



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz
und Reaktorsicherheit

SCHRIFTENREIHE REAKTORSICHERHEIT UND STRAHLENSCHUTZ

**ENTWICKLUNG DER LEUKÄMIERATEN BEI KINDERN
IN DEN DURCH TSCHERNOBYL RADIOAKTIV BELASTETEN
GEBIETEN DER EHEMALIGEN SOWJETUNION**

BMU - 2003-615



WIR STEuern UM AUF ERNEUERBARE ENERGIEN.

BMU – 2003-615

**Entwicklung der Leukämieraten bei Kindern
in den durch Tschernobyl radioaktiv belasteten
Gebieten der ehemaligen Sowjetunion**

Susanne I. Becker

IMPRESSUM

Dieser Band enthält einen Arbeitsbericht über ein vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit gefördertes Vorhaben. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Anhaben sowie der Beachtung privater Rechte Dritter. Der Eigentümer behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit Zustimmung des Bundesumweltministeriums zitiert, ganz oder teilweise vervielfältigt bzw. Dritten zugänglich gemacht werden.

Der Bericht wurde durch das Strahlenbiologische Institut der Ludwig-Maximilian-Universität, München, unter der Projektleitung von Prof. A. M. Kellerer, München, Prof. V. N. Gapanovich, Minsk, und Prof. A. E. Prisyazhniuk, Kiew, erstellt. Die Fachbetreuung lag bei Dr. B. Grosche, Bundesamt für Strahlenschutz. Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muß nicht mit denen des Bundesumweltministeriums übereinstimmen.

Die im Bericht angesprochenen Formulare und Anhänge sind dieser Veröffentlichung weitgehend nicht beigelegt und können beim Bundesamt für Strahlenschutz, Fachgebiet SG 1.2, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Oberschleißheim, angefordert werden.

Herausgeber:

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Arbeitsgruppe RS I 1

Postfach 12 06 29
53048 Bonn

Erscheinungsjahr: 2003

DANKSAGUNG

Diese Studie wurde durchgeführt am Strahlenbiologischen Institut der Ludwig-Maximilian-Universität München, Direktor: Prof. AM Kellerer, in Zusammenarbeit mit dem

- Weißrussischen Institut für Hämatologie und Bluttransfusion, Dr. VN Gapanovich,
- Medizinischen Strahlenforschungszentrum der Russischen Akademie der Wissenschaften, Prof. VK Ivanov
- Ukrainischen Forschungszentrum für Strahlenmedizin, Prof. AYе Prisyazhniuk

Den Institutsleitern danke ich ganz besonders für ihre Konstruktivität und Offenheit, sowie, ebenso wie allen beteiligten Kollegen, für die freundschaftliche und gute Zusammenarbeit. Спасибо всем!

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	4
2.1 Hypothese und Studienziel.....	4
2.2 Procedere	4
2.3 Literaturrecherche	4
2.4 Datenmaterial	4
2.4.1 Studien- und Kontrollregionen	5
2.4.2 Sicherung der Datenqualität.....	5
2.4.3 Vergleichbarkeit des Datenmaterials aus Belarus, Russland, Ukraine	6
2.5 Auswertung	7
2.6 Altersstandardisierung.....	8
3. LEUKÄMIE – EIN KURZER ABRISS.....	9
3.1 Physiologische Hämatopoese.....	9
3.2 Leukämie	10
3.2.1 Definition	10
3.2.2 Einteilung.....	10
3.2.3 Epidemiologie	10
3.2.4 Ätiologie	12
3.2.5 Klinisches Bild und Diagnosestellung akuter Leukämien.....	14
3.2.6 Labordiagnostische Methoden.....	15
3.2.7 Verfügbarkeit der diagnostischen Methoden	17
4. ALLGEMEINE GRUNDLAGEN.....	18
4.1 Radiologische Situation.....	18
4.1.1 Mittlere Bevölkerungsdosen	18
4.2 Staatliche Verwaltungsstruktur	20
4.3 Gesundheitswesen in der Sowjetunion und ihren Nachfolgestaaten.....	21
4.4 Onkologische Versorgung.....	24
4.4.1 Organisation.....	25
4.5 Krebsregistrierung in der Sowjetunion	25
4.5.1 Meldewege.....	25

4.5.2	Formulare	26
4.5.3	Datenquellen für Leukämien bei Kindern.....	28
4.5.4	Demographische Daten.....	28
5.	ERGEBNISSE	31
5.1	Vergleichbarkeit der Erkrankungscharakteristika in Belarus, Rußland, Ukraine	31
5.2	Einfluß der Altersstandardisierung auf die Leukämieraten	33
5.3	Vergleich der standardisierten Leukämieraten in belasteten und unbelasteten Gebieten.....	34
5.4	Altersstandardisierte Raten für Mädchen und Jungen getrennt in den belasteten und unbelasteten Gebieten	35
5.5	Jährliche Anzahl der Leukämiefälle für Mädchen und Jungen getrennt in den belasteten und unbelasteten Gebieten	37
5.6	Vergleich der Leukämieraten in verschiedenen Perioden nach und vor dem Reaktorunfall in belasteten und unbelasteten Gebieten	40
5.7	Vergleich der Leukämieraten (1982-1998) in den Studienregionen mit den Raten in Deutschland (1980-1999).....	41
6.	DISKUSSION	42
7.	ZUSAMMENFASSUNG	45
8.	ABSTRACT	46
9.	ABKÜRZUNGEN.....	47
10.	GLOSSAR	48
11.	LITERATURVERZEICHNIS.....	51

ANHANG

Tab 15 Verteilung der Fälle sowie kindliche Bevölkerung nach Jahr, Geschlecht
und Kontaminationsniveau des Gebiets A 1

Formulare oder Dokumente für die Registrierung von Krebsfällen
– nicht beigelegt -

Publikationen: *Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident* und
*Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident:
continued follow-up*

- nicht beigelegt -

TABELLEN

Tab 1	Standardbevölkerung Kinder (0-14).....	8
Tab 2	Subtypen der ALL und deren relative Häufigkeiten in Deutschland.....	12
Tab 3	Subtypen der AML und deren relative Häufigkeiten in Deutschland.....	12
Tab 4	Einflußfaktoren auf akute Leukämien.....	13
Tab 5	Stoffwechselsituation: mögliche Konstellationen bei akuter Leukämie.....	15
Tab 6	Mögliche Veränderungen des Differentialblutbilds bei akuter Leukämie.....	16
Tab 7	Untersuchungen des Knochenmarkspirats bei akuter Leukämie.....	16
Tab 8	Mittlere und kollektive kindliche Bevölkerungsdosen.....	19
Tab 9	Formulare oder Dokumente, die für die Registrierung von Krebsfällen verwendet werden.....	27
Tab 10	Prozentuale Verteilung der Altersgruppen 1982 und 1998 in den belasteten und den unbelasteten Gebieten.....	30
Tab 11	Verteilung der Fälle nach Geschlecht und Region.....	31
Tab 12	Relative Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen von Leukämien bei Kindern (0-14).....	32
Tab 13	Verhältnis der Leukämieraten in den Studienregionen für die Perioden 1982-1986 (PI), 1987-1992 (PII) und 1993-1998 (PIII).....	40
Tab 14	Dosisbelastung durch verschiedene Quellen.....	44
Tab 15	Verteilung der Fälle sowie kindliche Bevölkerung nach Jahr, Geschlecht und Kontaminationsniveau des Gebiets.....	A1

ABBILDUNGEN

Abb 1	Physiologische Hämatopoese.....	9
Abb 2	Bodenkontamination durch ¹³⁷ Cäsium in den Studienregionen.....	20
Abb 3	Verwaltungskarte Belarus mit Oblasts und Rayons (exemplarisch).....	21
Abb 4	Staatliche Verwaltungsstruktur und Gesundheitswesen.....	24
Abb 5	Kinder (0-14) zwischen 1982 und 1998 in den kontaminierten Gebieten Belarus', Rußlands und der Ukraine.....	29
Abb 6	Kinder (0-14) zwischen 1982 und 1998 in den unbelasteten Gebieten (Oblasts Brest, Grodno, Minsk, Vitebsk und Minsk Stadt).....	29
Abb 7	Relative Häufigkeit erkrankter Mädchen / Jungen.....	31
Abb 8	Relative Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen von Leukämien bei Kindern (0-14).....	33
Abb 9	Altersstandardisierte und rohe jährliche Raten von Leukämien bei Kindern (0-14) zwischen 1982-1998 in den belasteten Gebieten.....	34
Abb 10	Altersstandardisierte und rohe jährliche Leukämieraten bei Kindern (0-14) zwischen 1982-1998 in den unbelasteten Gebieten.....	34
Abb 11	Vergleich der altersstandardisierten jährlichen Leukämieraten bei Kindern (0-14) in den belasteten und den unbelasteten Gebieten.....	35
Abb 12	Altersstandardisierte jährliche Leukämieraten bei Mädchen (0-14) in den belasteten Gebieten.....	36
Abb 13	Altersstandardisierte jährliche Leukämieraten bei Jungen (0-14) in den belasteten Gebieten.....	36

Abb 14	Altersstandardisierte jährliche Leukämieraten bei Mädchen (0-14) in den unbelasteten Gebieten	36
Abb 15	Altersstandardisierte jährliche Leukämieraten bei Jungen (0-14) in den unbelasteten Gebieten	37
Abb 16	Jährliche Anzahl der Leukämiefälle bei Mädchen (0-14) in den belasteten Gebieten.	37
Abb 17	Jährliche Anzahl der Leukämiefälle bei Jungen (0-14) in den belasteten Gebieten	38
Abb 18	Jährliche Anzahl der Leukämiefälle bei Mädchen (0-14) in den unbelasteten Gebieten	38
Abb 19	Jährliche Anzahl der Leukämiefälle bei Jungen (0-14) in den unbelasteten Gebieten	38
Abb 20	Erwartete mittlere jährliche Anzahl von Leukämiefällen bei Kindern (0-14) mit und ohne Berücksichtigung des Strahlungsfaktors	39
Abb 21	Verhältnis der mittleren altersstandardisierten Leukämieraten in den Studienregionen für die Perioden 1982-1986 (PI), 1987-1992 (PII) und 1993-1998 (PIII).....	40
Abb 22	Altersspezifische Inzidenzen von Leukämie bei Kindern (0-14) in den Studienregionen und in Deutschland [DKR 00].....	41
Abb 23	Kumulative Inzidenzen von Leukämie in den Studienregionen und in Deutschland [DKR 00].....	41
Abb 24	090/u Benachrichtigung	
Abb 25	027-1/u Auszug	
Abb 26	030-5/u Kontrollkarte des Onkologischen Dispansers	
Abb 27	025/u Poliklinik Patientenkarte	
Abb 28	003/u Krankengeschichte	
Abb 29	027-2/u Protokoll.....	
Abb 30	106/u Todesbescheinigung.....	

Abb. 24 – 30 nicht mitveröffentlicht.

1. EINLEITUNG

Leukämien, insbesondere die im Kindesalter vorherrschenden akuten Leukämien, können durch ionisierende Strahlung induziert werden. Die Beobachtungen der Atombombenüberlebenden verzeichnen einen Anstieg der Leukämieinzidenz schon nach einer Latenzzeit von 2 Jahren [PRE 94], wohingegen solide Tumoren erst nach etwa 10 Jahren gehäuft auftreten [SHI 95]. Dabei ist das zusätzliche relative Risiko (*excess relative risk*, ERR) pro Sievert mit 4,2-5,2 für Leukämien etwa 7,5 mal höher als für die Gesamtheit der soliden Tumoren (ERR 0,63) [PRE 94, THO 94]. Die Risikoerhöhung ist hinsichtlich der Leukämien für Dosen ab 200 mSv belegt [DOL 98]. Wie das Risiko bei geringeren Dosen, also im *low dose* Bereich, aussieht, ist strittig.

Nachdem sich am 26. April 1986 im Kernkraftwerk Tschernobyl in der nördlichen Ukraine der bisher größte Unfall in der Geschichte der zivilen Nutzung der Kernenergie ereignet hatte, wurde auf Grund der Explosion und des anschließenden Brandes des Reaktorkerns Radioaktivität in der Größenordnung von 12 Exabecquerel (10^{18} Becquerel) frei. Radionuklide wie ^{131}Jod , $^{134}\text{Cäsium}$ und $^{137}\text{Cäsium}$ verteilten sich je nach Wetter- und Niederschlagslage in weiten Teilen Europas. Am stärksten betroffen sind Belarus, die westlichen Gebiete Rußlands und die nördliche Ukraine, deren Bewohner anhaltender externer Exposition, sowie interner Exposition durch die Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel ausgesetzt sind. Insgesamt leben noch etwa 6,7 Millionen Personen in Gebieten mit einer Bodenkontamination von ursprünglich mehr als 37 000 Bq/m², 1,4 Millionen Personen davon in Gebieten mit einer Bodenkontamination von ursprünglich mehr als 185 000 Bq/m². Zwischen einem Fünftel und einem Sechstel sind Kinder unter 15 Jahren.

Für die in den kontaminierten Gebieten lebenden Menschen ist es von äußerster Wichtigkeit zu wissen, ob ihre Kinder vermehrt an Leukämie erkranken. Der Nachweis eines sehr moderaten Anstiegs der Erkrankungsraten wäre allerdings alleine aus der Analyse der Inzidenzen in den einzelnen Ländern auf Grund der geringen Bevölkerungsdichte und der niedrigen spontanen Raten schwierig. In der vorliegenden Arbeit werden daher die Daten der betroffenen Gebiete der drei Länder erstmals gemeinsam ausgewertet.

Krebsfälle wurden in der Sowjetunion und werden heute in den Nachfolgestaaten obligat in zentralen, bevölkerungsbezogenen Krebsregistern erfaßt. Das Datenmaterial, das diesem Bericht zugrunde liegt, entstammt diesen Registern, die mindestens seit 1979, also schon sechs Jahre vor dem Unfall, in Betrieb waren. Die Daten wurden gemeinsam mit dem Strahlenbiologischen Institut der LMU¹ vervollständigt, verifiziert, validiert und analysiert.

¹ Daten aus Belarus (BY) und der Ukraine (UA): Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Projekt StSch 4146 *Erfassung der Entwicklung der Leukämieinzidenzen bei Kindern und Erwachsenen in den vom Reaktorunfall in Tschernobyl betroffenen Regionen von Weißrußland und der Ukraine sowie in den anderen Teilen der beiden Republiken.*

Daten aus Rußland (RU): German-French Initiative Chernobyl, Project 3 Health Effects of the Chernobyl Accident, Subproject 3.2.4 *Leukaemia Incidence Among Children and Adults Residing in the Most Highly Contaminated Territories of Russia.*

Durch einen Mangel an überprüfbaren und vergleichbaren Daten sowie an verlässlichen wissenschaftlichen Veröffentlichungen ist die korrekte Einschätzung der möglichen Gesundheitswirkungen in Belarus, Rußland und der Ukraine durch die andauernd erhöhte Strahlenexposition nach Tschernobyl nach wie vor erschwert. Besonders katastrophal hat sich die sehr restriktive Informationspolitik der sowjetischen Regierung in den ersten Jahren für die Bevölkerung ausgewirkt: Das Fehlen glaubwürdiger Informationen hat der Verbreitung von Desinformation sowie einem massiven Ohnmachtgefühl in der Bevölkerung Vorschub geleistet und dazu geführt, daß die Betroffenen jeglicher Information aus offiziellen Quellen mißtrauen. Immer wieder kommt es zu falschen Darstellungen tatsächlicher oder vermeintlicher Risiken in der westlichen und östlichen Presse sowie in internationalen Fachzeitschriften [z. Bsp. PET 96], die zu einer weiteren Verunsicherung der Bevölkerung beitragen: Viele der Betroffenen sind inzwischen sogar geneigt, jegliche Art von Krankheit oder Befindlichkeitsstörung der Strahlung zuzuschreiben. Diese Ängste stellen einen kontinuierlichen Streßfaktor dar, der eine beachtliche Verschlechterung der Lebensqualität in den betroffenen Gebieten nach sich zieht.

