria" 742204="Lissencephaly"	Weitgehend glatte Hirnoberfläche, schwach ausgeprägte grobe Hirnwindungen.
742205="Mikrogyria" (Pachygyrie)	
742206="Cerebral cortex atrophy"	
742207="Cerebral cortex heterotopia"	
742208="Agenesis of corpus callosum"	
742210="Cerebellum agenesis"	
742211="Cerebellum hypoplasia"	
742214="Thalamic defect"	
742215="Hypothalamic defect"	
742216="Midbrain abnormalities"	
742217="Pons abnormalities"	
742218="Medulla abnormalities"	
742219="Basal ganglion abnormalities"	
742221="Falx abnormalities"	
742299="Others"	
742300="Congenital hydrocephaly"	Dilatation des Ventrikelsystems, welches nicht auf eine primäre Atrophie des Gehirn zurück zuführen ist, mit oder ohne Vergrößerung des Kopfumfangs. (Ausgeschlossen wird ein Hydrocephalus nach intercerebraler Blutung).
742301="Aqueduct stenosis"	
742303="Atresia of Foramen Magendii"	
742304="Atresia of Foramen Luschkae"	
742306="Hydranencephaly"	
742307="External hydrocephaly"	Erweiterung der äußeren Liquorräume von mehr als 5mm.
742401="Congenital cerebral cyst"	
742404="Porencephaly"	
742406="Dandy-Walker malformation"	
742407="Arnold-Chiari malformation"	
742408="Vascular malformations of brain"	
742499="Others"	
742500="Specified abnormalities of spinal cord"	
742501="Amyelia"	
742502="Atelomyelia (congenital)"	
742503="Inhibition malformation of cauda equina"	

742504="Hydromyelia"	
742505="Hydrorrhachis"	
742506="Haematomyelia"	
742507="Malformation of meninges"	
742508="Hypoplasia of spinal cord"	
742509="Myelatelia"	
742800="Specified abnormalities of nervous system"	
742848="Spinal muscle atrophy"	
Fehlbildungen des Auges	
743000="Anophthalmia"	Einseitiges oder beidseitiges Fehlen von Augengewebe.
743001="Cryptophthalmos"	
743200="Buphthalmos"	
743201="Glaucoma"	Vergößerter Augapfel als Resultat erhöhten Augeninnendrucks während der Fetalperiode.
743300= »Lens abnormalities »	
743301= »Cataract »	Transparenzveränderungen in der kristallinen Linse.
743302="Dislocation of lens"	
743401="Aniridia"	
743403="Coloboma of iris"	
743406="Iris atrophie/dysplasia"	
743407="Atresia of pupil"	
743415="Epibulbar dermoid"	
743499="Others"	
743505="Hypoplasia/dysplasia of optic nerve"	
743506="Coloboma involvic optic nerve"	
743507="Optic disc atrophy"	
743510="Aplasia/dysplasia of retina"	
743511="Coloboma of retina/ ongenit"	
362700="Retinitis pigmentosa"	
362701="Hereditary retinal dystrophies"	
743616="Absent eyelids"	
743617="Coloboma of eyelids"	
743622="Ptosis of eyelids"	
743625="Synechiae of eyelids"	
743802="Cyclopia"	
Fehlbildungen des Ohres	
744000="Abnormalities of ear causing impairment of hearing"	
744001="Auditory canal general abnormal"	
744002="Atretic auditory canal"	
744004="Middle ear, general abnormalities"	
744005="Absent auditory ossicles"	
744006="Abnormal auditory ossicles"	

