EUROPEAN COMMISSION
JOINT RESEARCH CENTRE
Institute for Systems, Informatics and Safety
21020 Ispra (VA) Italy

Die Kinlen'sche Virusinfektionshypothese für die Häufungen von Leukämien und NH-Lymphomen bei Kindern

(Überarbeitete Auflage)

Hans Penkuhn, Hartmut Wider

1998

EUR 17708 DE

JURISTISCHE ANMERKUNG

Weder die Europäische Kommission noch andere Personen, die im Namen der Kommission handeln, sind für die weitere Verwendung der in dieser Broschüre enthaltenen Informationen verantwortlich.

EUR-17708-DE
© Europäische Gemeinschaften, 1998
Printed in Italy

Vorwort

Diese Arbeit geht teilweise zurück auf Vorträge im Rahmen der "Ispra Courses" für Safeguard-Inspektoren unter der Leitung von Dr. Martin Oberhofer. Da der eine Autor (H. P.) von 1959 - 63 in Geesthacht-Krümmel gearbeitet hatte, lag es nahe, das dortige Leukämiecluster mit den von Kinlen in England beschriebenen zu vergleichen. Diese Arbeit ist weitgehend eine Zusammenfassung wichtiger Daten von Leo J. Kinlen. Aus den verschiedenen Arbeiten Kinlen's werden integrale Wahrscheinlichkeiten abgeleitet. Hingewiesen wird auch auf moderne Krebsdaten aus den USA, aus denen folgt, daß Viren mehrere wichtige Krebse verursachen können. Dies stützt die ursprüngliche Kinlen'sche Virushypothese.

Das Ziel dieser Arbeit ist unter anderem, das deutschsprachige Publikum auf die zahlreichen Arbeiten von L. J. Kinlen aufmerksam zu machen. Bisher sind sie offenbar weder systematisch zusammengefaßt noch ins Deutsche übersetzt worden.

Kurzfassung

Die wichtigsten Resultate aus neun britischen epidemiologischen Arbeiten von L. J. Kinlen (und Mitarbeitern) werden referiert. Alle besagen: wo viele Menschen in kleine und mittlere Siedlungen umziehen (u.a. Evakuierte, Bau- und Ölarbeiter, Soldaten, Pendler), steigen die Häufigkeiten der kindlichen Leukämien und oft auch der NH-Lymphome (NH = Non-Hodgkin) signifikant an. Noch deutlicher wurde dieser Effekt, wenn es sich dabei um gut verdienende Eltern handelte. Alle diesen Daten sind konsistent mit der schon 1937 formulierten Hypothese, daß ein Teil der Krebserkrankungen durch Viren ausgelöst wird, die ihrerseits durch starke Bevölkerungsmischprozesse verbreitet werden.

Abstract

The relevant results of nine papers of the epidemiologist L. J. Kinlen (with co-authors) are reported. Their message is: where in the UK many persons migrate into rural zones (e.g. evacuees, construction and oil workers, soldiers, commuters), the frequencies of childhood leukaemia - and often also of NH-lymphoma (NH = Non-Hodgkin) increased significantly. If the parents are well-paid (social class 1), these frequencies increase to still higher levels. All these data are consistent with a virus infection hypothesis (formulated already in 1937), that some of the cancers are caused by unknown viruses spread by sufficiently extensive population mixing.

Inhaltsverzeichnis

S. 1: Einleitung und erweiterte Kurzfassung

Einige Krebsrisikofaktoren

S. 2: Wichtige Ursachen der häufigsten Krebserkrankungen in den USA

S. 3: Die Kinderleukämien und ihre eventuellen Ursachen

Epidemiologische Auswirkungen von Bevölkerungsverschiebungen

S. 4: Bevölkerungsvermischung durch Evakuierung

S. 6: Bevölkerungsverschiebung durch Öl- und Bauarbeiter

S. 6: Seascale bei Sellafield: Ist die dortige Verneunfachung der Leukämien und NH-Lymphome einzigartig?

S. 9: Bevölkerungsvermischung durch Militärdienst

S. 10: Bevölkerungsvermischung durch Permanent-Umzüge und Pendeln

S. 12: Zusammenfassung

Anhänge

S. 13: Ein Vergleich Krebs - Herz-Kreislauf-Erkrankungen

S. 13: Eventuelle Parallelen der erhöhten Kinderleukämien bei Krümmel (Geesthacht) und Seascale-Sellafield

S. 14: Postscriptum

S. 15: Tabelle I, Die häufigsten Krebserkrankungen in den USA, 1996

S. 16: Literatur

S. 17: Addendum I, Leukämiehäufung auf Sardinien

S. 18: Addendum II, Eine japanische Lymphomtherapie durch Ganzkörperbestrahlung

S. 19: Addendum III, Warum manchmal hohe B/E-Werte durch statistische Streuung erklärt werden können

S. 21: Dank

Einleitung und erweiterte Kurzfassung

Seit längerer Zeit ist bekannt, daß manche Krankheiten, u.a. Kinderleukämien, sich an gewissen Orten auffällig häufen. Zu Anfang der neunziger Jahre wurde die Diskussion darüber emotionalisiert, als solche Häufungen auch in der Nähe von kerntechnischen Anlagen auftraten, wie Sellafield in England, Krümmel in der BRD, und La Hague in Frankreich. Nun folgt aus Beobachtungen von Leo J. Kinlen et al:

1) Wo viele Menschen zuwanderten (Bombenkriegs-Evakuierte, Bauarbeiter, Soldaten, Pendler u.a), stieg die Anzahl der Kinderleukämien signifikant an.
2) Verdienten die Eltern gut und waren gleichzeitig viele Zuwanderer anwesend, so stieg die Häufigkeit der Kinderleukämien noch stärker an.
3) Ähnliches gilt für die NH-Lymphome, gefährliche Nichtstrahlenkrebse (NH = Non-Hodgkin).

L. J. Kinlen machte diese Beobachtungen auch an Orten, die von Kernkraftwerken (KKWs) und Nuklearfabriken weit entfernt waren, und für Zeiten (1945 - 1949), als es diese in Großbritannien noch gar nicht gab. All diese statistischen Fakten sind konsistent mit der Hypothese, daß die Zunahmen der Kinder-Leukämien und NH-Lymphome durch unbekannte Viren ausgelöst wurden, die ihrerseits durch starke Bevölkerungsverschiebungen weiter verbreitet wurden. An Hand von neuen USA-Daten werden am Anfang dieses Berichtes Krebsursachen besprochen, die mehr als einen oft auftretenden Krebs verursachen. Nach neueren Erkenntnissen gehören dazu auch manche Viren, die u.a. zu Leukämien und NH-Lymphomen führen. Dies widerlegt die Überzeugung, daß Krebs nie eine ansteckende Krankheit sein könnte. Am Ende dieses Berichtes wird auf die Häufungen von Kinderleukämien beim KKW Krümmel-Geesthacht und in Carbonia (Sardinien) eingegangen.

Einige Krebsrisikofaktoren

Wichtige Ursachen der häufigsten Krebserkrankungen in den USA

Lit./1/, S. 92-98 (Fact Sheet) gibt Daten über die zwölf häufigsten Krebse in den USA im Jahr 1996. Die hier wichtigen Angaben sind in Tabelle I auf Seite 15 aufgelistet.

Sucht man aus Lit. /1/ diejenigen Krebsrisikofaktoren heraus, die mehrere Krebse verursachen oder mitverursachen, so stößt man teilweise auf altbekannte Krebsrisiken, wie Alter und Zigarettenrauchen. Letzteres steigert nicht nur das Lungenkrebsrisiko auf das fast Zehnfache, sondern erhöht auch 4 andere Krebsraten deutlich: Blase, Uterus, Niere, Pankreas (= Bauchspeicheldrüse). Auch hoher Fettkonsum, geschlechtliche und rassische Unterschiede erweisen sich mehrfach als Krebsrisiken. Nach Lit. /1/ ist auch ionisierende Strahlung ein erhöhtes Krebsrisiko, bei Lungenkrebs und Leukämie; nach Lit./2/ gilt dies auch bei Magen-, Brust- und Colonkrebs, aber bei allen fünf Strahlenkrebsen (den am besten erforschten) erst für Dosen über 20 cGray (= 20 rad). Auch die Vererbung tritt mehrfach als Krebsrisiko auf; beim Brust- und Uteruskrebs kennt man auch schon zwei Gene, die - falls ungünstig mutiert - diese Krebse verursachen können (BRCA1 und BRCA2). Eine scheinbare Überraschung ist allerdings: auch Viren können Krebse verursachen, nach /1/ Leukämien, NH-Lymphome und Uterustumore. Im Uterus sind es Papillomaviren, die offenbar beim Geschlechtsverkehr einwandern, besonders wenn er früh einsetzt oder der Partner oft wechselt (HWG). Außerdem kann die Armut eine Risikorolle spielen. Interessanterweise sind beim NH-Lymphom außer den Immunosuppressiva (bei Transplantationen) und Herbiziden sowohl die Viren HIV als auch HTLV1 ein Krebsrisiko (HTLV = human T-cell leukemia- oder lymphotrophic-virus). Die Leukämierisiken sind - immer nach Lit. /1/ - genetische Krankheiten, wie das Down'sche und das Bloom'sche Syndrom, die Ataxia Telangiectasia, Chemikalien, wie Benzol, hohe Dosen ionisierender Strahlung (nach Lit. /2/ mindestens 20 cGy = 20 rad), und wieder der Virus HTLV1.