Als hauptsächliches Risiko geringer Strahlendosen ist die potentielle Erhöhung der Krebshäufigkeiten, allen voran der akuten Leukämien bei Kindern, wissenschaftlich belegt [BEI V]. Ob diese allerdings nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl tatsächlich vermehrt aufgetreten sind, ist auch unter Wissenschaftlern umstritten. Die Analyse der vervollständigten, verlässlich validierten, zusammengeführten Leukämiedaten der betroffenen Gebiete der drei Länder ist ein Beitrag zur Klärung dieser Frage. Dies ist in mehrerer Hinsicht von äußerster Wichtigkeit. Sie dient:

- der objektiven Bestimmung der Gesundheitsfolgen des Reaktorunfalls
- als Grundlage einer fundierten und verständlichen Information der betroffenen Bevölkerung
- als Grundlage für die Planung der Gesundheitsversorgung sowie eventueller Früherkennungsmaßnahmen in den betroffenen Regionen

Studien zum Zusammenhang zwischen der Exposition mit niedrigen Strahlendosen und dem Auftreten von Leukämien bei Kindern sind keineswegs nur im Hinblick auf Tschernobyl relevant. Auch in Deutschland sowie in anderen europäischen Ländern gibt es immer wieder Berichte über Erhöhungen der Inzidenzen von Tumoren im Kindesalter in Kernkraftwerksregionen [z.B. KÖR 01, GUI 01]. Viele dieser Berichte sind aber stark umstritten [z.B. KAA 01]. Insgesamt belegen die größeren, fundierten Studien keinen Zusammenhang mit radioaktiver Strahlung [LIT 99, KAL 97].

Ziel der durchgeführten Forschung war die Aufarbeitung der korrekten Inzidenzen von Leukämien bei Kindern in den durch Tschernobyl am höchsten kontaminierten Gebieten der ehemaligen Sowjetunion: Alle Fälle von Leukämien bei Kindern, die zwischen 1982 und 1998 in Belarus sowie den kontaminierten Gebieten des westlichen Rußlands und der nördlichen Ukraine aufgetreten sind, werden dargestellt und ausgewertet. Die Fallzahlen werden mit den auf der Grundlage aktueller Risikokoeffizienten für die Entstehung akuter Leukämien errechneten Fallzahlen verglichen.

Um die Ergebnisse bewerten zu können, ist es unerlässlich zu verstehen, wie die zugrundegelegten Daten zustande gekommen sind. Der Bericht gliedert sich daher in folgende Teile:

- einen methodischen Teil, in welchem das Datenmaterial vorgestellt und die Strategie für die quantitative Auswertung erläutert wird. Darüber hinaus wird über die Recherche für den qualitativen Teil berichtet.
- zwei theoretische Teile, in denen das notwendige Hintergrundwissen zur Bewertung der Ergebnisse dargestellt wird: Der erste Teil geht auf Krankheitsbild, Verlauf und Diagnostik, epidemiologische und ätiologische Merkmale von Leukämien bei Kindern ein. Ihm schließt sich ein Teil an, der geographische, radiologische und demographische Informationen bietet, sowie Zustandekommen und Qualität des Datenmaterials (Register, Meldewege und benutzte Dokumente, Strukturen des Gesundheitswesens der Sowjetunion und ihrer Nachfolgestaaten) beschreibt. Dieser Teil ist angesichts der jahrelangen Abschottung der Sowjetunion und der politischen Desinformation der Sowjetischen Regierung in den ersten Jahre nach dem Unfall besonders relevant: Erst das genaue Wissen um das Zustandekommen der Daten macht ihre Beurteilung überhaupt möglich.
- den Ergebnisteil, in welchem die Ergebnisse der deskriptiven und analytischen Auswertung der Daten dargestellt werden.
- die Diskussion, in der die Ergebnisse bezüglich der Ausgangsfragestellung interpretiert, zusammengeführt und vor dem Hintergrund bisheriger Erkenntnisse reflektiert werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Hypothese und Studienziel

Die zu überprüfende Hypothese lautet: Die langfristige radioaktive Belastung, der große Bevölkerungsteile in bestimmten Regionen Belarus', des westlichen Rußland und der nördlichen Ukraine ausgesetzt sind, hat zu einem Anstieg der Inzidenz von Leukämien bei Kindern in diesen Regionen geführt.

Studienziel war es, anhand eines ökologischen Studiendesigns mit Zeitreihen zu prüfen, ob diese Hypothese vor dem Hintergrund der reellen Inzidenzen belegbar ist. Weiterhin wurde untersucht, ob die Ergebnisse im Einklang stehen mit den anhand bekannter Risikoeffizienten erwarteten Inzidenzen.

2.2 Procedere

Es wurde eine quantitative Analyse aller Fälle der zwischen 1982 und 1998 aufgetretenen Leukämien bei Kindern in den Studienregionen durchgeführt. Die radiologische Situation wurde ebenso beschrieben wie das Zustandekommen des verwendeten Datenmaterials. Dies schließt eine Darstellung des Krankheitsverlaufs und des diagnostischen Prozesses akuter Leukämien ein.

2.3 Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche zum Themenkomplex *Leukämie* wurde in der medizinischen Datenbank MEDLINE durchgeführt. Die Suchstichworte waren (*childhood*) *acute leukemia* kombiniert mit *etiology*, *radiation*, *infection*, *epidemiology*. Die Literatur wurde ergänzt durch in den Artikeln diskutierte oder zitierte Arbeiten.

Die Literatur für den beschreibenden Teil wurde in der medizinischen Bibliothek in St. Petersburg und den Wissenschaftlichen Bibliotheken des Onkologischen Instituts in Kiew sowie des Medizinisch-Radiologischen Forschungszentrums in Obninsk recherchiert. Die verwendeten Suchstichworte waren (*Geschichte des*) *Gesundheitswesens* [(*история*) *система здравоохранение*], (*Onkologischer*) *Dispanser* [(*онкологический диспансер*)], *Dispanserisation* [*диспансеризация*], *Krebsregister* [*канцер регистр*].

2.4 Datenmaterial

Das für die quantitative Analyse verwendete Datenmaterial (n=1619 Fälle) stammt aus verschiedenen Institutionen in Belarus, Rußland und der Ukraine, in denen die passive Erhebung von Leukämiedaten routinemäßig erfolgt, nämlich aus dem:

- Belarussischen Institut für Hämatologie und Bluttransfusion (n=1550 Fälle)
- Medizinisch-Radiologischen Forschungszentrum der Russischen Akademie der Wissenschaften (n=26 Fälle)

- Ukrainischen Forschungszentrum für Strahlenmedizin in Zusammenarbeit mit dem Nationalen Krebsregister der Ukraine (n=43 Fälle)

Die Verifizierung und Validierung sowie die aktive Nacherhebung der Daten aus Belarus und der Ukraine wurde im Rahmen des vom Bundesamt für Strahlenschutz finanzierten Projekts Strahlenschutz 4146 (StSch 4146) *Erfassung der Entwicklung der Leukämieinzidenzen bei Kindern und Erwachsenen in den vom Reaktorunfall in Tschernobyl betroffenen Regionen von Weißrußland und der Ukraine sowie in den anderen Teilen der beiden Republiken* durchgeführt. Aus diesem Projekt standen Mittel sowohl für die Durchführung in den betroffenen Ländern, als auch für die Betreuung durch das Strahlenbiologische Institut zur Verfügung (Personalkosten und Reisemittel).

Für die Auswertung wurden den Daten die Fälle (n=26) aus den am höchsten kontaminierten Gebieten Rußlands hinzugefügt. Diese Daten wurden im Rahmen der Deutsch-Französischen Initiative Chernobyl aufgearbeitet (German-French Initiative (GFI) Chernobyl, Project 3 Health Effects of the Chernobyl Accident, Subproject 3.2.4. *Leukaemia Incidence Among Children and Adults Residing in the Most Highly Contaminated Territories of Russia*).

2.4.1 Studien- und Kontrollregionen

In der vorliegenden Studie werden die Inzidenzen von Leukämien bei Kindern in den am höchsten radioaktiv kontaminierten Gebieten der ehemaligen Sowjetunion ausgewertet. Dies sind in Belarus die Oblasts (administrativen Gebiete) Mogilev und Gomel, in der Ukraine zwei Rayons der Oblast Zhitomir und drei Rayons der Oblast Kiev, sowie in Rußland fünf Rayons der Oblast Bryansk und zwei Rayons der Oblast Kaluga.

Als Kontrollregion wurden die nicht (<37 kBq/m²) radioaktiv belasteten Oblasts Belarus' (Brest, Grodno, Minsk Obl., Vitebsk) und die Stadt Minsk gewählt. Diese bieten sich aus mehreren Gründen an: Das Institut für Hämatologie und Bluttransfusion in Minsk hat sämtliche Fälle von Leukämien bei Kindern in ganz Belarus, also unabhängig von der radiologischen Situation, nachverfolgt. Das macht einen Inzidenzunterschied zwischen belasteten und unbelasteten Gebieten durch einen *expectation bias* unwahrscheinlich. Weder für Rußland noch für die Ukraine liegen ähnlich verifizierte Daten für eine unbelastete Kontrollregion vor. Zwar liegen nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion nicht mehr alle betroffenen Gebieten mit diesen Kontrollregionen im gleichen Staat, aber sie ähneln ihnen in ihrer geographischen und klimatischen Lage sowie in Bevölkerungsstruktur und Besiedlung. Eine Übersicht über die Studiengebiete findet sich in Abb. 2 und in Tabelle 8.

2.4.2 Sicherung der Datenqualität

Bei Aufnahme eines Falls in die jeweilige Datenbank wurde die Information regelmäßig auf Vollständigkeit und Stimmigkeit überprüft. Diese Überprüfung erfolgte anfangs manuell, später durch automatisierte Prozesse bei der elektronischen Eingabe, teils mittels eigener Programme, teils mittels Kontrollprogrammen der International Agency for Research on Cancer (IARC).

Im Rahmen des BfS-Forschungsvorhabens StSch 4146 und der GFI Chernobyl wurde in Belarus und in der Ukraine bzw. in Rußland jeder gemeldete Fall noch einmal gesondert nachverfolgt und die Information

durch aktive Erhebung komplettiert. Dazu, und um nicht gemeldete Fälle zu erheben, wurden die Patientenakten aller an Behandlung und Meldung beteiligten Institutionen bearbeitet, ebenso die Akten der Meldebehörden, Geburts- und Sterberegister. Die Qualitätskontrolle der russischen Daten erfolgte methodisch analog. Weil aktiv nacherhoben und zudem jeder gemeldete Fall nachverfolgt wurde, kann man davon ausgehen, daß die Daten auch schon für die Jahre vor 1986 im Wesentlichen vollständig sind. Allerdings verbessert sich die Genauigkeit der Information, insbesondere der Geburts- und Diagnosedaten in den späteren Jahren. Auch die Sensitivität der Diagnostik nahm mit der Weiterentwicklung der diagnostischen Methoden im Laufe der Zeit zu: In den späteren Jahren konnte ein größerer Prozentsatz der akuten Leukämien entweder als lymphatisch oder als myeloisch diagnostiziert werden, während zu Beginn der Studienperiode noch mehr Fälle als *nicht näher bezeichnete Leukämie* (ICD-9: 208.9) eingeordnet werden mußten. Dieses Problem ist auch von anderen Registern bekannt [LIB 00].

Die Diagnosen sind anhand des ICD-9 verschlüsselt. Die Russische Ausgabe des ICD-9 [ICD 9R] wird seit 1984 zur Kodierung benutzt. Die Daten aus früheren Jahren (1982-1983) wurden nachkodiert. Zweifelhafte Diagnosen wurden, soweit möglich, durch Hämatologen anhand asservierter Blut- und Knochenmarksausstriche verifiziert. [SHU 01]

Death Certificate Only (DCO)

Eine Möglichkeit, die Vollständigkeit eines Registers abzuschätzen, ist die Betrachtung des Anteils an Fällen, die nur anhand der Todesbescheinigung (Death Certificate Only, DCO) im Register aufgenommen sind. Unter den hier analysierten Daten gibt es keine Fälle von DCO.

Bis etwa 1995 gab es jedoch jährlich 0-2 Fälle, die nur auf Grund des Obduktionsberichts in die Register aufgenommen wurden. Dies betraf in der Regel Fälle von Leukämien bei Säuglingen (< einem Jahr), die in den ersten Tagen oder Wochen nach der Geburt verstorben waren, ohne daß eine Diagnose gestellt worden war. In der Sowjetunion war eine Obduktion obligat für Kinder unter 15 Jahren, die an unbekannter Todesursache verstorben waren. Auch bei bekannter Todesursache wurden bis 1990 etwa 50 – 60% aller verstorbenen Kinder obduziert. Auch heute noch werden Kinder, die im Krankenhaus sterben, für gewöhnlich obduziert.

In der zweiten Hälfte der 90er Jahre schließlich gab es keine Fälle mehr, die lediglich auf Grund von Obduktionsberichten registriert wurden, was wohl nicht unwesentlich auf die erhöhte Aufmerksamkeit der Pädiater hinsichtlich Leukämien zurückzuführen sein dürfte.

2.4.3 Vergleichbarkeit des Datenmaterials aus Belarus, Rußland und der Ukraine

Die Methoden und Qualität von Diagnostik und Meldung akuter Leukämien sind in den drei Ländern vergleichbar: In der Sowjetunion herrschte eine strikte Vereinheitlichung der Prozesse, die in den westlichen Republiken der Sowjetunion auf qualitativ ähnlichem Niveau ausgeführt worden ist. Seit dem Zerfall der Sowjetunion befinden sich die Gesundheitssysteme der Nachfolgestaaten im Wandel, die grundlegenden Versorgungsstrukturen sind hiervon jedoch bisher nicht betroffen.

2.5 Auswertung

In die quantitative Analyse sind alle Fälle von Leukämien bei Kindern (0-14) eingegangen, die zwischen 1982 und 1998 in den betroffenen Gebieten aufgetreten waren. Die oben genannten Register sind mindestens seit 1979 in Betrieb. Die ersten Jahre wurden jedoch auf Grund der anfänglichen Unterregistrierung nicht in diese Analyse einbezogen. Ebenfalls nicht einbezogen wurden die Jahre 1999 und 2000, da die Register erst mit einer Verzögerung von zwei Jahren als vollständig gelten. Bei der Analyse seltener Erkrankungen in Gebieten mit geringer Einwohnerdichte könnte eine Unterregistrierung von nur wenigen Fällen für das Ergebnis durchaus eine Rolle spielen.

Die Daten aus Belarus, Rußland und der Ukraine wurden zunächst medizinisch auf Plausibilität geprüft, um zu beurteilen, ob eine gemeinsame Betrachtung unter der Annahme gleicher Grundgesamtheiten zulässig ist. Relevant sind bei der Auswertung die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Leukämien und das Geschlechterverhältnis ebenso wie die mittleren Raten vor und nach dem Unfall, die Altersverteilungen und der zeitliche Verlauf der standardisierten Raten.