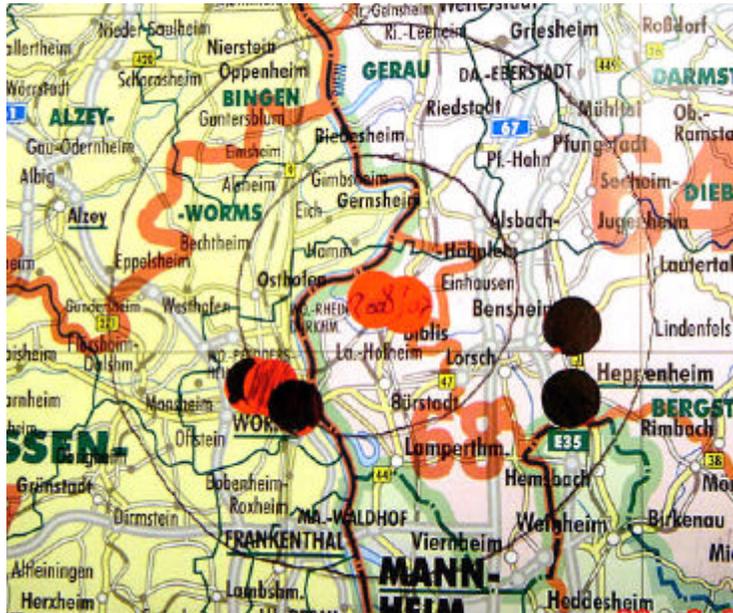
744008="Temporal bone aplasia/dysplasia"	
744009="Cochlear/saccular abnormalities"	
744010="Vestibular apparatus abnormalities"	
744202="Absent ears"	Fehlende Ohrmuscheln mit oder ohne Fehlen des Gehörgangs eines oder beider Ohren.
744400="Branchial cleft, cyst or fistula-preauricular sinus"	z.B. Laterale Halsfistel.
744800="Other specified abnormalities of face and neck"	
Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems	

745000="Truncus arteriosus/common truncus"

Ursprung eines über einem VSD reitenden Truncus, aus dessen aufsteigendem Anteil die Koronararterien, die Pulmonalarterien und der Körperkreislauf versorgt werden.

Anhang 2 – Karten der Studienregion (Biblis und Philippsburg; 10km- und 20km-Umkreis)

1. Worms (KKW Biblis)

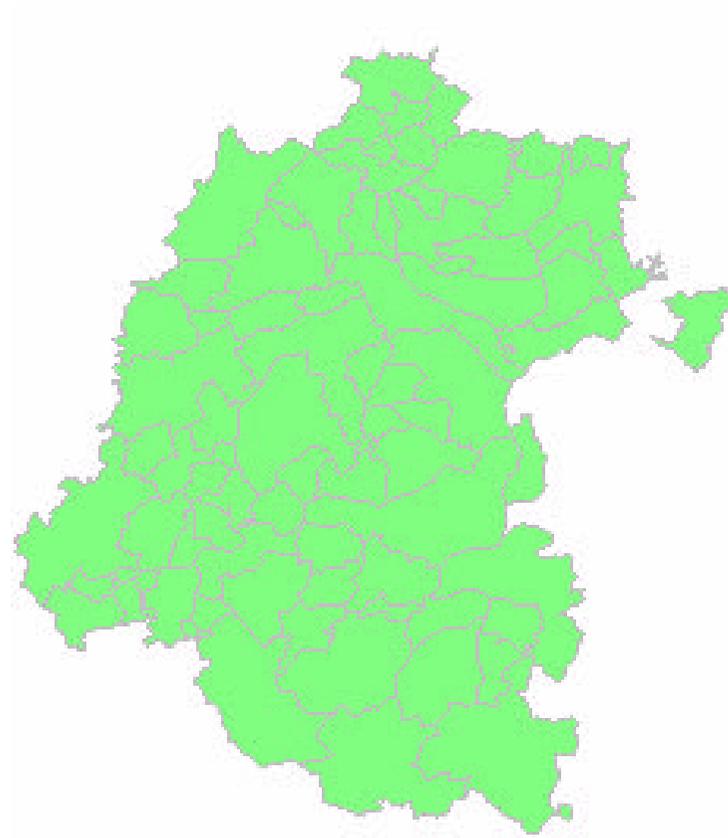
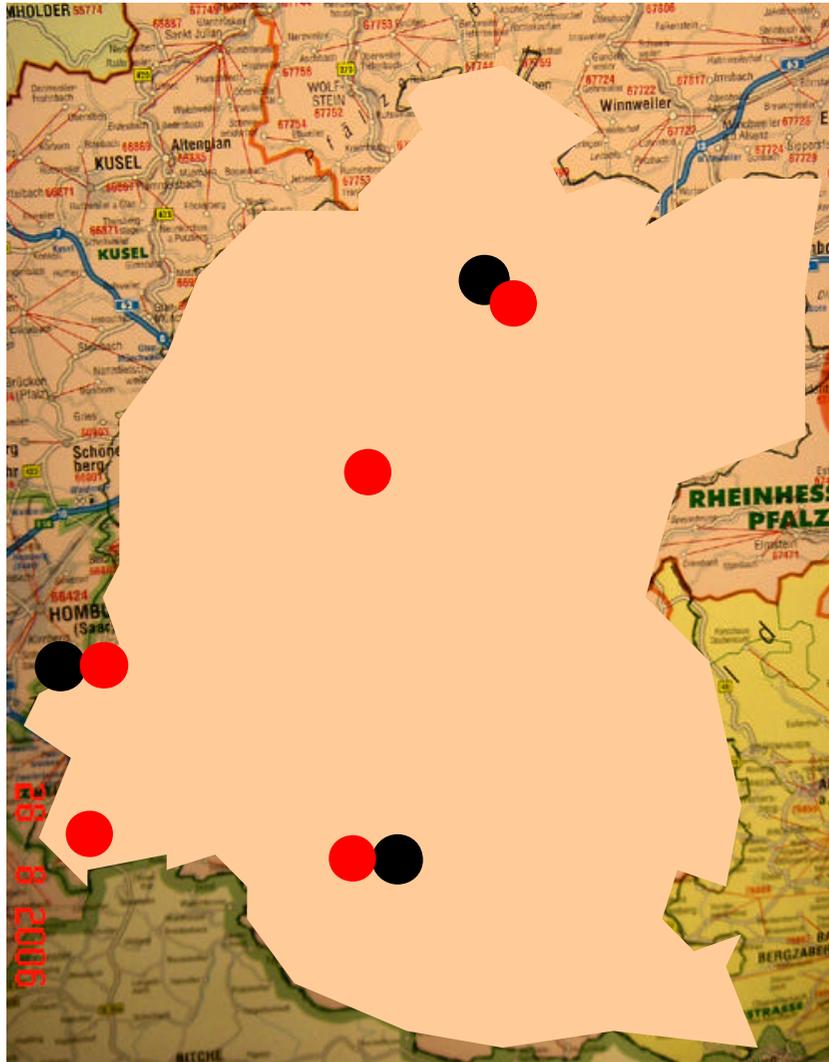