Der häufigste Kinderkrebs in Zentralafrika ist übrigens das Burkitt-Lymphom - offenbar in erster Linie durch ein Herpes-Virus (Epstein-Barr-Typ), verursacht. Dieses Virus wird offenbar durch Insekten übertragen, wie z.B. auch Malaria und Gelbfieber - und man fand es auch bei Leukämiekranken (Zetkin und Schaldach, Medizinisches Wörterbuch, DTV, 5. Aufl., 1974).

Die Kinderleukämien und ihre eventuellen Ursachen

Liegt eine ungeklärte Häufung ("cluster") von Kinderleukämien vor, so ist es am sinnvollsten, diesen vier Spuren zu folgen. Die genetischen Syndrome sind leicht festzustellen, z.B. das Downsche durch eine Trisomie (Mißbildung eines Chromosoms). Auch der Benzolgehalt z.B. der Atemluft ist in Wohnungen meistens niedrig (höher in manchen Labors und Chemiefabriken).

Als nicht leicht identifizierbare Ursachen der Häufungen von Leukämien und NH-Lymphomen bleiben demnach ionisierende Strahlung und unbekannte Viren. Um eine solche Häufung bei Sellafield (Cumbria, England) zu erklären, wurde die Möglichkeit erwogen, daß die Väter bei ihrer Arbeit in der dortigen Nuklearfabrik vor der Zeugung ihrer Kinder mit ionisierender Strahlung belastet wurden, was zur Schädigung der Spermien und damit der gezeugten Kinder hätte führen können. Aber der Anstieg in Seascale bei Sellafield ergab sich nicht nur für Kinder, die in Seascale geboren wurden, sondern auch für woanders geborene, deren Väter später nach Seascale umgezogen waren, Lit. /3/. Die B/E-Werte (= beobachtete durch erwartete Anzahl von Krankheitsfällen) waren alle signifikant höher als 1, mit $p < 0.01$; B/E lag für beide Krebse und beide Vätergruppen im Bereich 7 bis 20. Auch wenn man unter den "auswärts geborenen", erkrankten Kindern einen Fall berücksichtigt, bei dem der Vater auch außerhalb von Seascale-Sellafield vor der Konzeption merklich bestrahlt wurde - es bleiben nur zwei Erklärungen. Entweder eine sehr unwahrscheinliche Häufung von Zufällen - oder aber, neben dem ersten möglichen Grund (väterliche Bestrahlung) mindestens ein zweiter, der keine merkliche Überdosis bei den Vätern voraussetzt. Welcher Leukämieerreger kann das sein, neben der ionisierenden Strahlung? Nach Lit. /1/ kommen dafür angeborene Syndrome, wie das Down'sche, in Betracht oder Chemikalien wie Benzol oder Viren wie HTLV1. Da genetische Syndrome (z.B. Down oder Bloom) rasch auffallen würden, da auch über ein Übermaß an Benzol u.ä. nichts bekannt ist, bleiben eventuell die Viren wie HTLV. Auch diese sind nicht oft beobachtet worden, aber es bleiben die unbekannten Viren. Wenn sie schon lange, sagen wir seit mindestens zwei Generationen vorhanden sind und damit auch Kinderleukämie und NH-Lymphome auslösten, müßten sie sich auch schon bemerkbar gemacht haben, bevor die großen kerntechnischen Anlagen (KTAs) und Kernkraftwerke (KKWs), Nuklearfabriken usw. in Betrieb gingen. Wodurch verbreiten sich Viren? Ähnlich wie Bakterien durch Wanderungen von Menschen und Tieren (oder durch Einfuhr von Pflanzen). Nun gab es in England und Wales in den vierziger Jahren beträchtliche Bevölkerungsverschiebungen, besonders von Frauen und Kindern, aus den vom Bombenkrieg gefährdeten Großstädten, vor allem London, in die weniger gefährdeten Provinzen. (In Deutschland fanden zur gleichen Zeit ähnliche Evakuationen statt, z.B. die KLV = Kinderlandverschickung.)

Epidemiologische Auswirkungen von Bevölkerungsverschiebungen

Bevölkerungsvermischung durch Evakuierung

Wenn der Grad der Bevölkerungsverschiebungen ein wichtiger Grund für Virus- und andere Infektionen ist, dann ist zu erwarten: Je mehr Evakuierte an einem Ort, um so mehr Infektionsfälle. Als Gradmesser für die Vermischung wählt L. J. Kinlen in Lit. /4/ den "Evakuationsindex", das Verhältnis der Anzahl der in einen Ort evakuierten Personen zu der Anzahl der einheimischen Kinder (ca. zwei Drittel der Evakuierten waren Kinder im Alter von 0 - 14 Jahren).

Zur Erleichterung des Verständnisses der folgenden Abschnitte folgt hier eine Liste von einigen wichtigen Größen:

Tabelle 1: Wichtige Definitionen

$IE = \text{Evakuierungsindex} = \dfrac{\text{evakuierte Zuzuegler}}{\text{einheimische Kinder}}$	
B = beobachtet Fälle von betrachteten tödlichen Kinderkrebsen	
E = erwartete Fälle von betrachteten tödlichen Kinderkrebsen	
B/E = RR = relatives Risiko dieser Kinderkrank - heiten	Im Addendum III wird erklärt, warum manchmal auch scheinbar hohe B/E-Werte wie 2 insignifiikant sein können (Lit./12/), während oft niedere B/E – Werte wie 1.47 schon "echt" (signifikant) sind
p = p (E, B) = Wahrscheinlichkeit, daß die Abweichung | B - E | allein durch statistische Streuung zustande kommt	

Nimmt man an, daß B - E einer Normalverteilung (Gauß'sche Fehlerkurve) folgt, mit der Standardabweichung σ, so gilt: Ist $|B - E| > 2\sigma$, so ist $p < 0.05$ oder $p < 5\%$. In diesem Fall gilt die Abweichung zwischen B und E als signifikant. Da aber die Gauß'sche Normalverteilung stark vereinfacht ist (z.B. ist sie symmetrisch zum Maximum), nehmen Kinlen et al. genauere Verteilungen an, z.B. die (unsymmetrischen) Poissonverteilungen.

476 Distrikte wurden untersucht. Je nach ihrem Evakuationsindex IE von 1941 wurden sie in drei Kategorien eingeteilt: niedriger IE bis 0.17; mittlere IE im Bereich 0.171 - 0.357; hoher IE ab 0.358, bis zu 1.31. Jede Kategorie enthielt rund 583.000 Kinder (+/- 3.000), Einheimische plus Evakuierte. Die Anzahlen der beobachteten (B) und erwarteten (E) Kinderleukämie-Todesfälle in den 3 Kategorien wurden verglichen. RR = B/E ist dann das relative Risiko. E wird hier approximiert durch den B-Wert beim niedrigsten vorliegenden IE, E = B (Min (IE)). Damit ergab sich:

In der unteren Altersgruppe (0 - 4 Jahre) stieg RR an, wenn IE stieg, aber nicht signifikant, RR blieb im 95% - Vertrauensbereich. In der gesamten Altersgruppe 0 - 14 Jahre stieg RR (hoher IE) gegenüber RR (niedriger IE) signifikant an.