Für die Klärung der Frage nach einem möglichen Einfluß radioaktiver Strahlung auf die Leukämieinzidenz wird wie folgt vorgegangen: Die Daten der belasteten Regionen werden für die weitere Analyse gepoolt. Die errechneten Inzidenzen werden einerseits mit denen in den unbelasteten Gebieten verglichen und andererseits in ihrem zeitlichen Verlauf betrachtet. Anschließend werden die Verhältnisse der mittleren Raten zweier Perioden nach dem Unfall zur mittleren Rate vor dem Unfall analysiert. Bei der Einteilung der Perioden wird eine Mindestlatenzzeit von einem Jahr angenommen. Das Jahr 1986, in dem der Unfall stattfand, fällt daher noch in die unbelastete erste Periode (PI: 1982-1987). Zwar wird in der Kohorte der Atombombenüberlebenden die Mindestlatenzzeit für akute Leukämien mit zwei Jahren angegeben [PRE 94], tatsächlich aber war die Dokumentation in den ersten Jahren nach dem Atombombenabwurf unzureichend. Da akute Leukämien auch angeboren sein können, muß eine mögliche kürzere Latenzzeit zumindest theoretisch in Betracht gezogen werden. Die Zeit nach dem Unfall wird in zwei Perioden eingeteilt (1987-1992: PII und 1993-1998: PIII). Berücksichtigt man die Strahlungssituation (der überwiegende Teil der zusätzlichen Lebenszeitdosis fiel in die ersten Jahre nach dem Unfall) und die bekannten Latenzzeiten für akute Leukämien von ca. zwei bis fünf Jahren ist das höchste zusätzliche Risiko in den ca. sieben Jahren nach dem Unfall (PII) zu erwarten.

Der statistischen Auswertung liegt die Annahme einer Poisson-Verteilung zugrunde, die das zufällige Eintreten voneinander unabhängiger Ereignisse beschreibt, die über Raum und Zeit eine fixe Rate haben [ALT 91]. Die Annahme der Unabhängigkeit der Ereignisse könnte unter dem Aspekt einer viralen Genese der Leukämie unzulässig sein. Eine Auswertung der im Deutschen Kinderkrebsregister registrierten Fälle zeigt jedoch, daß die Verteilung der Fälle einer Poisson-Verteilung nicht widerspricht [WES 95].

Die Berechnung von *Power* und notwendiger jährlicher Fallzahl zum Nachweis erhöhter Leukämieraten in der Periode 1986 – 1992 orientiert sich an [KAH 89]:

Berechnung der *Power* ($1-\beta$) in Abhängigkeit von n , α , p_1 , p_0 und r für 2-seitiges Testen

$$z_{1-\beta} = \left[\frac{(p_1 - p_0)^2 \cdot r \cdot n_1}{\bar{p} \cdot (1 - \bar{p}) \cdot (r + 1)} \right]^{1/2} - z_{1-\alpha/2}$$

Berechnung der Fallzahl (n) in Abhängigkeit von α , $1-\beta$, p_1 , p_0 und r für 2-seitiges Testen

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \cdot \bar{p} \cdot (1 - \bar{p}) \cdot (r + 1)}{(p_1 - p_0)^2 \cdot r}$$

wobei

n_1 = Fallzahl in einer Schicht

r = Verhältnis von Nicht-Exponierten zu Exponierten

p_1 = Prävalenz der Erkrankten in einer Schicht

p_0 = Prävalenz der Nicht-Erkrankten in einer Schicht

$$\bar{p} = \text{gewichteter Durchschnitt von } p = \frac{p_1 + r \cdot p_0}{1 + r}$$

Als Nicht-Exponierte wurde die durchschnittliche kindliche Bevölkerung der belasteten Gebiete in den Jahren 1982 – 1986 (785.355 Personen) betrachtet, als Exponierte die durchschnittliche kindliche Bevölkerung der Jahre 1987 – 1992 (760.666 Personen). Analog wurden als Fälle unter den Nicht-Exponierten die durchschnittliche Fallzahl der Jahre 1982 – 1986 (34,6 Fälle) zugrunde gelegt, als Fälle unter den Exponierten die durchschnittliche Fallzahl in den Jahren 1987 – 1992 (33,5 Fälle).

2.6 Altersstandardisierung

Die Geburtenraten nehmen in den unbelasteten Gebieten ab 1992, in den belasteten Gebieten schon ab 1991 ab. Dies wirkt sich gegen Ende des Studienzeitraums deutlich auf die Alterszusammensetzung der Studienpopulation aus (4.5.4 Demographische Daten). Das Risiko für Kinder unter 15 Jahren, an einer Leukämie zu erkranken, ist in der Altersgruppe der 0-4 jährigen am höchsten. Ohne eine Standardisierung der Inzidenzen würde dies in den 90er Jahren auf Grund der veränderten Alterszusammensetzung der kindlichen Bevölkerung zu einer Unterschätzung der Raten führen.

Für die vorliegende Arbeit werden daher die Inzidenzen altersstandardisiert. Der Standard orientiert sich an der bis Anfang der 90er Jahre stabilen annähernden Gleichverteilung der Kinder auf die Altersgruppen 0-4, 5-9 und 10-14 Jahre.

Tab 1 **Standardbevölkerung Kinder (0-14)**

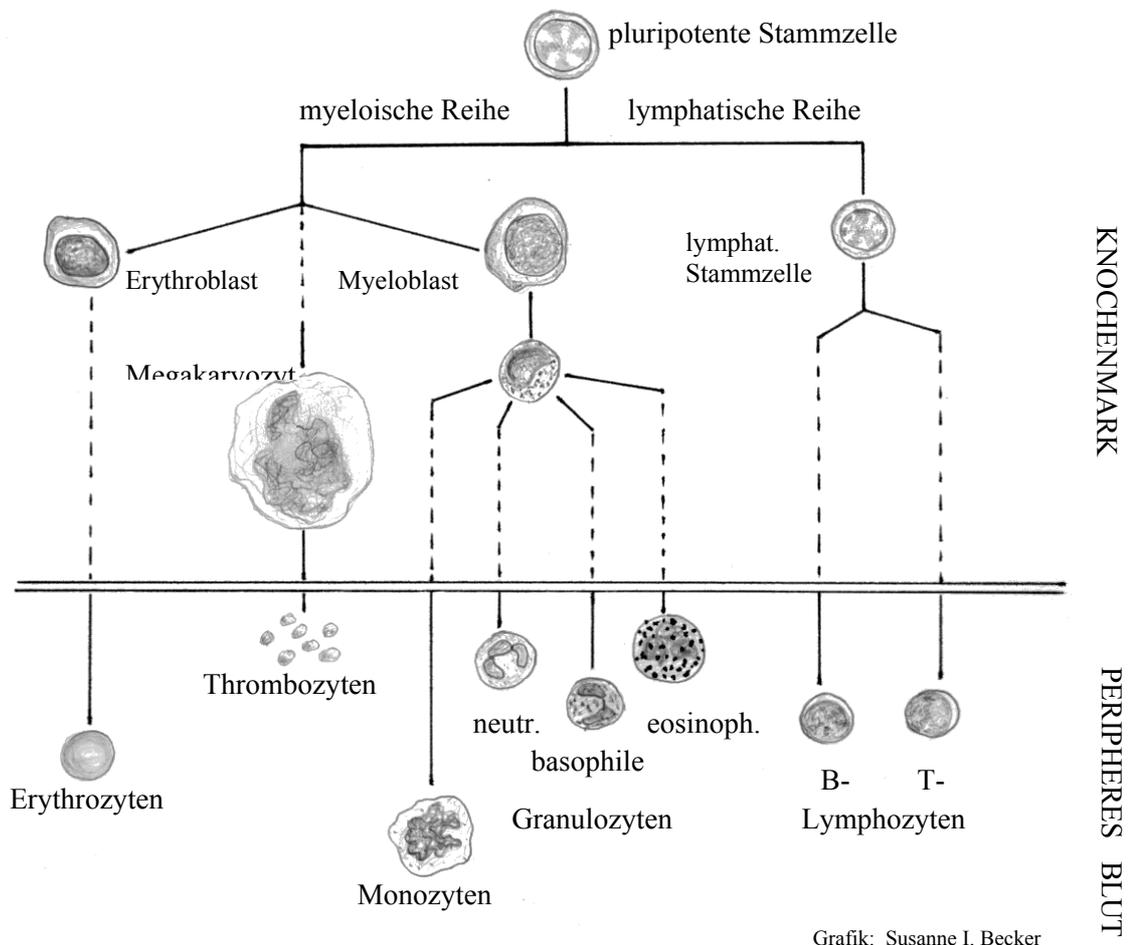
Altersgruppe	Anzahl der Kinder
0-4	34.000
5-9	33.000
10-14	33.000
Summe	100.000

3. LEUKÄMIE – EIN KURZER ABRISS

Leukämien sind bei Kindern seltene, in Einteilung, Diagnosestellung und Therapie komplexe Erkrankungen. Die folgende kurze Einführung soll dem Leser eine Basis für das Verständnis und die Bewertung der Daten schaffen.

3.1 Physiologische Hämatopoese

Alle Blutzellen entstammen pluripotenten Stammzellen, von denen sie sich über eine Anzahl von Zwischenstufen (Blasten) zu reifen Zellen mit allen Funktionen entwickeln. Diese Entwicklung findet im roten Knochenmark statt, das erst von den reiferen Zellen verlassen wird, so daß normalerweise kaum Blasten im peripheren Blut zu finden sind. Blasten sind größer als reife Zellen und in ihren frühen Entwicklungsstufen morphologisch voneinander schwer zu unterscheiden.



Grafik: Susanne I. Becker

Abb 1 Physiologische Hämatopoese

In einem ersten Schritt der Differenzierung teilt sich die lymphatische Zelllinie, die später B- und T-Lymphozyten hervorbringt, von der myeloischen Linie. Aus der myeloischen Reihe entstehen alle anderen Blutzellen: neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten und

Thrombozyten. Prinzipiell können alle diese Zellen in jeder Entwicklungsstufe maligne entarten, tun dies jedoch unterschiedlich häufig.

3.2 Leukämie

3.2.1 Definition

Leukämien sind maligne Erkrankung der blutbildenden Organe, die durch unkontrollierte klonale Proliferation von Leukozyten (Lymphozyten oder Granulozyten) oder deren Vorläuferzellen, oder auch, jedoch weitaus seltener, der Vorläuferzellen von Erythrozyten oder Thrombozyten gekennzeichnet sind [PKW 98, PÄD 95]. Der Ausdruck *Leukämie* geht auf Virchow zurück, der die Erkrankung 1845 erstmals beschrieb. Die Benennung trägt ihrem auffälligsten und häufig anzutreffenden Merkmal Rechnung; der Vermehrung weißer Blutzellen.

3.2.2 Einteilung

Die Bezeichnung *Leukämie* suggeriert, daß es sich hierbei um eine nosologische Entität handelt, die in unterschiedliche Formen unterteilt werden kann. Diese Betrachtungsweise spiegelt sich auch in der Kodierung nach ICD-9 [ICD 9], ist aber, streng genommen, unzutreffend: Nur die akuten Leukämien bilden eine Einheit, während die Chronisch Myeloische Leukämie (CML) zu den Myeloproliferativen Erkrankungen gehört und die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) ein niedrig malignes Non-Hodgkin Lymphom ist [IME 98].

Man kann Leukämien prinzipiell auf zwei unterschiedliche Arten einteilen: Einerseits nach der Zugehörigkeit der Zellen des malignen Klon entweder zur lymphatischen oder zur myeloischen Zellreihe, andererseits nach ihrem Verlauf in akute oder chronische Formen. Ursprünglich waren diese Begriffe ausschließlich eine Beschreibung des klinischen Verlaufs, heute bezeichnen sie den Grad der Differenzierung der entarteten Zelle. Häufig ist der klinische Verlauf jedoch ein guter Hinweis auf den Differenzierungsgrad. Heute erfolgt die Einteilung der Leukämien zunächst nach der Akuität und in einem zweiten Schritt nach der Zugehörigkeit zur lymphatischen oder myeloischen Zellreihe:

Bei den **akuten Leukämien** geht der maligne Klon von einer sich schnell teilenden wenig oder gar undifferenzierten Zelle (Blast) aus. Je unreifer die Zelle, von der der entartete Klon ausgeht, umso höher ist in der Regel die Proliferationsrate und umso akuter der Krankheitsverlauf [NEH 01].

Bei den **chronischen Leukämien** hingegen sind differenziertere Zellen betroffen: am häufigsten B-Lymphozyten, aber auch die Zellen der myeloischen Reihe können entarten. Obwohl diese Zellen differenziert sind, ist ihre immunologische Funktion oft schon zu Anfang eingeschränkt. Zudem verlieren sie im Verlauf der Erkrankung an Differentiation und damit auch an Funktion. Viele CML Patienten sterben sogar an einem terminalen Blastenschub, der sich dann nur durch den Krankheitsverlauf von einer primären Akuten Myeloischen Leukämie (AML) unterscheiden läßt. Hierauf sowie auf die Einteilung und Diagnostik der chronischen Leukämien wird diese Arbeit nicht eingehen, da lediglich weniger als 3% der Leukämien im Kindesalter als Chronisch Myelo-Monozytäre Leukämie (CMMoL) und Chronisch Myeloische Leukämie (CML) zu den chronischen Formen gehören [DKR 99, PAR 98].

Die weitere **Einteilung in lymphatische oder myeloische Formen** richtet sich nach dem Ursprung der entarteten Zellen. (Manchmal sind die Zellen der akuten Leukämien so wenig differenziert, daß sie selbst mit modernsten diagnostischen Methoden weder der lymphatischen noch der myeloischen Zellreihe zugeordnet werden können.) Die **Subtypen der akuten lymphatischen und der akuten myeloischen Leukämie** lassen sich je nach Reifegrad der Zellen des malignen Klons mittels morphologischer, zytochemischer, immunologischer, biochemischer, zyto-genetischer oder molekulargenetischer Methoden unterscheiden. Eine Aufstellung der Subtypen sowie ihrer relativen Häufigkeiten bei Kindern in Deutschland findet sich in Tab 2 und 3.

3.2.3 Epidemiologie

Weltweit sind die Leukämieraten bei Kindern recht homogen. In den 28 von der IARC vorgestellten europäischen Registern liegen die jährlichen altersstandardisierten Raten zwischen ca. 3,3/100.000 (Bulgarien) und 5,3/100.000 (Dänemark) [PAR 98]. Die Raten weltweit streuen mit ca. 1,2/100.000 (Ibadan, Nigeria) bis 5,9/100.000 (Costa Rica) etwas weiter. Es steht zu vermuten, daß die extrem niedrigen Raten einiger Register in Afrika und in Indien auch auf Unterregistrierung zurückzuführen sind. [LIT 99]

In den europäischen Ländern sind etwa 75-80% der Leukämien im Kindesalter ALL, 20-25% AML. Der Anteil an chronischen Leukämien übersteigt für gewöhnlich 2-3% nicht. [PAR 98]

Das Erkrankungsrisiko variiert über den Alterszeitraum 0-14 Jahre in typischer, für ALL und AML unterschiedlicher Weise, allerdings sind diese altersspezifischen Risikoänderungen nicht überall gleich stark ausgeprägt [LIT 99]. Dabei ist das Risiko im Allgemeinen für Jungen etwas höher als für Mädchen.

Das Risiko, an einer ALL zu erkranken, steigt ab dem ersten Lebensjahr steil an und erreicht im dritten Lebensjahr einen Peak. Danach fällt es kontinuierlich, bis es sich ab dem elften bis zum fünfzehnten Lebensjahr wieder auf das Niveau des ersten Jahres einpendelt. Das Risiko an einer AML zu erkranken ist hingegen in den ersten zwei bis drei Lebensjahren am höchsten, danach fällt es für die restliche Zeit bis zum 15. Geburtstag auf etwa ein Drittel ab. [DKR 99, PAR 98, LIT 99]

Nicht nur das Verhältnis zwischen ALL und AML und die Verteilung des Erkrankungsrisikos sowie des Geschlechterverhältnisses, sondern auch die Häufigkeiten der Subtypen von ALL und AML folgen bestimmten Mustern. Bei Kindern in Deutschland verteilen sie sich wie folgt:

Tab 2 Subtypen der ALL und deren relative Häufigkeiten in Deutschland [modifiziert nach SCH 00]

Bezeichnung	Relative Häufigkeit (ca.) in %
0 (Null)-ALL*	3
Pro-B-ALL	5
common-ALL	61
Prä-B-ALL	16
T-ALL	13
B-ALL	2

Die Zellen exprimieren weder T- noch B-Zell-Oberflächenantigene

Tab 3 Subtypen der AML und deren relative Häufigkeiten in Deutschland*
[nach CRE 01]

Bezeichnung	relative Häufigkeit (ca.) in %
M0 akute undifferenzierte Leukämie	6
M1 akute myeloblastische Leuk. Ohne Ausdifferenzierung	11
M2 akute myeloblastische Leuk. Mit Ausdifferenzierung	27
M3 akute Promyelozytenleukämie	5
M4 akute myelomonozytäre Leukämie	19
M5 akute Monoblastenleukämie	21
M6 Erythroleukämie	3
M7 Megakaryozytenleukämie	7
andere	1

* In diesen Zahlen nicht enthalten sind Patienten mit Mischformen zwischen AML und ALL (etwa 3% der deutschen Studienpopulation) sowie die Zweitmalignome (6%) und M.Down mit AML (7%).