- LR mit Abschaltdatum
- Kinderklinik (schraffiert)
- Einbezogene Geburtskliniken >100 erwarteten Geburten
- Einbezogene Geburtskliniken \leq 100 erwarteten Geburten

2. Speyer (KKW Philippsburg)



Anhang 3 – Karten der Vergleichsregion (Kaiserslautern und Umgebung)



- Kinderklinik
- Geburtsklinik



- 1) ZENTRUM
- 2) Klinik
- 2a) Hausgeburt Pathologiebefund
- 3) Nummer des Mehrlings 0 1 2 3 4
- 4) Geburtsnummer
- 5) Jahr 200
- 6) Untersucher

KIND 1

- 7) Geburtsdatum |__| |__| |2|0|0|__|
- 8) Region |__|
- 9) Geschlecht ₁ Männlich ₂ Weiblich ₃ Intersex ₉ Nicht bekannt
- 10) Geburtsgewicht |__| |__| |__| |__| g ₉₉₉₉ Nicht bekannt
- 11) Länge |__| |__| |__| mm ₉₉₉ Nicht bekannt
- 12) Kopfumfang |__| |__| |__| mm ₉₉₉ Nicht bekannt
- 13) Apgar |__| |__| / |__| |__| / |__| |__| ₉₉ Nicht bekannt
- 14) Nabelschnur-ph arteriell |__| |__| |__| ₉₉ Nicht bekannt

- 15) Zahl der Mehrlinge 1 2 3 4 ₉ Nicht bekannt
- 16) Mehrlingsdeskription Monochorial Dichorial Nicht bekannt
 Monoamnial Diamnial Nicht bekannt

- 17) Morbidität (SCHL.D) |__| |__| |__| |__| |__| |__|

- 18) Todesdatum |__| |__| |2|0|0|__|
- 19) Todeszeitpunkt ₁ Ante partum
₂ Sub partu
₃ Erste 7 Lebenstage
₉ Nicht bekannt
- 20) Todesursache (SCHL.D) |__| |__| |__| |__| |__| |__|