Tabelle 2: Relatives Risiko RR = B/E als Funktion des Evakuierungsindex IE, Altersgruppe 0 - 14 Jahre

Beobachtungs periode	IE - Wert(e)	RR = B/E	Signifikanz	p - Wert (e)
1945 - 1949	hoch	1.47	signifikant	< 0.05
"	mittel	1.27	insignifikant	> 0.05
"	nieder→mittel→hoch	Anstieg *)	signifikant	0.02
1947 - 1949**)	hoch	1.76	signifikant	< 0.05
1950 - 1953	Abweichungen von E und B werden insignifikant			

* für 5 - 14 Jahre Anstieg noch signifikanter, p = 0.014
** für 5 - 14 Jahre Anstieg noch etwas signifikanter

Daß ab 1950 keine signifikant erhöhten RR-Werte mehr auftreten, dürfte an der Rückwanderung der Evakuierten in ihre Heimatstädte liegen.

In London und den anderen bombengefährdeten Städten ergaben sich keine deutlichen Änderungen von RR, weder 1945 - 1949 noch 1950 - 1953, auch nicht in nicht evakuierten Städten. Kinlen und John (Lit./4/) interpretieren alle diese Daten mit der Virusinfektionshypothese für die zusätzlichen Kinderleukämien: Ein unbekannter Virus (oder mehrere) werden bei Bevölkerungsvermischung in bisher wenig infizierte Gebiete übertragen, hier aus Großstädten in die Provinzen. Eine (wahrscheinlich seltene) Reaktion auf diese unbekannten Viren ist eine Steigerung der Kinderleukämien. Die Großstädte ihrerseits sind gegen "ihre eigenen" Viren schon weitgehend immun, die Landbevölkerung ist es (noch?) nicht. Dieser Hypothese wurde entgegengehalten: in England und Wales insgesamt ergab sich in dem untersuchten Zeitraum, vor allem 1945 - 1949, kein deutlicher Anstieg der Kinderleukämien. Aber auch deutliche lokale Änderungen (ca. 160 kleine Distrikte in der Kategorie mit hohem IE) bewirken relativ wenig in einem so großen Gebiet wie England plus Wales. Ein Vergleich: Unter den A-Bomben-Überlebenden in Japan wurden ca. 35.000 deutlich Betrahlte gründlich untersucht. Von ihnen sind wahrscheinlich bisher (1997) ca. 20.000 verstorben, davon rund 4.000 an Nicht-Strahlenkrebsen und ca. 800 an Strahlenkrebsen, vor allem Leukämien und Krebsen in Magen, Lungen, Colon und weiblichen Brüsten. Die Standardabweichung von 4.000 ist $\sqrt{4.000} \approx 63$, 800 zusätzlich sind ein hochsignifikanter Zuwachs. Aber in ganz Japan dürften seit 50 Jahren ca. 12 Millionen Menschen an Krebs gestorben sein, mit einer Standardabweichung von $\sqrt{12.000.000} \approx 3500$. Mit 800 zusätzlichen Krebstoten in Hiroshima und Nagasaki liegt man dann deutlich im statistischen Unsicherheitsbereich. - Eine ähnliche Rechnung könnte man anstellen für die

strahlenbedingten Schilddrüsenkrebse in der Umgebung von Tschernobyl nach dem Reaktorbrand von 1986.

Bevölkerungsverschiebungen durch Öl- und Bauarbeiter

Nun gibt es auch andere Bevölkerungsmischprozesse. In Lit. /5/ beschreiben Kinlen und seine Kollegen die Auswirkung der Ankunft von Ölindustrie-Arbeitern, in Schottland 1974 - 1988. Entsprechend IE in /4/ wird in /5/ ein IÖ als Maß für die Ölarbeiterdichte (auf 1.000 einheimische Arbeitskräfte) eingeführt: niedrig für IÖ $\leq$ 4.81, mittel für 4.82 $\leq$ IÖ $\leq$ 10.56, hoch für IÖ $\geq$ 10.57. Erfaßt wurden ca. 17.000 Ölarbeiter. 1979 - 1983 ergaben sich in den Provinzorten (nicht in den Großstädten) in der Kategorie mit hohem IÖ in den Altersgruppen 0 - 4 Jahre (B = 31, E = 16.6) und 0 - 24 Jahre (B = 64, E = 45.37) signifikante Anstiege der Leukämien und NH-Lymphome, wobei die Leukämien (für 0 - 4 Jahre, B = 27, E = 15.16) die grössere Rolle spielten. In der Gruppe 0 - 4 Jahre galten diese Resultate sowohl unter Einschluß als auch mit Ausschluß der 25 km-Zone um die KTA Dounray - auch dort war IÖ hoch. Dies bedeutet, daß wahrscheinlich auch die zusätzlichen Leukämien und NH-Lymphome bei Dounray auf die Ölarbeiter-Zuwanderung zurückzuführen sind (hoher IÖ).

Aus Tab. VI in Lit. /5/ entnimmt man noch etwas: die Kinderblutkrebse steigen auch, wenn das Einkommen der Eltern steigt! In dieser Zeit traten auch solche Epidemien wie Masern, Keuchhusten, Scharlach und Influenza auf den Shetland Inseln sehr oft auf; dort war IÖ extrem hoch, rund 350; auf dem Festland erreichte IÖ nur ca. 56 (mit wenigen Ausnahmen). Dies zeigt, daß mehrere und wichtige Epidemien durch Infektion bei hoher Zuwanderung tatsächlich auftreten.

Seascale bei Sellafield:
Ist die dortige Verneunfachung der Leukämien und NH-Lymphome einzigartig?

In Seascale (praktisch ein Vorort von Sellafield) beobachtete man bei Kindern acht Fälle von Leukämien und NH-Lymphomen, also B = 8, mit E (erwartete Fälle) = 0.9 (1947 - 1993, Alter 0 - 14 Jahre), also fast eine Verneunfachung. Legt man eine Poisson-Verteilung mit dem Mittelwert m = 0.9 zugrunde, so ist die Wahrscheinlichkeit P für die Werte n = 8,9,10 usw. sehr klein:

$$P\,(n \geq 8) = e^{-m}\,\left(\frac{m8}{8!} + \frac{m9}{9!} + \ldots\right) \approx e^{-0.9} \cdot \frac{0.9^8}{40000}\,\left(1 + \frac{0.9}{9} + \frac{0.9^2}{9\text{x}10} + \ldots\right) \quad < 5 \text{ x } 10^{-6}$$

Damit ist die Signifikanz dieser Abweichung also sehr hoch, und es liegt hier echter Erklärungsbedarf vor. Lag es nur an der nahen Kerntechnischen Anlage Sellafield? Wenn ja, dann dürften ähnliche Fälle nur in der Nähe andere KTAs auftreten. Aber in der Nähe des nicht-nuklearen Kraftwerks von Drax fanden L. Kinlen et al (Lit. /6/) einen Ort ("parish") mit 5 beobachteten Fällen, das Verhältnis B/E war 7.9. - Der Unterschied zwischen den B/E-Werten (8.9 bzw. 7.9) ist insignifikant.

Gibt es wichtige Eigenschaften, die Seascale mit dem Vorort von Drax gemeinsam haben? Eine KTA liegt nur bei Seascale in der Nähe, bei Drax nicht. Aber in Seascale war ein außerordentlich hoher Anteil der Bevölkerung gut bezahlt ("social class I"): 1961 waren es

43%, 1971 46%. Im nationalen Durchschnitt waren es nur 4% bzw. 7%. Von 124 Orten, die in Lit. /6/ untersucht wurden, lag nur einer - der Vorort von Drax - ähnlich hoch, mit 41% (die nächsten Werte waren 22% und 20%).