3.2.4 Ätiologie

In den vergangenen Jahrzehnten wurden bemerkenswerte Fortschritte im Verständnis der biologischen Grundlagen und folglich auch in der Therapie akuter Leukämien gemacht. Dennoch ist es bisher nicht gelungen, einen hauptsächlichen Auslöser zu identifizieren. Selbst die gesicherten Risikofaktoren erhöhen das Erkrankungsrisiko oft nur vergleichsweise wenig und Studien zum Einfluß einer weiteren Vielzahl von

Faktoren sind widersprüchlich (Tab 4). Unter der Annahme eines Tumorgenese Modells mit (mindestens) einer Mutation und einer Promotion [GRE 93b] ist es zudem unplausibel, vom Einfluß nur eines kausalen Faktors auszugehen.

Bisher ist somit nicht verstanden, warum die Raten und die typische Altersverteilung akuter Leukämien im Kindesalter in einem engen Rahmen sowohl über verschiedene Ethnien und Gesellschaften als auch über die Zeit relativ konstant sind. Einen interessanten Ansatz bietet der Gedanke, das Auftreten von Leukämien könne infektionsbedingt sein. Dieser Gedanke war Anfang des 20. Jahrhunderts diskutiert worden [AUB 23], konnte sich aber nicht durchsetzen. Er wird in zwei aktuellen Konzepten wieder aufgegriffen: die *Greaves Hypothese* postuliert ein initiales Mutationsereignis in einer unreifen B-Zelle in utero, wo diese sich schnell teilen. Eine oder mehrere weitere Mutation(en) finden nach der Geburt statt, wobei sie von Zeitpunkt und infektiösem Agens stark bestimmt werden [GRE 93a, GRE 97]. Die andere Hypothese, Kinlens *aberrant response model*, geht von einer frühen (oder gar in-utero) Infektion mit einem bekannten ubiquitären Virus aus, die in sehr seltenen Fällen eine Leukämie zur Folge hat. Dies ist besonders in sich mischenden, vormals isolierten Populationen zu beobachten. [ALE 93, KIN 95, MAC 92]. Beide Hypothesen vertragen sich zudem gut mit der Tatsache, daß das Leukämierisiko auch mit anderen Parametern, die das Immunsystem beeinflussen – positiv oder negativ – korreliert ist [LIT 99, KAL 97].

Tab 4 **Einflußfaktoren auf akute Leukämien**

gesicherte Einflußfaktoren	mögliche Einflußfaktoren
Ionisierende Strahlung genetische Konstellationen Down Syndrom Ataxia telangiectasia Fanconi Anämie Neurofibromatose Typ I HTLV I* (für <u>adulte</u> T-Zell Leukämie)	Elektromagnetische Felder Immunsystem-assoziierte Faktoren Allergie (protektiv) Geschwisterreihenfolge (Erstgeburt) Impfung (protektiv) wenige frühe Infektionen Chemikalien Benzol Lösungsmittel Pestizide andere Faktoren Alter der Mutter (<20 bei Geburt) Hormonbehandlung der Mutter Rauchen während der Schwangerschaft Geburtsgewicht

* Humanes T-Zell Leukämie Virus I

Ionisierende Strahlung

Es ist gesichert, daß ionisierende Strahlung akute Leukämien bei Kindern induzieren kann. Dieses Erkenntnis sowie die Ableitung der Risikoeffizienten stammt im Wesentlichen aus den Beobachtungen

der Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki. Diese Kohorte wurde zeitlebens in der Life Span Study (LSS) nachverfolgt [PRE 94]. Die damalige Expositionssituation weist allerdings zwei Besonderheiten auf: es war (a) eine einmalige Einwirkung, (b) erhöhte Raten wurden erst bei relativ hohen Dosen ($>0.2\text{Gy}$) deutlich. Es ist daher einerseits umstritten, ob die lineare Extrapolation in den *low dose* Bereich korrekt ist, oder ob bei geringen Dosen eine nicht-lineare Abhängigkeit oder möglicherweise sogar eine Schwellendosis besteht, unterhalb derer kein *excess relative risk* besteht. Andererseits bleibt ungewiß, wie eine anhaltende *low dose* Exposition zu bewerten ist [z.B. DOL 94].

Die durch ökologische Studien generierte Hypothese, akute myeloische Leukämien bei Kindern seien in Gegenden mit erhöhtem Radongehalt in Wohnräumen erhöht [HEN 90], konnte durch eine kürzlich veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie nicht erhärtet werden [STE 99].

Von den zahlreichen Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter und der räumlichen Nähe von Kernkraftwerken untersucht wurde, zeigten lediglich zwei ein statistisch signifikantes, leicht erhöhtes Relatives Risiko von 1,15 und 1,36 [LIT 99]. Auch die Annahme eines Einflusses von Röntgenuntersuchungen der Eltern oder niedriger Strahlenbelastung im Zusammenhang mit einer Beschäftigung insbesondere der Väter in kerntechnischen Anlagen (*Gardner-Hypothese*) [GAR 90, LIT 90] gilt inzwischen als widerlegt [DOL 94].

3.2.5 Klinisches Bild und Diagnosestellung akuter Leukämien

Um die Güte und Vollständigkeit eines Registers abschätzen zu können, müssen der natürliche Verlauf der registrierten Erkrankung sowie der Prozeß ihrer Diagnosefindung und –sicherung bekannt sein.

Im Gegensatz zu den chronischen Leukämien des Erwachsenenalters sind Leukämien bei Kindern in den allermeisten Fällen akute Leukämien, die unbehandelt in Wochen bis wenigen Monaten tödlich verlaufen. Unter 3% gehören als CMMoL und CML zu den chronischen Formen [DKR 99]. Die betroffenen Kinder sind innerhalb kürzester Zeit sehr schwer krank; die Wahrscheinlichkeit, daß sie einen Arzt aufsuchen, ist ausgesprochen hoch. Die klinischen Symptome von ALL und AML bei Kindern gehen daher der Diagnose nur um wenige Wochen voraus [GRE 93b].

Wie jede Diagnosestellung ist auch die der Leukämie ein Prozeß. Sie beginnt mit der klinischen Untersuchung und erstreckt sich weiter über die morphologische und zytochemische Untersuchung von Blutbild und Knochenmarkpunktat und /oder –bioptat bis hin zu immunologischen, zytogenetischen oder molekulargenetischen Methoden.

Der erste Schritt zur Diagnose ist immer das klinische Bild der Erkrankung. Bei akuten Leukämien ist es gekennzeichnet einerseits durch die Folgen der Verdrängung der normalen Hämatopoese, andererseits durch das Auffälligerwerden des malignen Zellklons selbst sowie durch mögliche paraneoplastische Syndrome.

Allgemeine Krankheitszeichen und paraneoplastische Syndrome

Paraneoplastische Syndrome sind unspezifische Fernwirkungen des Malignoms auf den Wirtsorganismus, die durch das Tumorwachstum nicht oder nur teilweise erklärbar sind. Sie entstehen vermutlich durch spezifische und unspezifische Stoffwechselfvorgänge in den Tumorzellen. Bei akuten Leukämien steht oft Fieber nichtinfektiöser Genese im Vordergrund. Dieses paraneoplastische Fieber ist abzugrenzen von

infektionsbedingtem Fieber. Es wird im Hypothalamus wahrscheinlich durch pyrogene Botenstoffe aus den Tumorzellen hervorgerufen. Allgemeine Krankheitszeichen wie Schwäche, Anorexie, Eiweiß- und Fettverlust, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie eine kontinuierliche Abnahme vitaler Funktionen können mit dem Tumorstoffwechsel zusammenhängen, sind aber von den unten aufgeführten Krankheitszeichen spezifischen Ursprungs nicht immer abzugrenzen [PAT 94].

Krankheitszeichen auf Grund der Verdrängung normaler Hämatopoese im Knochenmark

Im Verlauf der Proliferation des malignen Zellklons kommt es im Knochenmark oft zu einer Verdrängung der normalen Hämatopoese. Die gesunden Zellen liegen in verminderter Anzahl vor, so daß sie ihre Funktionen nur ungenügend wahrnehmen können. Dies kann eine oder mehrere der anderen Zelllinien betreffen. Die klinischen Charakteristika sind entsprechend:

- **Verminderte Erythropoese (Anämie):** Blässe, Tachykardie, Ermüdbarkeit, Dyspnoe
- **Verminderte Thrombopoese:** Petechien (kleine punktförmige Einblutungen), Neigung zu Hämatomen nach Bagatelltraumata, Nasenbluten, Einblutungen in die Retina, Hirnblutungen (besonders bei M3-Promyelozytenleukämie)
- **Verminderte Leuko-/Lymphopoese:** Immuninsuffizienz, die sich durch gehäuftes Auftreten und schwere Verläufe von Infektionen manifestiert. Auch das Auftreten atypischer Infektionen wie Streptokokkeninfektionen der Haut, Candida im Rachen und im Gastro-Intestinaltrakt, Pneumonien, Meningitis, Pyelonephritis etc. sind eine Folge der Immuninsuffizienz.

Durch den malignen Klon hervorgerufene Krankheitszeichen

Abgesehen von der Verdrängung normaler Hämatopoese werden häufig die Infiltrationen anderer Organe klinisch auffällig. Besonders häufig betroffen sind Lymphknoten, Leber und Milz, Gelenke, Hoden und das Nervensystem, was zu Krämpfen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Visuseinschränkungen führen kann.

3.2.6 Labordiagnostische Methoden

Zur Abklärung der Diagnose werden zunächst Parameter der Stoffwechselsituation erhoben. Diese sind an sich zwar relativ unspezifisch, können aber im Gesamtbild auf einen gesteigerten Zellumsatz hinweisen und damit einen Leukämieverdacht erhärten. Die notwendige Laborausrüstung sowie Reagenzien standen sowohl in der Sowjetunion als auch nach ihrem Zerfall mit Sicherheit zur Verfügung.

Tab 5 **Stoffwechselsituation: mögliche Konstellationen bei akuter Leukämie**

Allgemeine Zeichen		Zeichen des gesteigerten Zellumsatzes	
Ca ²⁺	↓ - ↓↓	K ⁺	↑ - ↑↑
PO ₄ ³⁻	↑ - ↑↑	LDH	n - ↑↑↑
		Harnsäure	n - ↑↑↑

Ca²⁺: Calcium, PO₄³⁻: Phosphat, K⁺: Kalium, LDH: Laktat Dehydrogenase

Dann folgt die Beurteilung eines Differentialblutbilds, in dem die relativen und absoluten Häufigkeiten der verschiedenen weißen Blutzellen und ihrer Vorläuferstufen beurteilt werden, sowie die morphologische Begutachtung eines gefärbten Blutausstrichs.

Tab 6 **Mögliche Veränderungen des Differentialblutbilds bei akuter Leukämie**

	ALL	AML
Erythrozyten	n - ↓↓↓	n - ↓↓↓
Thrombozyten	n - ↓↓↓	n - ↓↓↓
Leukozyten (alle Formen)	↓ - ↑↑	↓ - ↑↑
Granulozyten	n - ↓↓↓	↓ - ↑↑

Eine *Linksverschiebung* des Blutbildes, das bedeutet eine Vermehrung sonst nur im Knochenmark zu findender unreifer Vorstufen im peripheren Blut, ist häufig, aber nicht immer vorhanden. Zudem ist eine *Linksverschiebung* keineswegs pathognomonisch für eine akute Leukämie – sie kann auch andere Ursachen haben.

Ein deutlicher Hinweis hingegen ist der *Hiatus leucaemicus*; das Fehlen reifer, funktionsfähiger Blutzellen mit einer relativen Vermehrung überalterter Zellen. Die gesunden Zellen unterliegen dem normalen Alterungsprozeß, werden aber auf Grund der Verdrängung der Hämatopoese im Knochenmark in ungenügender Anzahl produziert. Die vielen Zellen des malignen Klons aber zeichnen sich gerade durch ihre fehlende Reifung aus und lassen so die leukämische Lücke entstehen.

Zur abschließenden Diagnosestellung sowie zur Unterscheidung der einzelnen Subtypen akuter Leukämien dienen die in Tab 7 aufgeführten Untersuchungen des Knochenmarks.

Tab 7 **Untersuchungen des Knochenmarkspirats bei akuter Leukämie**

	ALL	AML
Diffuse Infiltration und Verdrängung normaler Hämatopoese durch:	Lymphoblasten	Myeloblasten
Morphologische Beurteilung		z.B. Auerstäbchen
Zytochemie	POX negativ PAS + - +++	POX +++ PAS +++ (außer M7) EST +++
Immunologie (über CD)	Null-, Pro-B-, common-, Prä-B-, T-, B-, ALL	M0 – M7
Zytogenetik		

POX: Peroxidase, PAS: Perjodic Acid Schiff, EST: Esterase, CD: Cluster of Differentiation

3.2.7 Verfügbarkeit der diagnostischen Methoden

Alle oben aufgeführten diagnostischen Schritte sind – mit Ausnahme der Knochenmarkaspiration - Routineuntersuchungen und -methoden, die in jeder Poliklinik in Belarus, Rußland und der Ukraine vor und nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion durchgeführt wurden. Die Beurteilung einer Knochenmarkaspiration hingegen ist eine Untersuchung, die mit Sicherheit nur in einer spezialisierten hämatologischen oder onkologischen Abteilung durchgeführt wird. Die zytochemischen Methoden, die zur grundlegenden Unterscheidung einer AML von einer ALL in den meisten Fällen hinreichend sind (POX und PAS), finden seit 1980 Anwendung [SAV 01].

4. ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

4.1 Radiologische Situation

Die von der durch den Reaktorunfall freigesetzten Radioaktivität betroffenen Gebiete der ehemaligen Sowjetunion werden eingeteilt je nach Höhe ihrer Bodenkontamination durch ^{137}Cs : 37 kBq/m² bis 185 kBq/m², 185 kBq/m² bis 555 kBq/m², 555 kBq/m² bis 1480 kBq/m² und über 1480 kBq/m². Gebiete mit einer Bodenkontamination unter 37 kBq/m² gelten als unbelastet. [MAL 01]

Die 30-km Zone um das Kernkraftwerk und Gebiete mit einer Bodenkontamination über 1480 kBq/m² wurden sofort evakuiert. Gebiete mit einer Bodenkontamination zwischen 555 kBq/m² und 1480 kBq/m² sind als *Gebiete unter strikter Kontrolle* deklariert [UNS 00]. Dort wurden besondere Strahlenschutzmaßnahmen (Milchimport aus anderen Regionen, Empfehlung an die Bevölkerung über den Anbau ausgewählter Getreide- und Gemüsearten und deren Zubereitung usw.) ergriffen, dank derer auch für die Bewohner dieser Gebiete die jährliche effektive Dosis größtenteils unter 5 mSv blieb. Trotzdem sind in den vergangenen Jahren viele Menschen in weniger belastete Gebiete übersiedelt [UNS 00]. Ihnen war die Evakuierung ebenso freigestellt wie den Bewohnern von Gebieten mit einer Kontamination zwischen 185 kBq/m² und 555 kBq/m² [MAL 01].