KIND 2

21) Angeborene morphologische Defekte (AMD) ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt

1. _____ | | | | | | | |

10. _____ | | | | | | | |

2. _____ | | | | | | | |

11. _____ | | | | | | | |

3. _____ | | | | | | | |

12. _____ | | | | | | | |

4. _____ | | | | | | | |

13. _____ | | | | | | | |

5. _____ | | | | | | | |

14. _____ | | | | | | | |

6. _____ | | | | | | | |

15. _____ | | | | | | | |

7. _____ | | | | | | | |

16. _____ | | | | | | | |

8. _____ | | | | | | | |

17. _____ | | | | | | | |

9. _____ | | | | | | | |

18. _____ | | | | | | | |

22) Postnatale Chromosomenanalyse ₁ Unauffällig ₂ Pathologisch ₃ Nicht erhoben ₉ Nicht bekannt

23) Sonographie Unauffällig Pathologisch Kontrollbedürftig

a) Niere rechts ₁ ₂ ₃

b) Niere links ₁ ₂ ₃

c) Hüfte rechts ₁ ₂ ₃

d) Hüfte links ₁ ₂ ₃

e) Herz ₁ ₂ ₃

f) Schädel ₁ ₂ ₃



SCHWANGERSCHAFT 1

- 24) Kontrolluntersuchungen ₁ Ja ₂ Nein ₉₉ Nicht bekannt
- 25) Anzahl der Ultraschalluntersuchungen? |__|__| ₉₉ Nicht bekannt
- 26) Pathologische Sonographie? ₁ Ja 26a) |__|__| SSW ₂ Nein ₉₉ Nicht bekannt
- 26b) Diagnose _____
- 27) Sonographische Softmarker? ₁ Ja 27a) |__|__| SSW ₂ Nein ₉₉ Nicht bekannt
- 27b) Welche _____

- 28) Chorionzottenbiopsie ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 28a) Pathologisch ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 28.1) Amniozentese ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 28.1a) Pathologisch ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 28.2) Pränatale Molekulargenetik ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 28.2a) Pathologisch ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 28.2b) Diagnose _____

29) Gestationsalter |__|__| SSW ₉₉ Nicht bekannt

30) Medikamente in der Schwangerschaft ₁ Ja ₂ Nein ₉₉ Nicht bekannt

- | 30a) Handelsname | 30b)
von Woche | 30c)
bis Woche | 30d)
Code |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1. _____ | __ __ | __ __ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
| 2. _____ | __ __ | __ __ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
| 3. _____ | __ __ | __ __ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
| 4. _____ | __ __ | __ __ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
| 5. _____ | __ __ | __ __ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
| 6. _____ | __ __ | __ __ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
| 7. _____ | __ __ | __ __ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
| 8. _____ | __ __ | __ __ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ |

30e) Perikonzeptionelle Folsäure ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt

SCHWANGERSCHAFT 2

31) Krankheiten und Risiken vor und während der Schwangerschaft

[INT.: MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH]