Auch die Bauzeiten waren bei Drax und Sellafield viel länger als sonstwo; das führte dazu, daß die Gruppen der Bauarbeiter, des Betriebspersonals und der ursprünglichen Einheimischen viel länger in Kontakt waren (20 Jahre in Drax, 44 in Sellafield). Nach Lit. /6/ Tab. VI lagen in 7 vergleichbaren Orten diese Überlappungszeiten im Bereich 3 bis 13 Jahre. Längeres Zusammenleben bedeutet mehr Gelegenheit für alle möglichen Infektionen. - Ferner war in Seascale der Anteil von außerhalb von Cumbria geborenen Sellafield-Arbeitern 18-mal so hoch wie der Zuwanderungsanteil im Rest von West-Cumbria, ein Indiz für hohe Bevölkerungsvermischung. Drax und Sellafield haben also hohe Zuwanderung für mehrere Jahrzehnte und überdurchschnittliche Bezahlung der Einwohner gemeinsam. Daß die Langzeitvermischung die Infektionen fördert, ist leicht zu verstehen. Aber warum förderten höhere Einkommen die Ausbreitung der Leukämien und NH-Lymphome bei Kindern? Zwei Hypothesen erscheinen sinnvoll: Wohlhabende lassen ihre Kinder häufiger ärztlich kontrollieren und auch bei besseren Ärzten, das bedeutet, daß weniger Krankheiten falsch diagnostiziert werden, die "Unterdiagnostizierungen" speziell von Krebs sind seltener.* Zweitens: weniger Hygiene bei den Minderbemittelten bedeutet mehr Infektionen durch die häufigen Krankheiten (Kinderkrebse sind glücklicherweise selten). Bei den Minderbemittelten sorgen Masern, Scharlach und andere Kinderkrankheiten (oft gar nicht oder zu spät ärztlich behandelt) für eine Auslese - die Stärkeren überleben und haben hinterher ein besseres Immunsystem. Das ist eine Art Dschungeleffekt, im Sinn von Darwin und Wallace "survival of the fittest". - Weitere Forschungen in diesem Zusammenhang sind wünschenswert.

So weit die Beschreibung der herausragenden Fälle von Seascale bei Sellafield und einem Drax-Vorort. Aber Lit. /6/ gibt auch Details über Großprojekte samt Umgebung: Kohlekraftwerke, Aluminiumindustrien, Raffinerien, Hydroelektrik, z.B. Staudämme.

Betrachtet man die hydroelektrischen Anlagen der "counties" (Grafschaften) Ross und Cromarty (ohne große Städte), so ergeben sich die Leukämien und NH-Lymphome als signifikant häufiger als erwartet (0 - 14 Jahre, B = 17, E = 8.27, $p < 0.01$).

Für 0 - 4 Jahre ist die Abweichung insignifikant. Bei anderen Großanlagen in ländlicher Umgebung (z.B. Kohlekraftwerke) fällt auf: Bei Invergordon (Al-Industrie) war für Kinder von 0 - 4 Jahren B = 3, E = 0.53, signifikanter Anstieg mit $p < 0.05$. Faßt man 12 solche Anlagen zusammen, u.a. Drax, so ergibt sich für 0 - 14 Jahre: B = 79, E = 57.55, Zuwachs signifikant mit $p < 0.01$; ähnlich der Bereich 0 - 4 Jahre.

Diese Projekte wurden nach den folgenden 4 Kriterien ausgewählt: (1) ländliche Umgebung, ohne nukleare und ohne Nordsee-Ölanlagen; (2) mehr als 20 km Distanz von großen Städten (Grenze 70.000 Einwohner); (3) Bauzeit mindstens 3 Jahre; (4) währenddessen zeitweiliger Zuzug von mindestens 1.000 Arbeitern.
Außerhalb der Bauzeiten lagen bei allen Projekten die B- und E-Werte nicht signifikant auseinander (Lit. /6/ Tab. V). Für die hydroelektrischen Anlagen (je 5 Jahre vor und nach der Bauzeit) galt: vorher B = 11, E = 6.41; nachher B = 12, E = 12.09. Für die anderen: vorher B = 19, E = 19.47; nachher B = 17, E = 24.76. In Tab. IV fassen die Autoren von Lit. /6/ ihre

* Leukämien führen - ähnlich wie Aids - oft zu Sekundärinfektionen, die dann fälschlicherweise für die Todesursache gehalten werden können.

wichtigsten Resultate zusammen; hier folgt ein Auszug, der zeigt, daß die beobachteten Phänomene nicht nur an wenigen und kleinen Orten auftreten.

Auszug aus Tab. IV in Lit. /6/
Orte: Nähe von Großprojekten in der Provinz
Gegeben: B/E, [B], (95% - Intervall für B/E), Alter 0 - 14 Jahre

Tabelle 3: Häufigkeiten der Leukamien und NH –Lymphomen in der Nähe von Großprojekten, als Funktion der Anwesenheit von grösseren Anzahlen von Bauarbeietern (mindestens 1000)

Leukämien und NH-Lymphome

Alle Gebiete	1.37 [130] (1.15 bis 1.63)
Überlappen von Bau und Betrieb	1.72 [63] (1.32 bis 2.21)
Kein Überlappen von Bau und Betrieb	0.82 [16] (0.48 bis 1.31)
Gut bezahlt	1.61 [45] (1.17 bis 2.15)
Weniger gut bezahlt	1.19 [34] (0.83 bis 1.66)
Gut bezahlt während Überlappung	2.23 [38] (1.58 bis 3.06)
Gut bezahlt außerhalb Überlappung	1.28 [25] (0.63 bis 1.89)

Nur Leukämien

Alle Gebiete	1.48 (1.23 bis1.77)
Überlappen von Bau und Betrieb	1.88 (1.43 bis 2.43)
Kein Überlappen von Bau und Betrieb	0.84 (0.47 bis 1.39)
Gut bezahlt	1.95 (1.41 bis 2.62)
Weniger gut bezahlt	1.13 (0.76 bis 1.61)
Gut bezahlt während Überlappung	2.40 (1.67 bis 3.34)
Gut bezahlt außerhalb Überlappung	1.41 (0.90 bis 2.12)

Unter Idealbedingungen wäre B = E, also B/E = 1. Berücksicht man statistische (zufällige) Abweichungen, so müßte der ideale B/E–Wert, nämlich 1, im berechneten 95 % Bereich liegen, mit Wahrscheinlichkeit 0.95. Liegt der Idealwert, B/E =1, auβerhalb dieses Bereichs, so ist es hochwahrscheinlich, dass äussere systematische Einflüsse vorliegen, nicht nur zufällige Abweichungen.

Anschaulicher ausgedrückt besagt diese Tabelle, daß die vier folgenden Aussagen gelten:

1) Gemittelt über alle erforschten Gebiete, steigen B/E sowohl für Leukämien und NH-Lymphome als auch für Leukämien allein signifikant an.
2) Bei guter Bezahlung steigen beide B/E-Werte noch stärker an (um ca. 90% bzw 70%), bei weniger guter Bezahlung sinken beide unter den Durchschnittswert aller Gebiete (insignifikant).
3) Bei Überlappung von Bau- und Betriebszeit steigen beide B/E-Werte signifikant an, bei Nicht-Überlappung ändern sie sich nur insignifikant ($p < 0.05$ bzw. $p > 0.05$).

4) Liegen sowohl gute Bezahlung als auch Überlappung von Bau und Betrieb vor, so steigen beide B/E-Werte signifikant und dramatisch an, um ca. 120 bzw. 140%. Wenn das eine und/oder andere nicht vorliegt, bleiben die Anstiege insignifikant.

Betrachtet man nicht die Einzelfälle wie Seascale oder Drax, sondern Sellafield mit 10 km-Umgebung, so liegt B/E vor 1984 bei 1.5 (B = 13), danach bei 1.9 (B = 5). Keiner der beiden Werte liegt signifikant über dem Durchschnittswert eins, denn die unteren Grenzen des 95%-Intervalls liegen bei 0.8 bz. 0.6 (Tab. VII in Lit. /6/). Zählt man beide Daten zusammen, also B für die Zeit von den 40er bis zu den 90er Jahren, so wird der Anstieg teilweise signifikant, mit $0.05 < p < 0.10$.

Aber vergleicht man das zeitlich gemittelte B/E $\approx$ 1.6 für die 10 km-Zone um Sellafield, so liegt es in der Nähe des Wertes 1.61 (gut Bezahlte aus allen Anlagen), und unter B/E = 1.72 (Überlappungen bei allen Projekten), und klar unter B/E = 2.23, wie bei den gut Bezahlten in den Überlappungszeiträumen aus allen betrachteten Projekten, aber am unteren Rand von dessen 95%-Intervall, das bei 1.58 liegt. Der Anstieg der Leukämien und NH-Lymphome in Gesamt-Sellafield (ca. 60%) ist also ein etwas kleineres Übel als der recht deutliche Anstieg der gut Bezahlten in den Überlappungszeiten aller betrachteten Großanlagen der bei 120% liegt, mehr als eine Verdoppelung.