Eine Übersicht über die Bodenkontamination durch ^{137}Cs findet sich in Abb 2.

4.1.1 Mittlere Bevölkerungsdosen

Die Abschätzung individueller Dosen auf Grund der Bodenkontamination wird anhand komplexer Modelle errechnet, die sowohl die äußere Exposition als auch die innere Exposition durch die Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel berücksichtigen. Kinder akkumulieren in der Regel bei gleicher Bodenbelastung auf Grund ihrer Größe (höhere externe Belastung durch Nähe zum Boden) und ihrer Ernährung (höhere interne Belastung durch höheren Milchanteil an der Ernährung) relativ zu ihrem Körpergewicht mehr Aktivität und erhalten daher höhere Dosen als Erwachsene. Bedingt durch die physikalische, biologische und ökologische Halbwertszeit der Nuklide (d.h. vorwiegend Radiocäsium) sind mindestens 90% der Lebenszeitdosis in den ersten zehn Jahren aufgenommen worden, also zwischen 1986 und 1995 [UNS 00].

Tab 8 **Mittlere und kollektive kindliche Bevölkerungsdosen (ohne Schilddrüsendosen) in den am höchsten kontaminierten Gebieten 1986-1995***

Land	Gebiet	mittlere zusätzliche Dosis / Person (mSV) 1986-1995	kollektive Dosis 1986-1995 (Person Sv) für Kinder (0-14)	Mittlere jährliche kindliche Bevölkerung (0-14) 1986-1995
BY	Oblast Gomel	6,4	2414,60	377.281
	Oblast Mogilev	3,5	993,87	283.963
RU	Krasnogorskiy Rayon	48,8	228,68	4.686
	Zlynkovski Rayon	37,5	86,2	2.299
	Novozybkovski Rayon	37,6	539,37	14.345
	Gordeyevski Rayon	32,3	92,93	2.877
	Klintsovski Rayon	14,9	386,42	25.934
	Zhizdrinski Rayon	7,6	18,52	2.437
	Ulyanovski Rayon	11,5	24,33	2.116
UA	Narodichski Rayon	24,6	82,09	3.337
	Ovruchski Rayon	24,5	392,12	16.005
	Ivankovski Rayon	8,6	67,48	7.846
	Poleski Rayon	5,1	21,64	4.244
BY RU UA	belastete Gebiete insgesamt	7,16	5347,61	747.370
BY	unbelastete Gebiete (Oblasts Brest, Grodno, Minsk, Vitebsk und Minsk Stadt)	0,1	1655,88	1.655.879

* Dosen für BY nach [UNS 00], Dosen für RU nach [VLA 01], Dosen für UA nach [GRI 01]

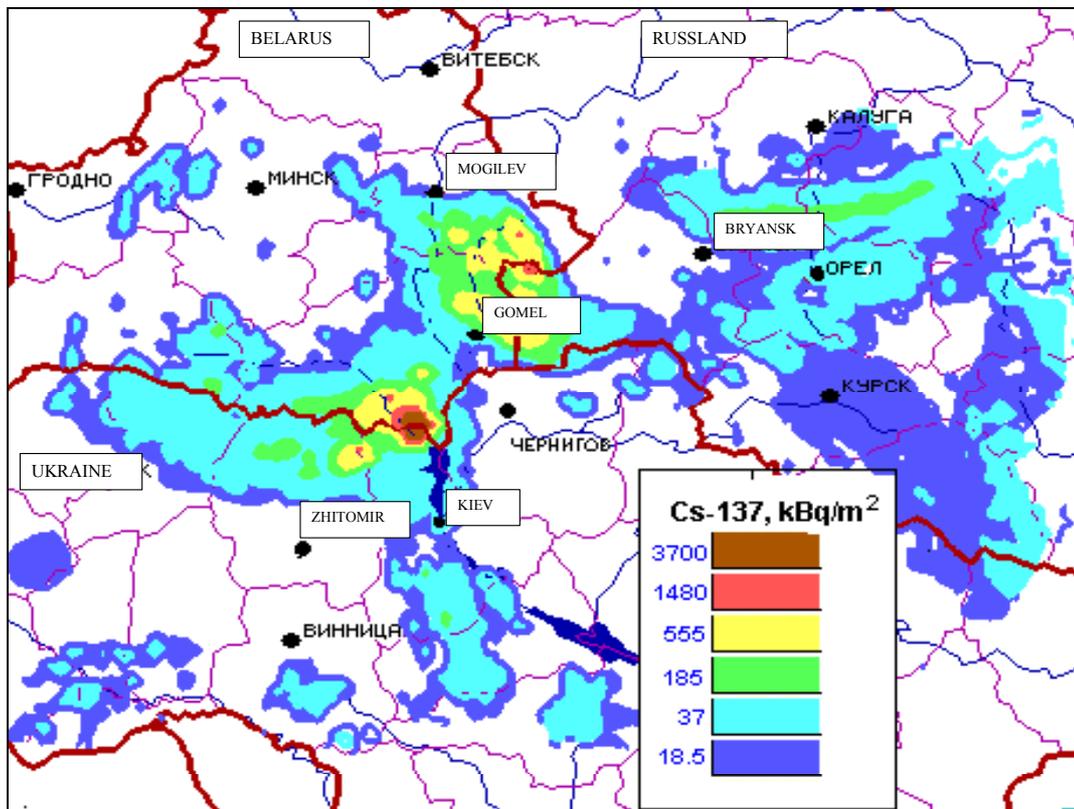


Abb. 2: Bodenkontamination durch $^{137}\text{Caesium}$

4.2 Staatliche Verwaltungsstruktur

Maßgebend für die Struktur des Gesundheitswesens in Belarus, Rußland und der Ukraine sind die staatlichen Verwaltungsstrukturen (Abb 3). Diese Strukturen haben sich nach dem Zerfall der Sowjetunion erhalten. Lediglich die oberste, sowjetische Ebene ist nach 1991 weggefallen.

Jeder – nunmehr selbständige – Staat ist auch weiterhin administrativ nach der Einwohnerzahl in Oblasts (Gebiete) weiter unterteilt. Eine Oblast umfaßt 1,5 – 2 Millionen Menschen. Größere Städte sind nicht Teil einer Oblast, sondern haben eigene administrative Organe. Sowohl Oblasts als auch Städte sind weiter unterteilt in Rayons mit einer Einwohnerzahl von 70.000 – 150.000.



Abb 3 Verwaltungskarte Belarus mit Oblasts und Rayons (exemplarisch)

4.3 Gesundheitswesen in der Sowjetunion und ihren Nachfolgestaaten

Hintergrund

Obwohl sich in den letzten Jahren Tendenzen des Wandels im Gesundheitssystem zeigen, zum Beispiel ein Versuch des Übergangs zur Versicherungsmedizin in Rußland und Belarus, blieben die Grundprinzipien und Versorgungsstrukturen unverändert. Auch schließt bislang die Einführung der Versicherungsmedizin die onkologische Versorgung aus; deren Finanzierung liegt nach wie vor ganz in staatlicher Hand [BER 01]. Wesentlich für das Zustandekommen der hier ausgewerteten Daten ist daher immer noch das sowjetische System, das im Folgenden kurz dargestellt wird.

Das Konzept des Gesundheitswesens in der Sowjetunion unterscheidet sich, historisch bedingt, prinzipiell von dem individual-kurativ geprägten der westlichen Länder [SHC 82]. Dies spiegelt sich auch in seiner Bezeichnung *zdravookhraneniye* (*здравоохранение*) wider, die sich von *zdraviye* (*здравие*: Gesundheit) und *okhranyats* (*охранять*: beschützen, bewahren) ableitet.

In der Verfassung der Sowjetunion war das Recht jeden Bürgers auf den Schutz der Gesundheit verankert. Das Verständnis vom Recht auf Schutz der Gesundheit geht ausdrücklich über die reine medizinische Versorgung hinaus. Dieses Recht sollte laut Verfassung gewährleistet werden durch die kostenlose qualifizierte medizinische Versorgung durch staatliche Institutionen, sowie durch Forschung, umfassende Vorsorgemaßnahmen, Umweltschutz, das Verbot von Kinderarbeit und anderes mehr [BUR 86].

Die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung galt in der Sowjetunion als eine der wichtigsten staatlichen Aufgaben [LIS 87]. So wurde sofort in der Nacht vom 25. auf den 26. Oktober 1917, als sich in Smolnii die erste Regierung bildete, eine medizinisch-sanitäre Abteilung ins Leben gerufen. Sie sollte einerseits die medizinische Versorgung der Aufständischen Petrograds (später Leningrad) sicherstellen, andererseits war sie mit der (Um)organisation aller medizinischen Belange der Republik betraut [FRE 77]. Die damals gesetzten Schwerpunkte der Gesundheitsversorgung (kostenlose, allgemein zugängliche medizinische Versorgung und ein Schwerpunkt auf der Prophylaxe) gehen auf Lenin zurück [ZOT 80] und änderten sich über die folgenden Jahrzehnte kaum [SHC 82, SHC 87, DEM 89]. Sie blieben auch in den 80er Jahren unter der Perestroika (*неперестройка*: Umbau) und bei Einführung des Khozraschet (*хозрасчет*: wirtschaftliche Rechnungslegung) erhalten [KON 88, SEM 89, KIS 89].

Obwohl private Praxen in der Sowjetunion nicht ausdrücklich verboten waren, war die medizinische Versorgung fast ausschließlich staatlich. Dies lag zum einen daran, daß privates Praktizieren sehr hoch besteuert wurde, zum anderen wurden viele diagnostische Tests sowie Therapien und chirurgische Interventionen nur in staatlichen Institutionen durchgeführt. Auch heute noch sind private medizinische Einrichtungen, mit Ausnahme von Zahnarztpraxen, rar.

Die Institutionen des Gesundheitswesens sind strikt zentralisiert. Sie orientieren sich in ihren Hierarchien an denen der staatlichen Administration. Alle Institutionen des Gesundheitswesens unterstehen dem Gesundheitsministerium. Es kontrolliert den gesamten medizinischen Bereich: Planung, Wissenschaft und Technik, Infrastruktur, materielle Ausrüstung, Finanzierung und Kredite, Ausbildung sowie Plan Stellenbeschreibungen und die Festlegung der Gehälter [BUR 86].

Analog zur ökonomischen Planung wurden in der Sowjetunion und werden heute in den Nachfolgestaaten nach Erhebung des Gesundheitszustands der Bevölkerung und des Bedarfs 1- und 5- Jahrespläne erstellt, Prognosen erstrecken sich über Zeiträume von 10 und 20 Jahren. Die Ausgaben für das Gesundheitswesen in Prozent vom Bruttosozialprodukt betragen in der Sowjetunion etwa 4% und bewegen sich in Belarus, Rußland und der Ukraine seit der Unabhängigkeit prozentual in ähnlicher Größenordnung. Durch den Währungsverfall sind jedoch die staatlichen Ausgaben in US\$ pro Kopf dramatisch gesunken. Während 1991 in Belarus 170 US\$ pro Kopf zur Verfügung standen, erreichten die Ausgaben 1993 und 1994 mit 20 bzw. 30 US\$ ein Tief; bis zum Jahr 2000 waren sie wieder auf 70 US\$ pro Kopf gestiegen. Gleichzeitig stieg die Summe der *out-of-pocket expenditure* für Medikamente [PIL 01].

Trotz der staatlich garantierten kostenlosen Versorgung muß der Patient heute häufig nicht nur für Medikamente, sondern auch – illegalerweise – für die ärztliche Behandlung selbst aufkommen. Zu Sowjetzeiten hingegen spielten private Geldleistungen fast keine Rolle, da über Jahrzehnte die ausgezahlte Geldmenge die Menge an Waren und Dienstleistungen überstieg. Bestimmte medizinische Leistungen waren daher eher über Blat (*блат*: Beziehungen, 'Vitamin B' [WRD 89]) zu bekommen. Interessanterweise betrifft dies nicht die Situation in der Pädiatrie, wo es üblich war und ist, die vorgesehenen Leistungen ohne

zusätzliche Forderungen zu erbringen [SAV 01]. Besonders bei so seltenen und schweren Erkrankungen wie Leukämie kann man davon ausgehen, daß alle erkrankten Kinder ungeachtet der finanziellen oder gesellschaftlichen Stellung der Eltern in den dafür zuständigen spezialisierten Institutionen behandelt werden.

Aufbau

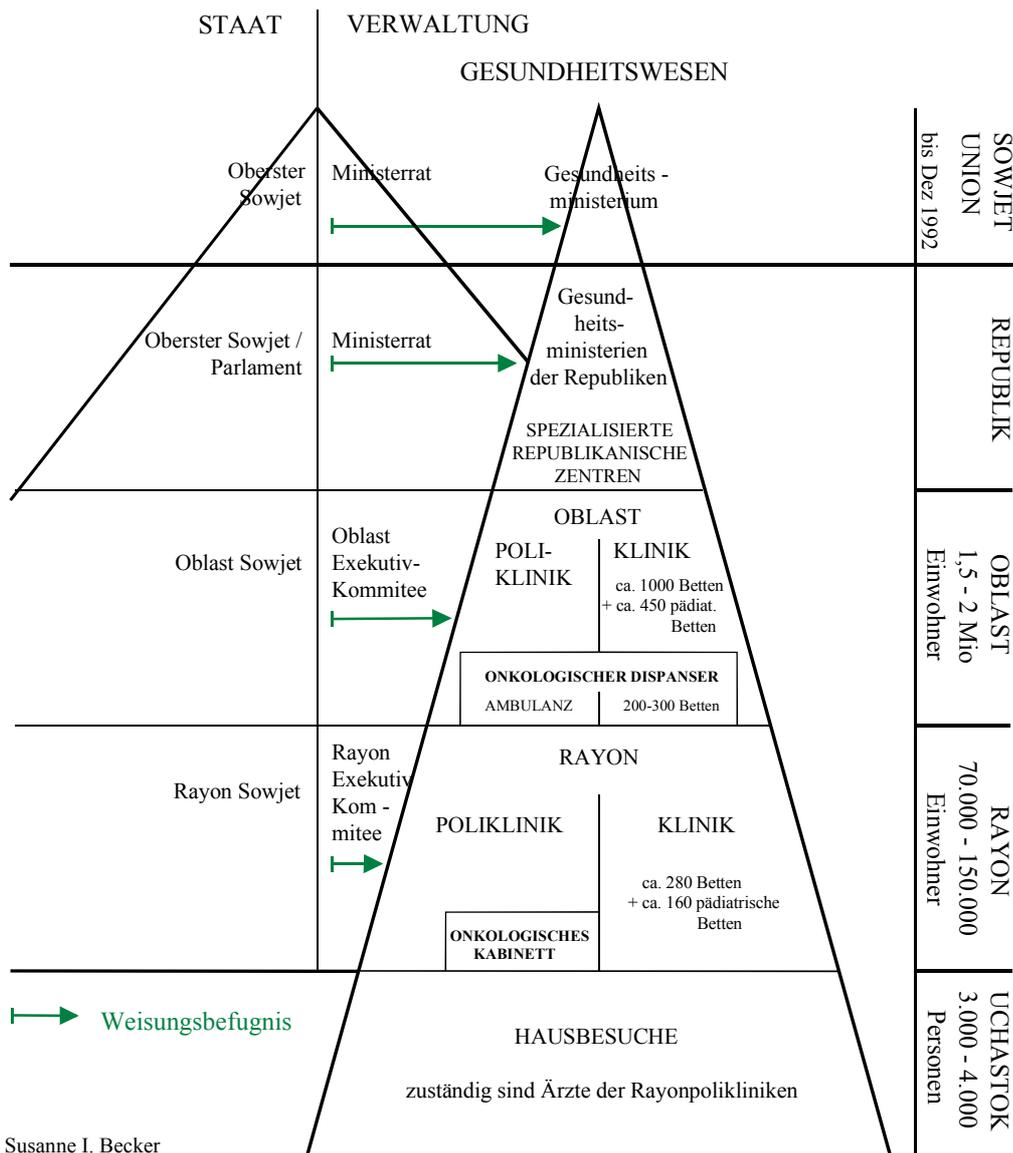
Die medizinische Versorgung in der Sowjetunion und ihren Nachfolgestaaten ist grundsätzlich an den Wohnort gebunden. Zu diesem Zweck ist die kleinste staatliche administrative Einheit, der Rayon, nochmals unterteilt (Abb 4). In dieser kleinsten Einheit des Gesundheitssystems, dem Uchastok, arbeiten mindestens ein Allgemeinmediziner, ein Gynäkologe und ein Pädiater, die 3.000 – 4.000 Menschen versorgen. Sie teilen ihre Arbeitszeit zwischen Hausbesuchen und Patientenversorgung in der zugehörigen Rayon-Poliklinik. Darüber hinaus haben sie edukative Aufgaben. [BUR 86]