0 Keine

99 Nicht bekannt

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 01 Familiäre Belastung (Diabetes, Hypertonie, Missbildungen, genet. / psych. Krankheiten)
31a) Welche: _____ | <input type="checkbox"/> 27 Behandlungsbedürftige Allgemeinerkr. |
| <input type="checkbox"/> 02 Frühere eigene schwere Erkrankungen (z.B. Herz, Lunge, Leber, Nieren, ZNS, Psyche)
31b) Welche: _____ | <input type="checkbox"/> 28 Dauermedikation |
| <input type="checkbox"/> 03 Blutungs-/Thromboseneigung | <input type="checkbox"/> 29 Abusus |
| <input type="checkbox"/> 04 Allergie 31c) Welche: _____ | <input type="checkbox"/> 30 Besondere psychische Belastung |
| <input type="checkbox"/> 05 Frühere Bluttransfusionen | <input type="checkbox"/> 31 Besondere soziale Belastung |
| <input type="checkbox"/> 06 Bes. psych. Belastung (z.B. fam. oder berufl.) | <input type="checkbox"/> 32 Blutungen vor der 28. SSW |
| <input type="checkbox"/> 07 Bes. soz. Belast. (Integr.-probleme, wirtsch. Probl.) | <input type="checkbox"/> 33 Blutungen nach der 28. SSW |
| <input type="checkbox"/> 08 Rhes.-Inkompatib. (bei vorangeg. Schwangerschaft) | <input type="checkbox"/> 34 Placenta praevia |
| <input type="checkbox"/> 09 Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> 35 Mehrlingsschwangerschaft |
| <input type="checkbox"/> 10 Adipositas | <input type="checkbox"/> 36 Hydramnion |
| <input type="checkbox"/> 11 Kleinwuchs | <input type="checkbox"/> 37 Oligohydramnie |
| <input type="checkbox"/> 12 Skelettanomalien | <input type="checkbox"/> 38 Terminunklarheit |
| <input type="checkbox"/> 13 Schwangere unter 18 Jahren | <input type="checkbox"/> 39 Placenta-Insuffizienz |
| <input type="checkbox"/> 14 Schwangere über 35 Jahren | <input type="checkbox"/> 40 Isthmozervikale Insuffizienz |
| <input type="checkbox"/> 15 Vielgebärende (mehr als 4 Kinder) | <input type="checkbox"/> 41 Vorzeitige Wehentätigkeit |
| <input type="checkbox"/> 16 Zustand nach Sterilitätsbehandlung | <input type="checkbox"/> 42 Anämie |
| <input type="checkbox"/> 17 Zustand nach Frühgeburt (vor 38. SSW) | <input type="checkbox"/> 43 Harnwegsinfektion |
| <input type="checkbox"/> 18 Zustand nach Mangelgeburt | <input type="checkbox"/> 44 Indirekter Coombstest positiv |
| <input type="checkbox"/> 19 Zustand nach 2 oder mehr Aborten/Abbrüchen | <input type="checkbox"/> 45 Risiko aus serologischen Befunden
31d) Welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> 20 Totes/geschädigtes Kind in der Anamnese | <input type="checkbox"/> 46 Hypertonie (Blutdruck über 140/90) |
| <input type="checkbox"/> 21 Kompl. bei vorausgegangenen Entbindungen | <input type="checkbox"/> 47 Eiweißausscheidg. > 1°/oo (1000 mg/l) oder mehr |
| <input type="checkbox"/> 22 Kompl. post partum | <input type="checkbox"/> 48 Mittelgradige - schwere Ödeme |
| <input type="checkbox"/> 23 Zustand nach Sectio caesarea | <input type="checkbox"/> 49 Hypotonie |
| <input type="checkbox"/> 24 Zustand nach anderen Uterusoperationen | <input type="checkbox"/> 50 Gestationsdiabetes |
| <input type="checkbox"/> 25 Rasche Schwangerschaftsfolge (< 1 Jahr) | <input type="checkbox"/> 51 Lageanomalie |
| <input type="checkbox"/> 26 Andere Besonderheiten | <input type="checkbox"/> 52 ANDERE BESONDERHEITEN
31e) WELCHE: _____ |

Zusätzlich

53 ICSI

54 IVF

55 Insemination

Schwangerschaft 3

- 32) Entbindungslage ₁ Regelrechte Schädellage ₂ Regelwidrige Schädellage
₃ Beckenendlage ₄ Querlage
₉ Nicht bekannt

- 33) Entbindungsmodus ₁ Spontan ₂ Primäre Sectio ₃ Sekundäre Sectio
₄ Forceps ₅ Vakuum ₆ sonstige
₉ Nicht bekannt

- 34) Geburtsrisiken (SCHL. G)

[INT.: MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH]