Bevölkerungsvermischung durch Militärdienst

Ein anderer Typ der Bevölkerungsverschiebung ergibt sich durch den Militärdienst. Die meisten Soldaten werden mehrere Jahre lang weit entfernt von ihrem Heimatort ausgebildet. In Lit. /7/ untersuchen L.J. Kinlen und C. Hudson die Kinderlähmungen und -leukämien in der Umgebung von Kasernen und Militärlagern, in Städten und auf dem Land. In 5 Gruppen mit verschiedenem Soldatenanteil an der Gesamtbevölkerung stieg dieser in den Städten von 0.5% (Kategorie I) bis 11% (Kat. V), auf dem Land von 2% (Kat. I) bis 27% (Kat. V). Dies sind Mittelwerte; ging man zu Unterkategorien über, so stieg der Soldatenanteil bis auf 69%.

Die Abweichungen zwischen den Kategorien V und I (höchste und niedrigste Soldatenkonzentration) sind signifikant in drei Fällen: (1) in ländlicher Umgebung für Kinder unter 1 Jahr ($p < 0.01$), (2) auf dem Land für 0 - 14 Jahre ($p < 0.01$), (3) in der gleichen Altersgruppe für Stadt und Land zusammengefaßt, $p < 0.01$. Die Anzahl der erfaßten Kinder (Alter unter 15 Jahre) lag in jeder der 5 Kategorien zwischen ca. 370.000 und 400.000. Es fällt auf, daß hier die jüngsten Kinder, unter 1 oder 2 Jahren, die am meisten Betroffenen waren. Die Autoren von Lit. /7/ halten hier eine intrauterine Infektion für möglich, bei den Geschlechts- und Zeugungsakten.

Sollte diese Deutung zutreffen, so wäre das eine auffällige Parallele zum Papillomavirus, der Gebärmutterkrebs verursachen kann: beide Male krebserregende Viren, die durch Geschlechtsverkehr übertragen werden; allerdings sind die Krebse und die Zielgruppen verschieden (einmal der Uterus der Frau, einmal das Blut-Lymph-System des Babys).

Bevölkerungsvermischung durch Permanent-Umzüge und Pendeln

In Lit. /8/ beschreiben Kinlen et al. die Entwicklungen der Kinderleukämien in schnell wachsenden Provinzstädten im Zeitraum 1946 - 1985. Die Bevölkerung stieg in den

betrachteten Städten auf das (rund) 3- bis 80-fache, z.B. in Glenrothes von 1.000 (1948) auf 33.000 (1981). Unter den 0 - 4-jährigen stieg die Anzahl der Leukämiefälle bis 1965 auf das ca. Sechsfache (signifikant, $p < 0.01$). In anderen Altersgruppen von 5 - 24 Jahren war der Anstieg insignifikant oder sogar negativ (Abnahme statt Zunahme). - In anderen neuen Landstädten waren diese Leukämiesteigerungen (0 - 4 Jahre) immer noch signifikant, aber nur mit $p < 0.05$. Dort waren im Alter 5 - 24 Jahre sogar die Abnahmen signifikant. - Ähnlich wie in Glenrothes waren die Resultate von Aycliffe, teilweise ähnlich denen von Corby. - Das an manchen Orten aufgetretene Absinken der Leukämien in der Altersgruppe 5 - 24 Jahre könnte - lt. Kinlen et al., Lit. /8/ - durch eine Immunisierung im Kleinkindstadium erklärt werden.

Damit haben Kinlen et al. den Einfluß folgender Bevölkerungsvermischungen auf die Frequenz von Kinderleukämien (und NH-Lymphomen) beschrieben (oft deutliche Zunahmen): zeitweiser Zuzug von Bau- und anderen Arbeitern, von Soldaten und Bombenkriegs-Evakuierten, außerdem Zuzug von solchen Menschen, die permanent am neuen Wohnort bleiben. (Ein weiterer, die Kinderleukämien in die Höhe treibender Faktor ist ein gutes Einkommen der Eltern.) Aber es gibt noch eine oft auftretende Bevölkerungsvermischung: das immer häufiger gewordene Pendeln zwischen Wohn- und Arbeitsort. Dies wird im Lit. /9/ beschrieben. Dort wird auch darauf hingewiesen, daß die Infektionshypothese für Kinderleukämien schon vor sechzig Jahren diskutiert wurde (C. E. Kellett, 1937). In Lit. /9/ sind Daten über die Kinderleukämien und Pendlerhäufigkeiten von 28 britischen Städten verglichen, mit Bewohnerzahlen von ca. 71.000 (Eastbourne) bis ca. 610.000 (Liverpool; Stand von 1971). Die Pendleranteilzuwächse, in Prozent der Bevölkerung, reichten von 0.6 bis ca. 9.5%. Nur in Liverpool hatte die Pendleranzahl von 1971 bis 1981 um ca. 4% abgenommen.

In der gesamten Altersgruppe (0 - 14 Jahre) war der Anstieg der Kinderleukämien mit dem ansteigenden Pendleranteil signifikant ($p = 0.037$). In der Gruppe 0 - 4 Jahre war er teilweise signifikant ($p = 0.055$), in anderen Altersgruppen nicht.

Nun ist eine der Städte mit hoher Pendlerfrequenz Reading, das in der Nähe von zwei KTAs liegt (Aldermaston, Burghfield). Hier könnte die Kinderleukämiefrequenz durch ionisierende Strahlung beeinflusst sein. Darum wurden die Daten neu ausgewertet, wobei die Orte in 10 Städtegruppen zusammengefaßt wurden, je nach Zunahme der Pendlerzahl, Reading wurde einmal einbezogen, einmal fortgelassen. Die höchste Gruppe, die zehnte, mit der höchsten Pendlerzunahme umfaßte Exeter, Ipswich, Lincoln, Gloucester und eventuell Reading. In ihr, mit oder ohne Reading, waren die Kinderleukämiefälle signifikant erhöht für 0 - 4, 10 - 14 und 0 - 14 Jahre. - Nur für eine Städtegruppe (Nr. I, Wolverhampton und Southend-on-Sea) lag auch eine signifikante Erhöhung vor, für 0 - 4 Jahre. Aber in 9 Städtegruppen, mit drei voneinander unabhängigen Altersgruppen (0 - 4, 5 - 9, 10 - 14 Jahre) liegen 27 Werte vor. Die Wahrscheinlichkeit, daß alle im 95%-Bereich liegen, ist $0.95^{27} \approx \exp(-27/20) \approx 0.25$, also liegt mit der Wahrscheinlichkeit 0.75 mindestens einer im Bereich mit $p < 0.05$. Hier kann es sich also durchaus um einen statistischen Ausreißer handeln.

Interessant ist noch, daß die absolute Pendlerzahl die Kinderleukämiehäufigkeiten nicht beeinflußte, nur ihr Zuwachs. Aber auch mit der Bevölkerungsdichte wuchsen die Kinderleukämien an (Lit. /9/, Tab. V). Auch dies spricht für die Infektionshypothese: je mehr Menschen auf einer gegebenen Fläche leben, umso leichter infizieren sie sich gegenseitig.

Es fällt auf, daß die Kinderleukämieanzahlen nicht gleichmäßig zunehmen, wenn die Pendleranzahl und/oder die Bevölkerungsdichte zunehmen. Erst beim Übergang von der zweithöchsten zur höchsten Gruppe finden sprungartige Zunahmen statt. Aber diese Schwellwerteffekte sind auch von anderen Infektionen bekannt; die Anzahlen der infizierenden und/oder infizierbaren Individuen (Menschen oder Tiere) müssen kritische Größen ereichen oder überschreiten, dann erst setzen die Ausbrüche oder Epidemien ein.

Zusammenfassung

Nicht nur in Lit. /3/, sondern auch in /10/ geht L. J. Kinlen auf die Gardner-Hypothese ein, welche die Erhöhung der Kinderleukämien auf eine Bestrahlung der väterlichen Keimdrüsen kurz vor der Zeugung zurückzuführen versucht. In Lit. /10/ wird sowohl die väterliche Vorzeugungsbestrahlung als auch die Leukämieerhöhung bei den Geister-KTAs besprochen (geplante, aber nicht gebaute KKW). Tab. III in Lit. /10/ faßt einige der wichtigsten Daten aus verschiedenen Kinlen'schen Arbeiten zusammen: für 0 - 14-jährige war das Verhältnis B/E für Kinderleukämien (B = beobachtet, E = erwartet), eventuell inklusive NH-Lymphome (aus anderen Arbeiten von Kinlen et al.)