Ein breiteres Angebot an Fachärzten kann der Patient auf der nächsthöheren Ebene, dem Rayon, konsultieren. Jedes Rayon verfügt über eine Rayon-Klinik, die sich aus einer Poliklinik und einem Krankenhaus zusammensetzt. Das Krankenhaus hat je nach Einwohnerzahl des Rayons (70.000 – 150.000) im Durchschnitt etwa 280 Betten für Erwachsene und 160 für Kinder. [SHU 01]

Patienten, die weitergehende Diagnostik oder Therapien benötigen, die im Rayon Krankenhaus nicht durchgeführt werden, werden in die Oblast Klinik weiterverwiesen. Auch diese setzt sich aus einer Poliklinik und Klinik (stationärer Bereich) zusammen. Die Oblast Klinik versorgt auf diese Weise 1,5 – 2 Millionen Menschen und hat ca. 1000 Betten für Erwachsene, sowie ca. 450 pädiatrische Betten. Die am höchsten spezialisierten und am besten ausgestatteten Kliniken befinden sich in den Hauptstädten der ehemaligen Republiken. [SHU 01]

Hinzu kommen auf der Oblast- und der Republikebene spezialisierte Einrichtungen für Onkologie, Infektiologie, Tuberkulose, Rehabilitation, Stomatologie, Ophtalmologie, Physiotherapie, Suchtkrankheiten u.a. [BUR 86]

Alle Patientenakten werden im Archiv der für den Patienten zuständigen Rayon-Klinik aufbewahrt. Andere Institutionen, in denen ein Patient vorstellig oder gar behandelt wurde, schicken ihre Unterlagen an diese zuständige Rayon-Klinik. Bei Umzug des Patienten wird die vollständige Lebenszeit-Patientenakte der Rayon-Klinik am neuen Wohnort überstellt.



Grafik: Susanne I. Becker

Abb 4 Staatliche Verwaltungsstruktur und Gesundheitswesen

Die oben aufgeführten Institutionen versorgen fast alle Bürger. Lediglich Angehörige bestimmter Behörden und deren Familien (Kinder bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) werden in eigenen Kliniken versorgt. Diese Behörden sind: Das Innenministerium mit allen Diensten, der Geheimdienst (KGB), das Verteidigungsministerium sowie Eisenbahngesellschaft und zivile Luftfahrt.

4.4 Onkologische Versorgung

Die Geschichte der systematischen onkologischen Versorgung der Bevölkerung in der Sowjetunion beginnt 1921, als Petrov die Idee entwickelte, diese nach den Prinzipien des Dispanserisation (s.u.) durchzuführen. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte es nur drei spezialisierte Einrichtungen gegeben: das 1918 gegründete Röntgeninstitut in Petrograd, das 1920 gegründete Onkologische Institut in Moskau und das ebenfalls 1920 gegründete Röntgeninstitut in Kharkov. Das Prinzip der onkologischen Dispanserisation gewann in den 20er Jahren an Boden, als in vielen größeren Kliniken spezielle ‘Onkologische Punkte’ eingerichtet wurden.

Die ersten wirklichen Onkologischen Dispansere entstanden 1928 in Kharkov, Odessa und Kiew. Ihre Aufgabe war es, onkologische Patienten zu erkennen, zu behandeln, nachzubeobachten und alle Fälle zu registrieren.

1948 schließlich erging auf Betreiben Petrovs eine Dienstanweisung des Gesundheitsministeriums der Sowjetunion über die Durchführung von Screening (*профосмомп*: Profosmotr) der gesamten Bevölkerung zur Früherkennung von Krebs und Präkanzerosen. Es folgte die flächendeckende Einführung Onkologischer Dispansere (OD).

4.4.1 Organisation

Die onkologische Versorgung der Bevölkerung verläuft parallel zu den oben beschriebenen Institutionen des Gesundheitswesens. Ihre Basis bildet der Onkologische Dispanser, der der Oblast-Klinik angeschlossen ist. Er verfügt über 200-300 Betten und eine onkologische Poliklinik [BUR 86]. Die Aufgaben des onkologischen Dispansers bestehen in regelmäßigen Früherkennungsuntersuchungen, Diagnostik, Behandlung und aktiver Nachsorge von Tumorpatienten, aber auch in der Prophylaxe von Tumorerkrankungen. Auch in der Rayon-Klinik gibt es ein 'Onkologisches Kabinett'. Von dort werden Patienten mit dem Verdacht auf einen Tumor an den Onkologischen Dispanser überwiesen. Darüber hinaus findet dort die Nachsorge für Tumorpatienten am Wohnort statt. [MIS 82]

Kinder unter 15 Jahren werden üblicherweise in den onkologischen Abteilungen der Kinderkliniken auf Oblastebene behandelt. Spezialisierte hämatologische Einrichtungen finden sich ebenfalls erst ab Oblastebene. [SHU 01]

4.5 Krebsregistrierung in der Sowjetunion

1953 wurde die flächendeckende Registrierung aller Krebspatienten in der Sowjetunion obligat. Selbstverständlich gab es früher schon regionale Bestrebungen, die Krebsmorbidity zu dokumentieren. Als das erste Register seiner Art darf wohl das 1923 in Petrograd gegründete Krebsregister gelten, dessen Daten ab 1928 jährlich aufbereitet wurden. 1924 wurde für alle Städte der Sowjetunion die Registrierung der Todesursachen obligat. [MIS 82]

Obwohl die Krebsregistrierung in der Sowjetunion selbst schon in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts üblich war, dauerte es Jahrzehnte, bis diese Informationen im Westen erhältlich waren: 1992 wurden erstmals Tumorraten international veröffentlicht [IAR 01].

Traditionellerweise wurden Leukämien in der Sowjetunion – wie auch im Westen - in erster Linie als hämatologische Erkrankung betrachtet. Erst mit verbesserten Heilungsmöglichkeiten durch die aufkommenden Chemotherapien wurden Leukämien als onkologische Erkrankung behandelt und auch registriert. Die für die Jahre 1983 - 1987 im Rahmen der offiziellen Krebsberichterstattung berichteten Raten von Leukämien bei Kindern in Belarus waren unter anderem deshalb noch etwa um den Faktor 2 unterschätzt [CIN 92].

4.5.1 Meldewege

Das vordringliche Ziel bei der Registrierung der Krebspatienten war anfangs nicht die Erstellung von Morbiditätsstatistiken. Die Patienten wurden in erster Linie zu dem Zweck registriert, die Patienten nach Beendigung der stationären Therapie in der onkologischen Poliklinik nachzuversorgen und die Therapieeffektivität zu kontrollieren. Dies spiegelt sich in den aufgenommenen Informationen und in den Meldewegen wider. Hierzu bleiben die Patienten bis zu ihrem Tod in der laufenden Kartei des onkologischen Dispansers erfaßt. Erscheinen sie nicht zu den regulären Nachsorgeuntersuchungen, so sind die Ärzte verpflichtet, sie schriftlich zum Kommen aufzufordern. Stellt sich dabei heraus, daß der Patient seit der letzten Nachsorge verstorben ist, wird das Todesdatum aufgenommen, die Karte aus der laufenden Kartei entfernt und weitere 25 Jahre archiviert [POL 00]. Blut- und Knochenmarksausstriche müssen mindestens fünf Jahre asserviert werden, de facto sind sie meistens länger vorhanden. Trotzdem ist eine spätere Überprüfung der Diagnosen oft schwierig, da die Qualität der Färbungen der Ausstriche mit der Zeit erheblich leidet [KHA 01].

Die hier interessierende zentrale Meldung von Krebsfällen funktionierte und funktioniert wie folgt:

Die Basis der Krebsregistrierung bildet der Onkologische Dispanser (OD). Jeder OD besteht aus einer Klinik, Poliklinik und einem Krebsregister. Dieses Register ist bevölkerungsbezogen für die jeweilige Oblast zuständig. Der Oblast OD bekommt von anderen klinischen Institutionen Meldungen über Patienten, die – auf Grund ihres Wohnorts – in seinen Zuständigkeitsbereich fallen, aber in den anderen Institutionen behandelt wurden, zum Beispiel in Forschungskliniken, spezialisierten Kliniken, allgemeinen Kliniken oder in ODs anderer Oblasts.

Ebenso wie auf Oblastebene gibt es in der Rayon-Klinik ein bevölkerungsbezogenes Krebsregister. Diese beiden Register werden in regelmäßigen Abständen untereinander abgeglichen.

Ein Abgleich findet auch statt zwischen den Rayon- bzw. Oblast-Registern und den Standesämtern der jeweiligen administrativen Ebene. Auf diesem Weg werden Informationen zu Geburts- und Todesdatum, Wohnort und Todesursache geprüft und vervollständigt.

4.5.2 Formulare

Sieben offizielle Formulare bzw. Dokumente sind an der Registrierung von Krebsfällen beteiligt. Sie sollten theoretisch identisch sein, weichen jedoch in der Praxis gelegentlich in layout oder Inhalt minimal voneinander ab [WIN 98].

Von den sieben involvierten Formularen sind drei direkte Meldeformulare, die restlichen vier sind Quellendokumente, in denen unvollständige Information nachrecherchiert werden kann. Bei den vorliegenden Leukämiedaten wurde die im Register vorhandene Information für jeden registrierten Fall anhand aller dieser Dokumente nachgeprüft. Zudem wurden zur Verifizierung der Fälle noch Akten hinzugezogen, die normalerweise im Meldeprozeß keine Rolle spielen. Es handelt sich dabei um: das Obduktionsprotokoll (Formular 013/u), die 'Statistische Karte des entlassenen Patienten' (Formular 066/u) und das in den Polikliniken geführte 'Registerbuch der Ambulanten Patienten' (Formular 074/u).

Jeweils ein Beispiel der Formulare, die in der Registrierung von Krebsfällen eine Rolle spielen, findet sich im Anhang.

An den Bearbeitungsprozessen, die für die Überprüfung und Vervollständigung der gemeldeten Information in den Registern stattfinden, habe ich im Rahmen der gemeinsamen Forschungsvorhaben in den letzten Jahren immer wieder in mehrwöchigen Aufenthalten mitgearbeitet.

Tab 9 **Formulare oder Dokumente, die für die Registrierung von Krebsfällen verwendet werden**

Formular / Dokument	Offizielle Nummer	Institutionen	Information
Meldeformulare			
Benachrichtigung	090/u	Alle allgemeinen und spezialisierten Kliniken und Polikliniken melden an das Register am Oblast OD*	Meldung eines erstmals diagnostizierten Krebsfalls
Auszug	027-1/u	Alle Institutionen, in denen Krebs diagnostiziert und behandelt wird melden an das Register am Oblast OD	Meldung von diagnostizierten und behandelten Krebsfällen
Kontrollkarte (KK) des OD (Nachsorgekarte)	030-5/u	Register am Oblast OD führen hiermit ihre Patientendateien. Keine KK für DCO-Fälle. KK Verstorbener werden aus der Datei entfernt	KK wird bei Meldung des Falls angelegt und jeweils mit der neuesten Information aktualisiert. Multiple Ersttumoren werden auf einer KK registriert
Medizinische Quellendokumente			
Poliklinik Patientenkarte	025/u	Alle Polikliniken	Lebenszeit-Patientenakte
Krankengeschichte	003/u	Alle stationären Einrichtungen	Krankengeschichte für jeweils eine stationäre Aufnahme
Protokoll	027-2/u	Alle Institutionen, in den Krebs diagnostiziert wird erstellen das Protokoll in zwei Exemplaren: eines wird dem Oblast OD überstellt, das andere in der jeweiligen Institution archiviert	Gründe für späte Diagnose im Fall von fortgeschrittenen Tumoren
Administrative Quellendokumente			
Todesbescheinigung	106/u	Alle Ärzte melden an die Standesämter (ZAGS)	Todestag und Todesursache

* OD: Onkologischer Dispanser

4.5.3 Datenquellen für Leukämien bei Kindern

Um die an die Register gemeldeten Informationen zu überprüfen, werden die o.g. Dokumente eingesehen. Diese befinden sich für jede Oblast in/im:

- der Hämatologischen Abteilung der Oblast Klinik
- der Kinderpoliklinik der Oblast
- der Kinderpoliklinik des Rayons
- Onkologischen Kabinett der Rayon-Klinik
- Onkologischen Dispanser der Oblast
- der Pathologischen Abteilung der Kinderklinik der Oblasts oder des Rayons
- Standesamt (*ЗАГС*: ZAGS)

4.5.4 Demographische Daten

Detaillierte demographische Erhebungen waren in der Sowjetunion durchaus üblich, vor 1975 wurden die Ergebnisse jedoch nur selten und in aggregierter Form veröffentlicht. Selbst dieser spärliche Informationsfluß versiegte zwischen 1975 und 1986 praktisch völlig. Somit fehlte jede Grundlage für eine unabhängige Analyse von Gesundheitsdaten. Demographische Daten wurden in der Sowjetunion, und werden tendentiell auch in den Nachfolgestaaten noch, als Eigentum der Regierung bzw. der statistischen Ämter betrachtet. Selbst große internationale Organisationen wie die United Nations Economic Commission for Europe (UNECE) hatten in den 90er Jahren nur sehr bedingten Zugang zu detaillierteren Daten aus den Zensus. [BOB 97]

Die demographischen Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden von den statistischen Ämtern der Studienregionen zur Verfügung gestellt.

Die letzten beiden Zensus wurden 1979 und 1989 durchgeführt. 1999 fehlte in den Nachfolgestaaten die Gelder für eine Vollerhebung. Man beschränkte sich daher auf einen Mikrozensus. Die Bevölkerungszahlen werden zwischen den Zensus interpoliert. Dabei werden die aktuellen, in den Standesämtern verzeichneten Geburten und Sterbefälle einbezogen. Auch Informationen über Zu- und Wegzüge aus den Einwohnermeldeämtern werden berücksichtigt.

Die Daten aus Belarus und der Ukraine liegen in Ein-Jahres-Altersstufen unterteilt vor, die russischen Daten in den Altersstufen 0, 1-4, 5-9, 10-14. Die Verteilung der Altersgruppen ist in den belasteten und den unbelasteten Regionen gleich, auffällig ist ein eklatanter Geburtenrückgang ab 1992, der sich ab Mitte der 90er Jahre auch in der Altersverteilung der kindlichen Bevölkerung niederzuschlagen beginnt.

Die mittlere kindliche Bevölkerung (0-14) betrug in den Jahren zwischen 1982 und 1998 741.311 Personen in den belasteten und 1.612.233 Personen in den unbelasteten Gebieten.