₀ Keine

- 60 Vorzeitiger Blasensprung
- 61 Überschreitung des Termins
- 62 Missbildung, intrauteriner Fruchttod
- 63 Frühgeburt
- 64 Mehrlingsschwangerschaft
- 65 Plazentainsuffizienz (Verdacht auf)
- 66 Gestose / Eklampsie
- 67 Rh-Inkompatibilität
- 68 Diabetes mellitus
- 69 Zustand nach Sectio oder anderen Uterusoperationen
- 70 Plazenta praevia
- 71 Vorzeitige Plazentalösung
- 72 Sonstige uterine Blutungen
- 73 Amnion-Infektionssyndrom (Verdacht auf)
- 74 Fieber unter der Geburt
- 75 Mütterliche Erkrankung
- 76 Mangelnde Kooperation der Mutter
- 77 Pathologisches CTG oder auskultatorisch schlechte kindliche Herztöne
- 78 Grünes Fruchtwasser
- 79 Azidose während der Geburt (festgestellt durch Fetalblutanalyse)
- 80 Nabelschnurvorfall
- 81 Verdacht auf sonstige Nabelschnurkomplikationen
- 82 Protrahierte Geburt/Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode
- 83 Protrahierte Geburt/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode
- 84 Absolutes oder relatives Missverhältnis zw. kindl. Kopf und mütterl. Becken
- 85 Drohende/erfolgte Uterusruptur
- 86 Querlage/Schräglage
- 87 Beckenendlage
- 88 Hintere Hinterhauptslage
- 89 Vorderhauptslage
- 90 Gesichtslage/Stirnlage
- 91 Tiefer Querstand
- 92 Hoher Geradstand
- 93 Sonstige regelwidrige Schädellagen
- 94 Sonstiges



Mutter 1

- 35) Geburtsjahr der Mutter |1|9|_|_| Alter |_|_| Jahre ₉₉ Nicht bekannt
- 36) Gewicht vor der Schwangerschaft |_|_|_| kg ₉₉₉ Nicht bekannt
- 36a) Größe |_|_|_| cm ₉₉₉ Nicht bekannt
- 37) Alleinstehend ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 38) Herkunftsland ₁ Deutschland anderes |_||(Schl.G) ₉ Nicht bekannt
- 39) Ethnizität ₁ kaukasisch andere |_||(Schl.I) ₉ Nicht bekannt
- 40) Höchster Schulabschluss ₁ Kein Schulabschluss ₉ Keine Angabe
₂ Volksschule / Grundschule, Hauptschule, POS 8.Kl.
₃ Mittlere Reife bzw. weiterführende Schule ohne Abitur, POS 10.Kl.
₄ Abitur, Hochschulreife, EOS
₈ 40.1) Anderer _____
- 41) Beruflicher Ausbildungsabschluss ₁ kein beruflicher Abschluss ₉ Keine Angabe
[INT.: Mehrfachnennungen möglich]
₂ noch in beruflicher Ausbildung
₃ keinen berufl. Abschluss und sind nicht in berufl. Ausbildung
₄ berufl.- betriebl. / schulische Ausbildung
₅ Fachschule, Meister-, Technikerschule, Berufs-/ Fachakademie
₆ Fachhochschulabschluss
₇ Hochschulabschluss
₈ 41.1) Anderer _____
- 41a) Ausgeübte Tätigkeit ₁ Hausfrau/-mann ₉ Keine Angabe
₂ In Ausbildung
₃ Sozialhilfeempfänger
₄ Un-/angelernte Arbeiter
₅ Facharbeiter, ausführende Angestellte
₆ Höchstqualifizierte Facharbeiter, Selbständige kleiner/mittlerer Betrieb
₇ Höhere/leitende Beamte
₈ 41.2) Andere _____
- 41b) Berufsbezeichnung _____



Mutter 2

- 42) Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften |__|
- davon 42.1) Lebendgeborene |__|
- 42.2) Totgeborene |__|
- 42.3) Aborte |__|
- 42.4) Abbrüche |__|



- 43) Geschwister mit großen Fehlbildungen ₁ Ja 43.1) Anzahl: |__| ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 44) Geschwister mit gleicher Anomalie Anzahl |__| 44.1) |__|__|__|__|__|__| 44.2) |__|__|__|__|__|__|
- 44a) Geschwister mit anderer Anomalie Anzahl |__| 44.3) |__|__|__|__|__|__| 44.4) |__|__|__|__|__|__|
- 45) Mutter ₁ gleiche Anomalie ₂ andere 45.1) |__|__|__|__|__|__| 45.1) |__|__|__|__|__|__|
- 46) Vater ₁ gleiche Anomalie ₂ andere 46.1) |__|__|__|__|__|__| 46.1) |__|__|__|__|__|__|