1.58 in neuen Städten auf dem Lande, signifikant, $p < 0.05$
1.41 in schnellwachsenden Gemeinden, signifikant, $p < 0.01$
1.65 in ländlichen Zonen mit vielen Soldaten, signifikant, $p < 0.01$
1.53 in ländlichen Zonen mit vielen Ölarbeitern, signifikant, $p < 0.01$
1.61 in ländlichen Zonen mit Großbaustellen u. reichen Eltern, signifikant, $p < 0.01$, Lit./6/
1.50 in Städten mit hohem Zuwachs der Pendler, signifikant, $p<0.01$
1.76 durch Zuzug von Bombenkriegsevakuierten (Lit./4/), signifikant, $p<0.01$ (1947 - 49)

Für die Altersgruppe 0 - 4 Jahre waren die Daten ähnlich.

Diese Zusammenfassung, hauptsächlich aus Lit. /10/ Tab. III, zeigt, daß der Zusammenhang Kinderleukämienerhöhung-Bevölkerungsvermischung tatsächlich systematisch auftritt und kein statistischer "Ausreißer" ist, wie sie manchmal tatsächlich auftreten.

Nun sei P (A) die Wahrscheinlichkeit, daß von den sieben B/E-Werten A (= Ausreißeranzahl) nur durch statistische Schwankungen zustandegekommen sind. Aus den oberen Schranken für die einzelnen p ($p < 0.05 = r_1$ bzw $p < 0.01 = r_2$) sieht man sofort: die Wahrscheinlichkeit, daß alle 7 B/E falsch sind, ist

$$P(A = 7) < 0.05 \times (0.01)^6 = 0.5 \times 10^{-13} \text{ (extrem klein)}$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß alle B/E-Werte richtig sind, ist

$$P(A = 0) > 0.95 \times (0.99)^6 > 0.89$$

Will man die Wahrscheinlichkeit abschätzen, daß $A \geq 4$ ist (mehr als die Hälfte der B/E wären falsch), so muß man zwei binomische Verteilungen miteinander multiplizieren (mit $s_1 = 1 - r_1$, $s_2 = 1 - r_2$)

$$(r_1 + s_1)^1 (r_2 + s_2)^6 = \Sigma c_{ij} r_1^{\,i} r_2^{\,j}$$

Dann ergibt sich numerisch

$$P(A \geq 4) < 2 \times 10^{-6} = 1/500\,000.$$

(Dabei gilt $A = i + j$; die Koeffizienten c_{ij} ergeben sich durch Anwendung des binomischen Satzes und Ausmultiplizieren.

Anhänge

Ein Vergleich Krebs-Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Während nur jeder 4. bis 5. Mensch an Krebs stirbt, fällt ca. jeder zweite einem Herz-Kreislauf-Syndrom zum Opfer, z.B. Herzinfarkt, Gehirnschlag u.ä.. Und auch bei diesen beiden Krankheiten hat man die Wichtigkeit von manchen Viren erkannt, die Arterienentzündungen auslösen können. Die Medizin erkennt also, daß Viren nicht nur bei weitgehend harmlosen Krankheiten eine Rolle spielen (z.B. Grippe) oder seltenen und gefährlichen, wie AIDS, sondern auch bei den beiden häufigsten Todesursachen: Herz-Kreislauf-Leiden und Krebs (hier Leukämien und NH-Lymphome). Es wird Zeit, daß auch die Öffentlichkeit und die Gesundheitspolitiker sich mit diesen Entwicklungen befassen, speziell die außerhalb des Vereinigten Königreiches.*

Daß Viren gerade Kinder oft infizieren, zeigt schon der Name "Kinderlähmung" für die Viruskrankheit "Poliomyelitis". Sie befiel Kinder wesentlich öfter als Erwachsene. (Seit den sechziger Jahren ist sie dank der Salk-Sabin-Impfung weitgehend überwunden, zumindest in den Industriestaaten.)

Die obige "Leukämie-Virus-Hypothese" wurde manchmal angezweifelt. Zum Beispiel wurde angeführt, daß zwischen 1945 und 1949 die Kinderleukämien in ganz England und Wales nicht auffällig angestiegen waren. Aber Kinlen und John weisen in Lit. /11/ darauf hin, daß in den betrachteten Orten mit hohem Evakuiertenindex nur 6.3 % der Kinder aus England und Wales lebten, und Mittelwertbildungen über zu große Gebiete verwischen stets selbst deutliche Änderungen in kleinen Bereichen.

Eventuelle Parallelen der erhöhten Kinderleukämienraten bei Krümmel (Geesthacht) und Seascale-Sellafield

Nach Lit. /12/ fand man im 5 km-Kreis um das KKW-Krümmel 51 Fälle von Blutkrebs (Leukämie), 40 hätte man erwartet. Ist diese Abweichung (11 Fälle) signifikant? Betrachtet man eine Normalverteilung mit dem Mittelwert 51, so ist sie es nicht: $p > 0.1$. Nimmt man als ihren Mittelwert 40, so ist sie es teilweise: $0.05 < p < 0.1$. Leichte Verschiebungen der betrachteten Größen (z.B. andere Fläche oder andere Beobachtungszeit oder Hinzuzug anderer Krebse, z.B. des NH-Lymphoms, wie oft bei L. Kinlen, könnten diese Resultate merklich verändern, sowohl zur günstigeren als auch zur ungünstigeren Seite hin.

In Lit. /12/ wird zitiert, daß viele Epidemiologen in den USA Abweichungen in den Krebshäufigkeiten erst ernst nehmen, wenn sie um mindestens 300% gestiegen sind - bei kleinen untersuchten Gruppen. Aber, z.B. in Lit. /4/, betrachteten Kinlen und John drei

---

* Offenbar werden die NH-Lymphome oft, und zu Unrecht, übersehen - weil sie sich nicht als Strahlenkrebs darstellen ließen.

Gruppen von Kindern, und jede Gruppenstärke lag im Bereich 580.000 bis 590.000. Die Anzahl der beobachteten Kinderleukämietodesfälle (1945 - 49) betrug 229, Alter 0 - 14 Jahre.

Nicht aus den Arbeiten von Kinlen u.a., sondern aus Lit. /2/ ergibt sich: unter den A-Bomben-Überlebenden stieg zwar die Häufigkeit der Leukämien (für Dosen über 20 cGy = 20 rad) stark an, aber nicht die der bösartigen Lymphome. Sollten in Geesthacht-Krümmel auch die letzteren deutlich gestiegen sein, so wäre dies ein weiterer Gegensatz zwischen Krümmel einerseits und Hiroshima und Nagasaki andererseits. Bei Seascale-Sellafield stiegen sowohl die Leukämien als auch die malignen Lymphome deutlich und signifikant an, Lit. /3/.

Vergleicht man die Situation von Geesthacht-Krümmel mit den Situationen der von Kinlen et al. betrachteten Gemeinden, so fallen sofort einige Parallelen auf:

1) In und bei Geesthacht gab es vier Großbaustellen mit vielen Bauarbeitern. Elbstaustufe, Pumpspeicherwerk, Forschungsreaktorstation GKSS und KKW Krümmel

2) Es zogen gut bezahlte Spezialisten nach Geesthacht und Umgebung, zur GKSS, z.B. Wissenschaftler der Universitäten Kiel und Hamburg und Diplomingenieure der TH Hannover, also nicht aus der nahen Umgebung

Wenn man überprüfen will, ob die Kinlensche Virusinfektionshypothese auch für die Leukämien (und eventuell NH-Lymphome) der Kinder bei Geesthacht-Krümmel gilt, wären Antworten auf die folgenden Fragen wichtig:

A) Ist die Bevölkerung von Geesthacht schnell gestiegen?

B) Ist die Anzahl der Pendler nach Geesthacht deutlich gestiegen?

C) Stiegen die Leukämien und NH-Lymphome der Kinder am stärksten, wenn die Bauarbeiteranzahl hoch war, besonders wenn gleichzeitig viel Betriebspersonal dort arbeitete?

D) Waren die Kinder gut verdienender Eltern besonders betroffen?
Sollten die Antworten auf diese Fragen überwiegend bejahend ausfallen, so wäre dies eine beachtliche Stütze für die Kinlen'sche Hypothese.