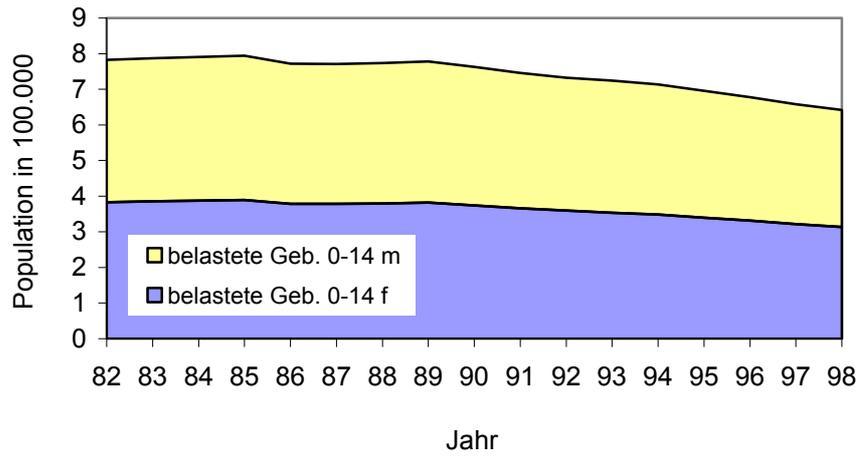


Abb 5 **Kinder (0-14) zwischen 1982 und 1998 in den kontaminierten Gebieten Belarus', Rußlands und der Ukraine**

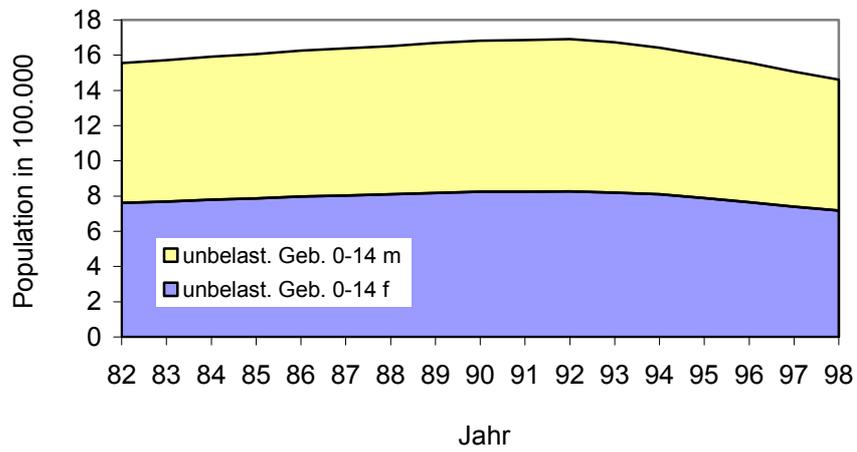


Abb 6 **Kinder (0-14) zwischen 1982 und 1998 in den unbelasteten Gebieten (Oblasts Brest, Grodno, Minsk, Vitebsk und Minsk Stadt)**

Tab 10 **Prozentuale Verteilung der Altersgruppen 1982 und 1998 in den belasteten und unbelasteten Gebieten**

Gebiet	Altersgruppe	Anteil in %* 1982	Anteil in %* 1998
belastet	0-4	34,6	23,7
	5-9	32,7	34,6
	10-14	32,7	41,7
unbelastet	0-4	34,8	23,2
	5-9	32,8	34,4
	10-14	32,4	42,3

* Differenzen zu 100% sind rundungsbedingt

5. ERGEBNISSE

In die Analyse gehen 1619 Leukämien bei Kindern (0-14) ein, die zwischen 1982 und 1998 in den am höchsten belasteten Gebieten Belarus', Rußlands und der Ukraine, sowie in den unbelasteten Gebieten Belarus' aufgetreten sind. (Siehe Tab 15, A1; Verteilung der Fälle sowie kindliche Bevölkerung nach Jahr, Geschlecht und Kontaminationsniveau des Gebiets).

5.1 Vergleichbarkeit der Erkrankungscharakteristika in Belarus, Rußland, Ukraine

Tab 11 Verteilung der Fälle nach Geschlecht und Region

	beide	Mädchen	Jungen
BY belastet	460	202	258
RU	26	13	13
UA	43	18	25
Summe belastete Gebiete	529	233	296
unbelastete Gebiete	1090	481	609
Gesamt	1619	714	905

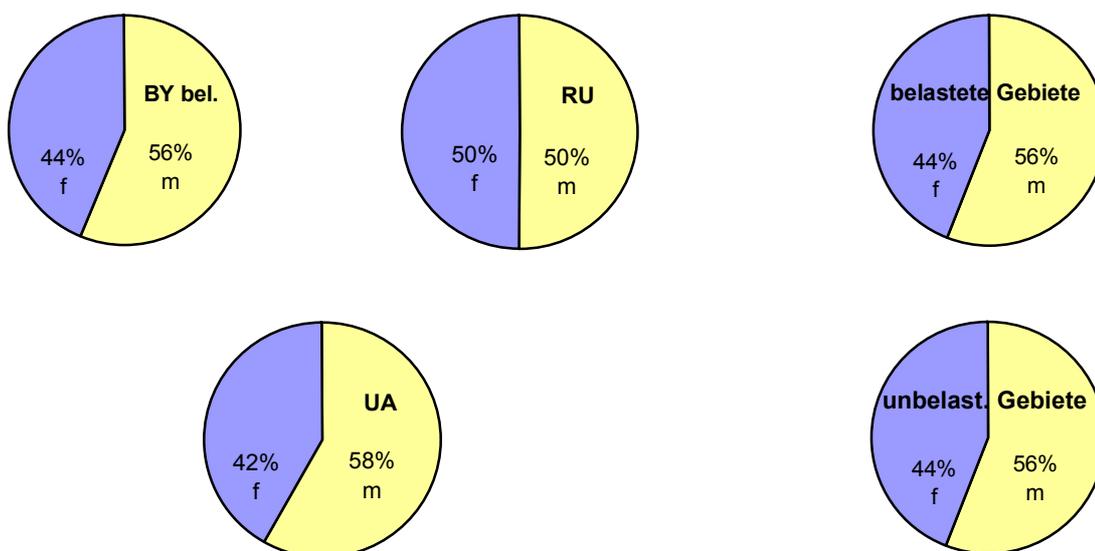


Abb 7 Relative Häufigkeit erkrankter Mädchen (f) / Jungen (m)

Die Geschlechtsverteilungen für Rußland bzw. für die Ukraine unterscheiden sich nicht von der Verteilung in den belasteten Gebieten Belarus' ($\chi_0^2=0.37$ bzw. $\chi_0^2= 0.07 < 3.84$ [$\alpha=5\%$, 1 df]). Die

Geschlechtsverteilung ist für die gepoolten Daten der belasteten Gebiete gleich der Verteilung in den unbelasteten Gebieten ($\chi_0^2=0.001 < 3.84$ [$\alpha=5\%$, 1 df]).

Tab 12 **Relative Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen von Leukämien bei Kindern (0-14)**

ICD-9	Diagnose	RU	UA	BY belastet	BY unbelastet
		Relative Häufigkeit* [absolute Fallzahl]			
2031	Plasmazellen – Leukämie	0	0	0	0,1% [1]
2040	Akute lymphatische Leuk.	77% [20]	70%[30]	68% [315]	75% [819]
2050	Akute myeloische Leuk.	12% [3]	7% [3]	11% [49]	11% [123]
2051	Chron. myeloische Leuk.	4% [1]	0	4% [17]	3% [33]
2060	Akute monozytäre Leuk.	0	0	0,4% [2]	0,4% [4]
2061	Chron. monozytäre Leuk.	0	0	0,2% [1]	0,2% [2]
2070	Ak. Erythämie & Erythrol.	0	0	0,7% [3]	0,6% [7]
2080	Ak. Leuk. n. n. bez. Zellart	4% [1]	21% [9]	16% [73]	9% [101]
2089	Nicht näher bez. Leuk. n. n. bez. Zellart	4% [1]	2% [1]	0	0
	Gesamtfallzahl	26	43	460	1090

* Differenzen zu 100% sind rundungsbedingt

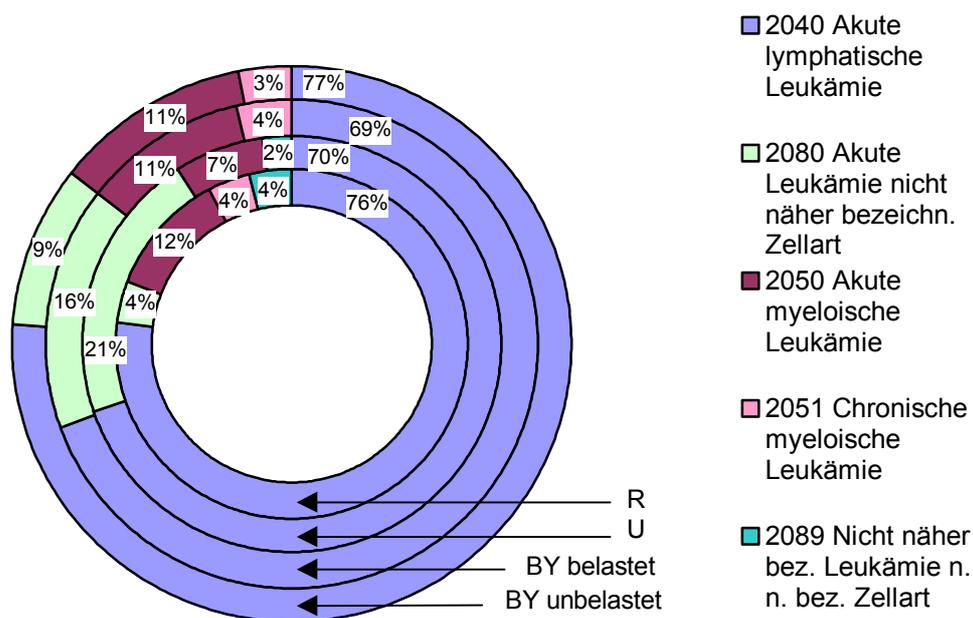


Abb 8 **Relative Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen von Leukämien bei Kindern (0-14)**
 (Diagnosen mit einer rel. Häufigkeit <1% wurden in der Grafik nicht berücksichtigt)

5.2 Einfluß der Altersstandardisierung auf die Leukämieraten

Die demographische Situation in Belarus, Rußland und der Ukraine hat sich durch abnehmende Geburtenraten seit Beginn der 90er Jahre deutlich verändert (siehe 4.5.4 Demographische Daten). Die rohen Leukämieraten wurden daher standardisiert (siehe 2.6 Altersstandardisierung). Ein Vergleich der standardisierten mit den rohen Raten zeigt sowohl in den belasteten, als auch in den unbelasteten Gebieten eine Unterschätzung des Risikos durch die rohen Raten. Das Ausmaß dieser Unterschätzung ist zwar gering, könnte aber das Erkennen einer sehr moderaten Erhöhung zusätzlich erschweren. In der weiteren Analyse werden daher altersstandardisierte Raten verwendet.

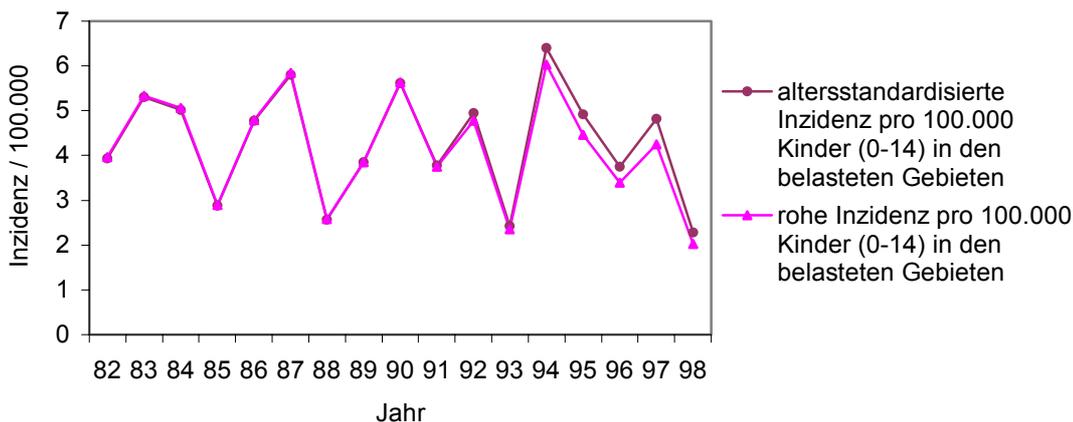


Abb 9 Altersstandardisierte und rohe jährliche Raten von Leukämien bei Kindern (0-14) zwischen 1982-1998 in den belasteten Gebieten

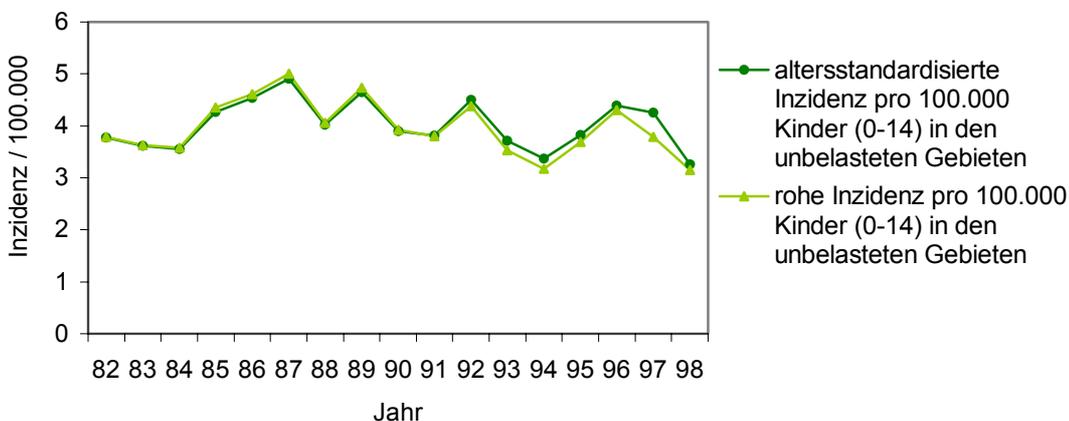


Abb 10 Altersstandardisierte und rohe jährliche Leukämieraten bei Kindern (0-14) zwischen 1982-1998 in den unbelasteten Gebieten

5.3 Vergleich der standardisierten Leukämieraten in belasteten Gebieten und unbelasteten Gebieten

Über die gesamte Studienperiode (1982 – 1998) betrachtet, unterscheiden sich die Inzidenzen in den belasteten Gebieten nicht von denen in den unbelasteten Gebieten (mittlere standardisierte Inzidenz in den belasteten Gebieten: 4,30/100.000, in den unbelasteten Gebieten: 4,02/100.000; $\chi_0^2=1.65 < 3.84$ [$\alpha=5\%$, 1 df]). Die in den belasteten Gebieten deutlich größeren Schwankungen der Inzidenzen zwischen den einzelnen Jahren sind auf die geringeren absoluten Fallzahlen zurückzuführen.