- 47) Dauermedikation ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt
- 47.1) Handelsname 47.2) Code
1. _____ |__|__|__|__|__|__|
2. _____ |__|__|__|__|__|__|
3. _____ |__|__|__|__|__|__|
4. _____ |__|__|__|__|__|__|

- 48) Rauchen ₁ Ja ₂ Nein ₉ nicht bekannt
- 48.1) Anzahl Zigaretten pro Tag ₁ 1-10 Zigaretten ₂ >10 Zigaretten ₉ nicht bekannt
- 49) Alkoholkrankheit ₁ Ja ₂ Nein ₉ nicht bekannt
- 50) Drogenkrankheit ₁ Ja ₂ Nein ₉ nicht bekannt
- 51) Konsanguinität ₁ Ja 51.1) Grad |__| ₂ Nein ₉ nicht bekannt

VATER 1

- 52) Geburtsjahr 9 Nicht bekannt
- 53) Herkunftsland 1 Deutschland anderes (SCHL.G) 9 Nicht bekannt
- 54) Ethnizität 1 kaukasisch andere (SCHL.I) 9 Nicht bekannt
- 55) Höchster Schulabschluss 1 Kein Schulabschluss 9 Keine Angabe
 2 Volksschule / Grundschule, Hauptschule, POS 8.Kl.
 3 Mittlere Reife bzw. weiterführende Schule ohne Abitur, POS 10.Kl.
 4 Abitur, Hochschulreife, EOS
 8 55.1) Anderer _____
- 56) Beruflicher Ausbildungsabschluss 1 kein beruflicher Abschluss 9 Keine Angabe
[INT.: Mehrfachnennungen möglich]
 2 noch in beruflicher Ausbildung
 3 keinen berufl. Abschluss und sind nicht in berufl. Ausbildung
 4 berufl.- betriebl. / schulische Ausbildung
 5 Fachschule, Meister-, Technikerschule, Berufs-/ Fachakademie
 6 Fachhochschulabschluss
 7 Hochschulabschluss
 8 56.1) Anderer _____
- 56a) Ausgeübte Tätigkeit 1 Hausfrau/-mann 9 Keine Angabe
 2 In Ausbildung
 3 Sozialhilfeempfänger
 4 Un-/angelernte Arbeiter
 5 Facharbeiter, ausführende Angestellte (
 6 Höchstqualifizierte Facharbeiter, Selbständige kleiner/mittlerer Betrieb
 7 Höhere/leitende Beamte
 8 56.2) Andere _____
- 56b) Berufsbezeichnung _____



VATER 2

57) Chronische Erkrankungen ₀ Keine

01 Familiäre Belastung (Diabetes, Hypertonie, Missbildungen, genet. Krankheiten, psych. Krankheiten) Welche: _____

02 Frühere eigene schwere Erkrankungen (z.B. Herz, Lunge, Leber, Nieren, ZNS, Psyche) Welche: _____

58) Dauermedikation ₁ Ja ₂ Nein ₉ Nicht bekannt

58.1) Handelsname 58.2) Code

1. _____ | |_|_|_|_|_|_|_|_|

2. _____ | |_|_|_|_|_|_|_|_|

3. _____ | |_|_|_|_|_|_|_|_|

4. _____ | |_|_|_|_|_|_|_|_|

59) Rauchen ₁ Ja ₂ Nein ₉ nicht bekannt

59a) Anzahl Zigaretten pro Tag ₁ 1-10 Zigaretten ₂ >10 Zigaretten ₉ nicht bekannt

60) Alkoholkrankheit ₁ Ja ₂ Nein ₉ nicht bekannt

61) Drogenkrankheit ₁ Ja ₂ Nein ₉ nicht bekannt

62) Durch wen wurden die Daten erfragt? ₁ Hebamme ₂ Pädiater

62a) Wann wurden die Daten erfragt? ₁ Vor Geburt ₂ Nach Geburt

63) Bemerkungen:



ZUSATZFRAGEN 2007 / 2008



I) Sind Sie damit einverstanden, dass wir Ihnen einige zusätzliche Fragen stellen?

- Ja
 Nein

II) Hatten Sie in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft röntgenologische Untersuchungen?