Postscriptum

Wir danken R. Wakeford (BNFL) für den Hinweis auf Health Physics, March 1995,Vol. 68, Nr.3, pp. 299-310: A Review of the Risk of Leukemia in Relation to Parents Pre-Conception Exposure to Radiation, by M. P. Little, W. Charles, and R. Wakeford. Dieser Artikel zitiert (zustimmend) L. J. Kinlen's Virusinfektionshypothese für Leukämie und nennt auch andere Autoren die Kinlen's Erklärung akzeptieren, z.B. Alexander, Greaves und Alexander, Hartley et al., Petridou et al., und Berichte HSE und OPCS (Health and Safety Executive; Office of Population Censuses and Surveys)

Tabelle I

Die häufigsten 12 Krebserkrankungen in den USA, 1996

D = diagnostizierte Fälle; T = Todesfälle (geschätzt, gerundet auf volle Tausender)
Gesamtes T = 555.000 (Lit. /1/S. 29)

Rang 1:	Prostata:	D = 317.000; T = 41.000
Rang 2:	Brust (Frauen):	D = 184.000; T = 44.000 (Bei Männern um Faktor ~ 150 niedriger)
Rang 3:	Lunge:	D = 177.000; T = 158.000 (höchste Todesquote)
Rang 4:	Dickdarm:	D = 134.000; T = 55.000 (meistens Colon, seltener Rectum)
Rang 5:	Blase:	D = 53.000; T = 14.000; Berufskrankheit in 10 Berufen!
Rang 6:	NH-Lymphom:	D = 53.000; T = 23.000; Risikofaktoren u.a. HIV und HTLV1
Rang 7:	Uterus:	D = 50.000; T = 16.000; Risikofaktor u.a. Papillomavirus durch Geschlechtsverkehr, wenn früh und/oder HWG)
Rang 8:	Hautmelanom:	D = 38.000; T = 7.000; niedrigstes T unter den ersten 12; bei Weißen 40 mal so häufig wie bei Schwarzen; für 2 andere weniger gefährliche Hautkrebse D > 800.000, aber T = 2.000; ca. 90% durch zuviel UVB im Sonnenlicht, Lit. /1/S.53
Rang 9:	Niere:	D = 30.000; T = 10.000
Rang 10:	Leukämien*):	D = 28.000; T = 21.000; Risikofaktoren u.a. Down's Syndrom, Benzol, Radioaktivität; Virus HTLV1
Rang 11:	Eierstöcke:	D = 27.000; T = 15.000
Rang 12:	Bauchspeicheldrüse;:	D = 26.000; T = 28.000. (Lit. /1/ erklärt nicht, wie D < T zustande kommt; denkbar ist ein Druckfehler, oder aber eine starke zeitliche Veränderung von D und /oder T

Rang 1-12: D ≈ 1.060.000; T ≈ 420.000, also Heilungschance ca. 60%
Gesamtes T ≈ 555.000 (im Jahr 1970 nur ca. 330.000)

*) Nach Lit. /1/ sind übrigens Kinderleukämien wesentlich seltener als Erwachsenen-leukämien

Literatur

/1/ Scientific American, Sept. 1996, Sonderausgabe - What you need to know about cancer

/2/ Radiation Research, Vol. 121 Nr. 2, Febr. 1990, Y. Shimizu, H. Kato, W.J. Schull, Studies of the Mortality of A-Bomb Survivors, 1950-1985, Cancer Mortality, based on DS86, pp. 120-141

/3/ BMJ (=British Medical Journal), Vol. 306, 23 June 1993, L.J. Kinlen, "Can Paternal Preconceptional Irradiation account for the increase of Leukaemia and non-Hodgkin Lymphoma in Seascale"?

/4/ BMJ, Vol. 309, 5 Nov. 1994, pp. 1197-1202. L.J. Kinlen, M. John, Wartime evacuation and mortality from childhood leukaemia in England and Wales 1945-49

/5/ BMJ, Vol. 306, 20 March 1993, pp 743 ff, L.J. Kinlen, F. O'Brien et al., Rural population mixing and childhood leukaemia effects of the North Sea oil industry in Scotland including the area near Dounreay nuclear site

/6/ BMJ, Vol. 310, 25 March 1995, pp. 763-768, L.J. Kinlen, M. Dickson, C.A. Stiller, Childhood leukaemia and non-Hodgkin lymphoma near large rural construction sites with a comparison with Sellafield nuclear site

/7/ BMJ, Vol. 303, 30 Nov. 1991, pp. 1357-1362. L.J. Kinlen, J. Hudson, Childhood leukaemia and poliomyelitis in relation to military service 1950-1953

/8/ The Lancet, Vol. 336, pp. 577-582, Sept. 8, 1990, L.J. Kinlen, K. Clarke, C. Hudson, Evidence from population mixing in British new towns 1946-85 of an infective basis for childhood leukaemia

/9/ British Journal of Cancer, 1991, Vol. 63, Nr. 3, pp. 549-554, L.J. Kinlen, C.U. Hudson, C.A. Stiller, Contacts between adults as evidence for an infective origin of childhood leukaemia near nuclear establishments in West Berkshire?

/10/ Biomedicine and Pharmacotherapy, 1994, Vol. 47, Nr. 10, pp. 429-434, L.J. Kinlen, Childhood leukaemia and Non-Hodgkin's lymphoma in young people living near reprocessing nuclear sites

/11/ NATURE Vol. 373, 26 Jan. 1995, p. 293, letter by Kinlen and John

/12/ DIE WELT, Samst. 3. Februar 1996, S.4, Dirk Förger, Das Strahlen-Risiko

Addendum I: Leukämiehäufung auf Sardinien

Daß derartige Häufungen von Kinderleukämien nicht nur in Großbritannien (und vielleicht in Deutschland?) auftreten, zeigt, eine Arbeit von P. Cocco, P. F. Biddau et al.*) In Carbonia (Sardinien, Italien) traten im Zeitraum 1983 - 1989 neun Fälle von KALL auf (Kindliche Akute Lymphoblastische Leukämie), 1.45 hätte man erwartet (Mittelwert). Nukleare Anlagen gab es dort nicht, wohl aber - 10 km entfernt - einen großen Industriekomplex, und das öffentliche Interesse an dieser Anhäufung ("cluster") war groß. Allerdings traten von 1989 bis 1994 keine weiteren KALL-Fälle auf - erwartet hätte man hier 1.17. Ein einseitiger Test an Hand einer Poisson-Verteilung führt zu $p \approx 1/700$, also zu hoher Signifikanz, von 1983 bis 1994. Da Carbonia nur ca. 32.000 Einwohner hat, führten die Untersuchung einzelner Risikofaktoren nicht zu signifikanten Ergebnissen mit $p < 0.05$. Vergleiche der Kinlenschen Resultate mit denen von Cocco, Biddau et al. ergeben:

A) In Carbonia hatten Eltern mit höherem Einkommen weniger KALL unter ihren Kindern als weniger gut bezahlte, B/E = 0.3. (Dies mag am Klimaunterschied liegen, aber auch an der stärkeren Isolierung auf der - im Vergleich zu Großbritannien - recht kleinen Insel Sardinien.)

B) Ist mindestens ein Elternteil außerhalb von Carbonia geboren, so liegt B/E für KALL bei 4.1 (statt 1). Dies könnte, so Cocco et al., die Kinlensche Virusinfektionshypothese stützen. Auch medikamentöse Behandlung der Schwangeren und die Existenz eines Brunnens im Hinterhof vervierfachten das KALL-Risiko (aber nicht signifikant).

C) Krebsfälle in der Familie ergaben B/E = 2.7

D) Leichtere Erhöhungen von B/E, im Bereich 1.5 bis 1.9, ergaben sich, wenn die Mutter Raucherin war, wenn der Vater mehr als 60 g/Tag an Alkohol zu sich nahm (ca. 2/3 Liter Wein mit 11 Vol-Prozent, oder 1.5 Liter Bier mit 5 Vol-Prozent Alkohol), wenn Transformatorstationen näher als 300 m lagen, und wenn die Väter bei der Arbeit Lösungsmitteln ausgesetzt waren.

E) Kein KALL-Kind hatte eine Mutter, die in der Schwangerschaft krank gewesen oder geröntgt worden war, und in der unter Verdacht geratenen Industrieanlage hatte kein Vater eines KALL-Kindes gearbeitet. Auch zwischen den Industrieemissionen (Staub, SO_2, Metalle, Fluoride, NO_x, Kohlenoxide, und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) und den KALL-Fällen ließ sich kein irgendwie verständlicher Zusammenhang finden. Außerdem fand man in einer kleineren Stadt in der Nähe von Carbonia, die aber sehr nahe am Industriekomplex liegt, von 1974 bis 1989 keinen Fall von KALL - 1.0 Fälle waren dort erwartet worden. - Cocco, Biddau et al. geben die statistischen Schwächen ihrer bisherigen Analyse zu und betonen die Wichtigkeit weiterer Forschung auf diesen Gebieten.