- Ja Welche: Röntgen Anzahl |__| Organ: _____ Woche: |__|__|
 Sonstige: _____ Anzahl |__| Organ: _____ Woche: |__|__|
(z.B. CT, Szintigraphie, Strahlentherapie,...)
- Nein
 nicht bekannt

III) Haben Sie in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft (SS) in einem Beruf mit möglicher Strahlenbelastung (z.B. Kernkraftwerk, röntgenologische Abteilung) gearbeitet?

- Ja Dosimeter getragen Vor der SS 1.SSM 2.SSM 3.SSM Tätigkeit: _____
 Nein
 nicht bekannt (SSM = Schwangerschaftsmonat)

IV) Hat der Vater des Kindes im Jahr 2006 oder später in einem Beruf mit möglicher Strahlenbelastung (z.B. Kernkraftwerk, röntgenologische Abteilung) gearbeitet?

- Ja Dosimeter getragen Vor der SS Beginn der Schwangerschaft Tätigkeit: _____
 Nein
 nicht bekannt

V) Haben Sie in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft chemische Insektizide oder Pestizide verwendet?

- Ja Name: _____ Gegen: _____ Vor der SS 1.SSM 2.SSM 3.SSM täglich? Ja Nein
 Nein
 nicht bekannt

VI) Geben Sie uns bitte Ihren genauen derzeitigen Wohnort an:

Strasse: _____ Hausnummer: |__|__|__|

PLZ: |__|__|__|__| Wohnort: _____

Telefonnummer: |__|__|__|__| / |__|__|__|__|__|__| Email: _____

VII) Wo haben Sie zu Beginn der Schwangerschaft gewohnt?

Gleiche Adresse: Ja Nein, die genaue Adresse war:

Strasse: _____ Hausnummer: |__|__|__|

PLZ: |__|__|__|__| Wohnort: _____

VIII) Sind Sie damit einverstanden, dass in den nächsten Jahren nochmals Kontakt mit Ihnen aufgenommen wird, um den Entwicklungsfortschritt / Gesundheitszustand Ihres Kindes zu erheben?

- Ja
 Nein

WEITERE ANGABEN ZU DEN FRAGEN II BIS V BITTE AUF DER RÜCKSEITE DOKUMENTIEREN !

Anhang 5 - Liste der in die Analyse eingegangenen Müllverbrennungsanlagen

Nr	Kategorie	Name	Betreiber	Straße	PLZ	Gemeinde	Sonstiges	Quelle
1	Sonderabfallverbrennungsanlage	Sonderabfallverbrennungsanlage	Hessische Industriemüll GmbH	Otto-Hahn-Str. 1	64584	Biebesheim	Emulsionen, Öl-Wasser-Gemische	
2	Mechanisch-Biologische Anlage	MBA Kapiteltal	Zweckverband Abfallwirtschaft Kaiserslautern	Kapiteltal	67657	Kaiserslautern	Mechanisch-Biologische Anlage	Ministerium für Umwelt und Forsten Rheinland-Pfalz; www.umweltbundesamt-umwelt-deutschland.de
3	Hausabfalldeponie	HMD im Rechenbachtal	Entsorgungsbetriebe Zweibrücken (EBZ) Gasstr. 1 66482 Zweibrücken	Am Rechenbach	66482	Zweibrücken	Hausabfalldeponie	Ministerium für Umwelt und Forsten Rheinland-Pfalz
4	Hausmüllverbrennungsanlage	MHKW Pirmasens	Saarberg Oekotechnik (SOTEC) Hafenstr. 25 66111 Saarbrücken	Staffelberg 2-4	66954	Pirmasens	Müllheizkraftwerk	Ministerium für Umwelt und Forsten Rheinland-Pfalz; www.umweltbundesamt-umwelt-deutschland.de ; Sonderabfall-Management-Gesellschaft RLP (www.sam-rlp.de)
5	Spezialanlage		Haltermann Speyer GmbH	Joachim Becher Str. 1	67346	Speyer	Lösemitteldestillation	Sonderabfall-Management-Gesellschaft RLP (www.sam-rlp.de)
6	Hausabfalldeponie	HMD Nonnenwühl	Entsorgungsbetriebe Speyer Maximilianstr. 99 67346 Speyer	Franz-Kirrmeier-Str.	67346	Speyer		Landesamt für Umweltschutz und Gewerbeaufsicht Rheinland-Pfalz

| 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