*) Archives of Environmental Health, May-June 1996, Vol. 51, Nr. 3, Analysis of Risk Factors in a Cluster of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, by P.Cocco, U. Rapallo, R. Targhetta, P.F. Biddau, D. Fadda

Addendum II: Eine japanische Lymphomtherapie durch Ganzkörperbestrahlung

L. Kinlens und seiner Mitarbeiter Verdienste bestanden nicht nur in der Aufarbeitung der Zusammenhänge von Bevölkerungsvermischung und Kinderleukämien, sondern auch in der zusätzlichen Betrachtung der kindlichen NH-Lymphome. (Nach Lit. /1/ verursachen die NH-Lymphome in den USA pro Jahr mehr Tote als die Leukämien.)

Gerade im Zusammenhang mit den NH-Lymphomen referiert eine neue japanische Arbeit (Sadao Hattori, Health Effects of Low Dose of Radiation, Current Status of Research in Japan, Central Research Institute of Electric Power Industry):

Werden NH-Lymphom-Patienten wie üblich therapiert, mit hoher lokaler Bestrahlung, so überleben 36% das 6. Jahr. Fügt man eine Ganzkörper-Röntgenbestrahlung hinzu, 15-mal 10cGy in fünf Wochen (zusammen 1.5 Gray = 150 rad), so überleben 90%. Der Unterschied ist hochsignifikant, $p < 0.005$. Sollten diese Resultate bestätigt werden und auch auf andere Länder anwendbar sein, so könnte man in den Industrieländern pro Jahr einige Zehntausend NH-Lymphomen-Opfer pro Jahr retten. - 1.5 Gray sind keine niedrige Dosis mehr, eher eine mittlere. In kurzer Zeit (Sekunden) vom Menschen aufgenommen, würden sie die Krebstodesfälle ca. verdoppeln, aber hier sind es 5 Wochen.

Andere von. S. Hattori referierte Daten besagen: bestrahlt man Mäuse und Ratten mit 10 - 50 cGy (10 - 50 rad), bilden sich in einigen ihrer Organe wesentlich mehr p53-Proteine als normal. In Newsweek Nr. 2, 1997 (13. Jan, Vol, CXXIX), pp. 36-44 schreiben Sharon Begley et al., daß (beim Menschen) das zugehörige p53-Gen die beste Waffe der Zellen gegen Krebs ist, daß aber, wenn p53 geschädigt oder behindert ist, ca. 60% der Krebse auftreten. Sollte das japanische Mäuse- und Rattenexperiment beim Menschen bestätigt werden (sicher ist das noch nicht), dann wäre das eine Erklärung für den Erfolg der 10 Bestrahlungen je 15 cGy (Ganzkörper) bei NH-Lymphomen.

S. Hattori bringt auch Kurven, die die Sterberaten der A-Bombem-Überlebenden (durch alle Krankheiten) zeigen, von 1950 bis 1975. Für Dosen bis 30 cGy (30 rad) sind sie deutlich niedriger als normal, erst bei 70 cGy (=70 rad) erreichen sie den Normalwert, für höhere Dosen sind sie höher als normal mit steigender Tendenz. Wie schon früher erwähnt, wurden bei den A-Bomben Überlebenden keine erhöhte Häufigkeit der NH - Lymphome gefunden.

Aus diesen und anderen Gründen stimmt S. Hattori Thomas D. Luckey zu, der schon 1982 in Health Physics Vol. 43 pp. 771-789 die These veröffentlichte, daß niedrige Dosen ionisierender Strahlung biopositive Effekte haben ("radiation hormesis"), also eine Art Impfwirkung auslösen, die das Ertragen späterer Belastungen erleichtern.

Addendum III: Warum manchmal scheinbar hohe B/E Werte durch statistische Streuung erklärt werden können

Gefühlsmässig könnte man erwarten, dass hohe B/E Werte immer signifikant höher sind als die Nullhypothese B/E = 1. Aber wie viele andere Brüche wird auch der Bruch B/E um so problematischer, je kleiner sein Nenner E ist. In der Epidemiologie wird E umso kleiner, je niedriger die Anzahl der betrachteten Menschen (oder Tiere oder Pflanzen) ist.

Betrachten wir als Zufallsversuch das N-malige Werfen eines Würfels (Hexaeder). Ein Wurf gilt als erfolgreich, wenn der Würfel die sechs zeigt, sonst nicht. Für N-Würfe gilt dann, nach der binomischen (oder Bernoullischen) Statistik:

$$W(B) = \binom{N}{B} r^B (1-r)^{N-B} \quad , \quad E = rN$$

mit W(B) = Wahrscheinlichkeit, dass B Würfe erfolgreich ausfallen

r =1/6 = Wahrscheinlichkeit, dass ein Einzelwurf erfolgreich ausfällt

E = rN = N/6 = Erwartungswert von B

Betrachten wir den Vier-Wurf-Test mit N = 4, E = 2/3. Es ergibt sich folgende Tabelle für B/E und W(B)

B	0	1	2	3	4
B/E	0	1.5	3	4.5	6
W(B)	0.481	0.386	0.116	0.0154	0.00077

Man sieht, dass selbst B/E = 3 noch gut durch statistische Streuung zustande kommen kann; erst die Werte B/E ≥ 4.5 sind statistisch unwahrscheinlich im Bereich $p < 0.025$. (Da hier nur die rechtseitige Abweichung betrachtet wird, wird p halb so groß angenommen wie im üblichen zweiseitigen Test mit p = 0.05). Betrachten wir andererseits einen 60–Wurf–Test mit N=60, E=10

B	0	4	5	10	15	16	20	30
B/E	0	0.4	0.5	1	1.5	1.6	2	3
W(B)	1.8 E-5*	0.0139	0.031	0.137	0.031	0.0139	7.8 E-4	2.1E-18

*) E-n steht für 10 hoch minus n

Man sieht, daß hier schon die Werte B/E = 0.4 bzw 1.6 zu W(B) - Werten führen, die wesentlich kleiner sind als das Maximum (0.137). Aus der Gauß'schen Näherung (Normalverteilung) folgt: die Werte B/E ≤ 0.4 und B/E ≥ 1.6 sind signifikant unwahrscheinlich, mit $p < 0.05$. Für hohe N und E, hier N = 600 und E = 100, benutzt man am besten gleich die Gauß'sche Normalverteilung

$$W(B) = \frac{1}{\sqrt{2\pi Nr(1-r)}} e^{-\frac{(B-E)^2}{2Nr(1-r)}} = \frac{1}{23} e^{-\frac{(B-100)^2}{167}}$$

(Sonst treten extrem hohe Zahlen auf, wie $\binom{600}{100} \approx 10^{117}$)

Es ergibt sich die folgende Tabelle (wobei wieder E-5 für zehn hoch minus fünf steht):

B	100	90 110	80 120	70 130
B/E	1	0.9 1.1	0.8 1.2	0.7 1.3
W(B)	0.0437	0.024	0.00397	2E-5

Man sieht, daß schon die B/E Werte 0.8 und 1.2 zu recht niedrigen W(B)-Werten führen. Nach der Theorie der Normalverteilung beginnt der Signifikanzbereich mit p=0.05 (beidseitig) bei

$$B = E +/- 2\sqrt{Nr(1-r)} = 100 +/- 18.3, \text{ also } B/E = 0.817 \text{ und } B/E = 1.183$$

Endresultat: Werden wenige Fälle untersucht (z.B. die Einwohner eines Dorfes innerhalb weniger Jahre) so ist E klein, die Statistik ist schwach. Untersucht man viele Fälle (z.B. mehrere Städte oder Provinzen für mehrere Jahrzehnte), so ist die Statistik gut, auch Abweichungen von nur 30 % vom erwarteten Wert E (B/E = 0.7 oder B/E = 1.3) können schon signifikant, d.h. aussagekräftig sein.

Die Autoren danken ihren Kollegen Dr.med. H. Orth und Dr. H. Rief für wertvolle Kommentare und Ergänzungen, und außerdem Frau K. Faber und Frau H. Petruccioli für die Sekretariatsarbeit und Miss M. Finnerty für die elektronische Literaturrecherche.