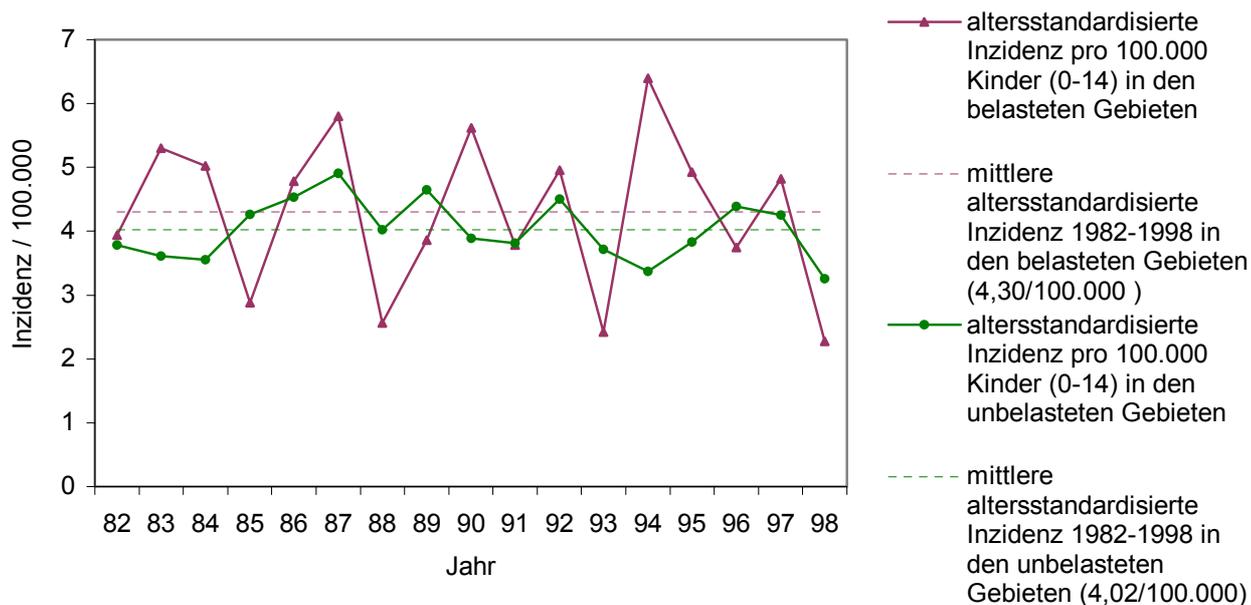


Abb 11 Vergleich der altersstandardisierten jährlichen Leukämieraten bei Kindern (0-14) in den belasteten und den unbelasteten Gebieten

5.4 Altersstandardisierte Raten für Mädchen und Jungen getrennt in den belasteten und unbelasteten Gebieten

Der Verlauf der standardisierten Raten zeigt keinen eindeutigen zeitlichen Trend. Auf eine Regression wurde unter der Annahme unterschiedlicher Trendverläufe über den dargestellten Zeitraum verzichtet. Zudem bietet sich eine Regression über den gesamten Beobachtungszeitraum unter der Hypothese eines Strahleneffekts in den Jahren nach 1986 nicht an.

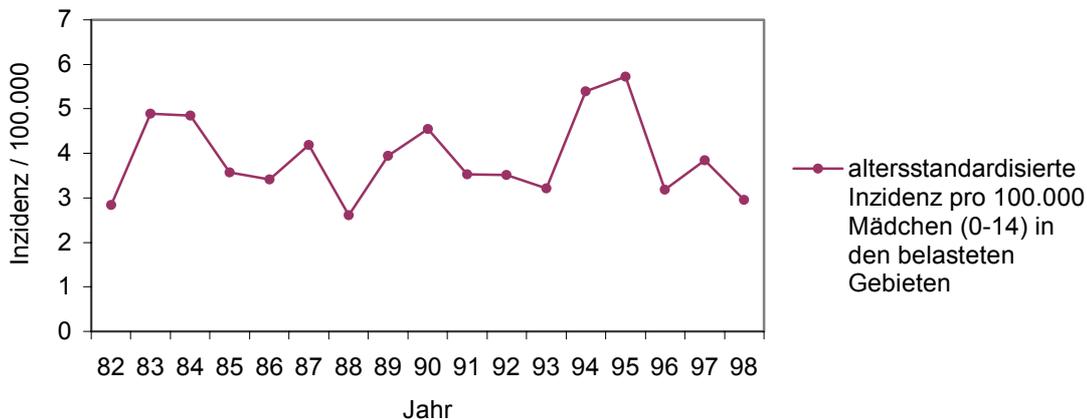


Abb 12 Altersstandardisierte jährliche Leukämieraten bei Mädchen (0-14) in den belasteten Gebieten

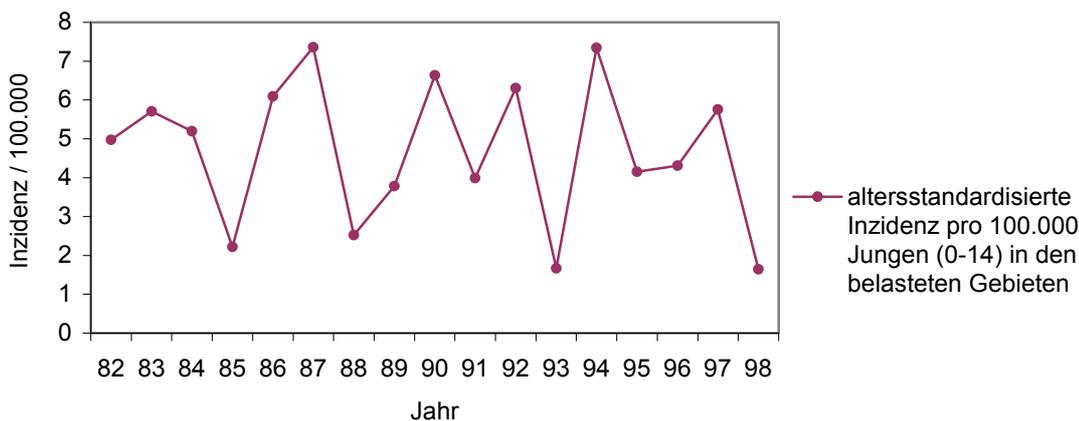


Abb 13 Altersstandardisierte jährliche Leukämieraten bei Jungen (0-14) in den belasteten Gebieten

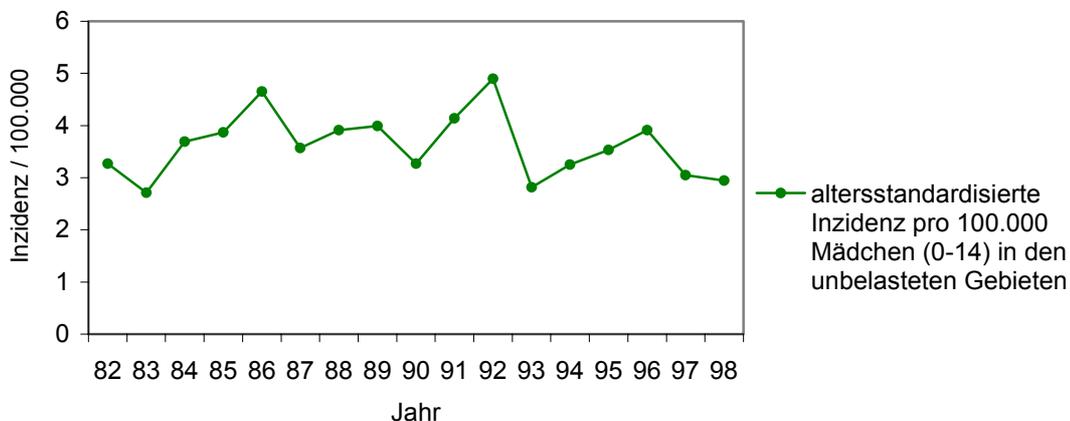


Abb 14 Altersstandardisierte jährliche Leukämieraten bei Mädchen (0-14) in den unbelasteten Gebieten

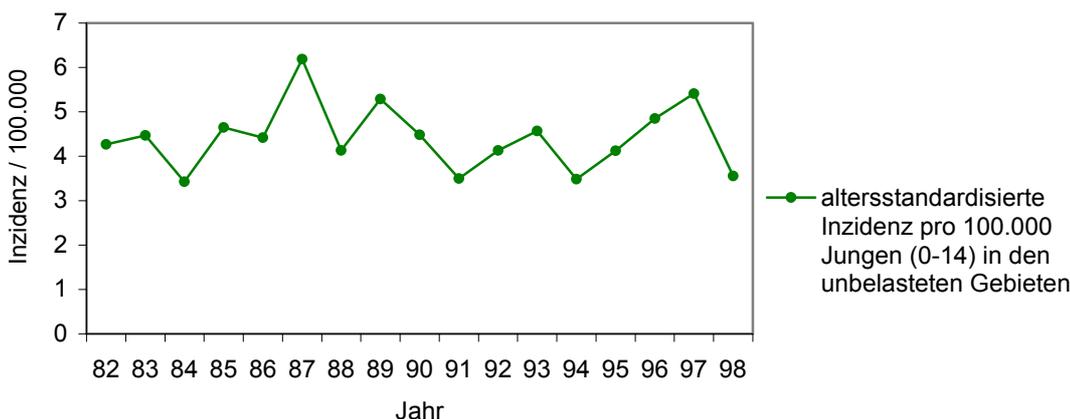


Abb 15 Altersstandardisierte jährliche Leukämieraten bei Jungen (0-14) in den unbelasteten Gebieten

5.5 Jährliche Anzahl der Leukämiefälle für Mädchen und Jungen getrennt in den belasteten und unbelasteten Gebieten

Auffallend bei der Betrachtung der jährlichen Anzahl der Leukämiefälle ist die große Amplitude der Schwankungen bei Jungen in den belasteten Gebieten. Die Anzahl der Fälle bei Mädchen schwankt im gleichen Zeitraum wesentlich weniger, obwohl die absolute Anzahl der Fälle bei Mädchen niedriger ist. Was diesen Effekt verursacht, ist unklar. Man könnte einen Artefakt vermuten, der dadurch zustande kommt, daß um den Jahreswechsel Fälle verzögert registriert und so fälschlicherweise dem neuen Jahr zugerechnet werden. Ebenso wäre das Gegenteil denkbar: eine besonders frühzeitige Registrierung von Fällen noch im alten Jahr. Eine Überprüfung ergab jedoch für die Verteilung der Registrierung von Leukämien bei Jungen über das Jahr keine Auffälligkeiten.

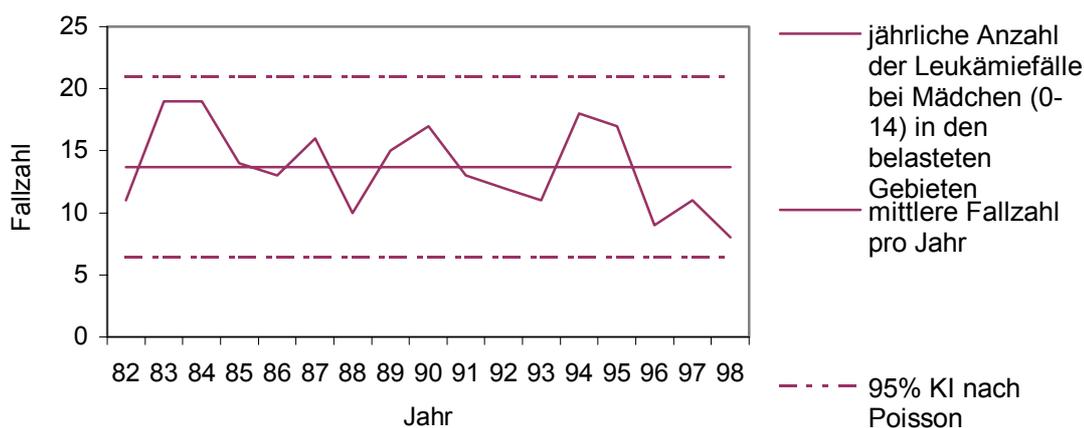


Abb 16 Jährliche Anzahl der Leukämiefälle bei Mädchen (0-14) in den belasteten Gebieten.

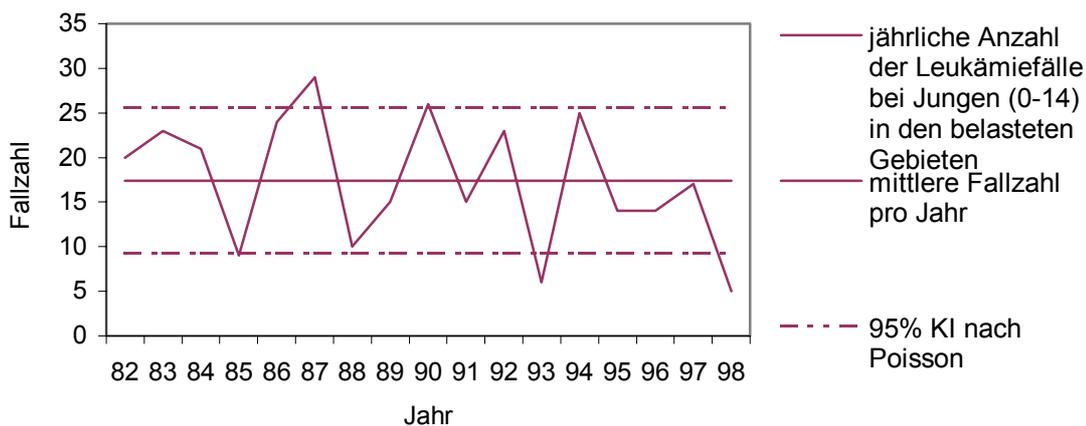


Abb 17 Jährliche Anzahl der Leukämiefälle bei Jungen (0-14) in den belasteten Gebieten

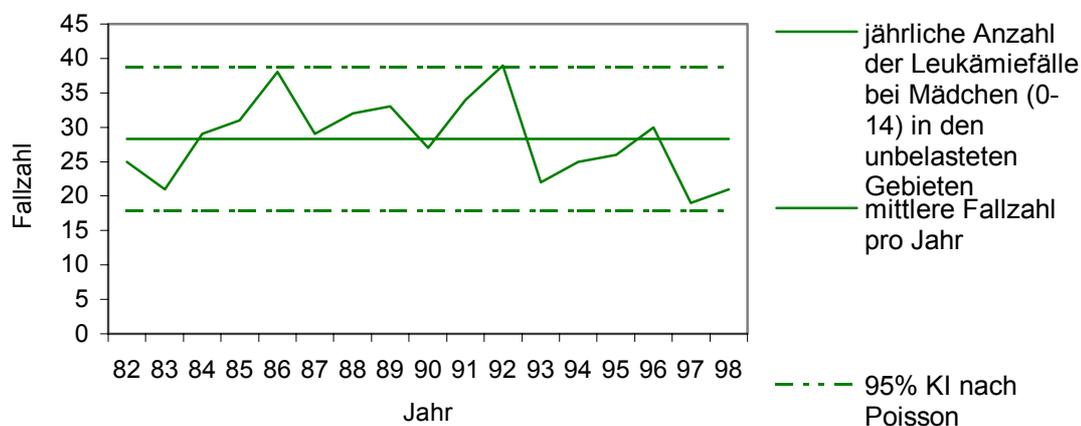


Abb 18 Jährliche Anzahl der Leukämiefälle bei Mädchen (0-14) in den unbelasteten Gebieten

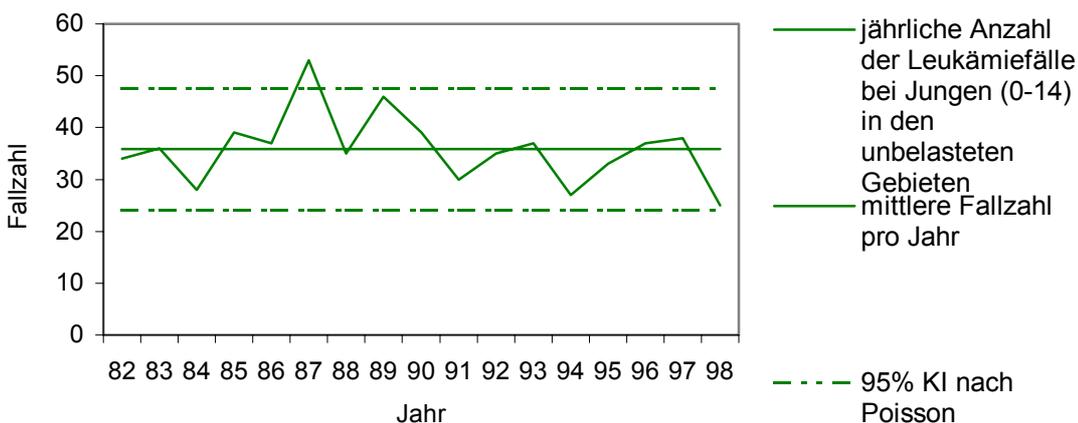


Abb 19 Jährliche Anzahl der Leukämiefälle bei Jungen (0-14) in den unbelasteten Gebieten

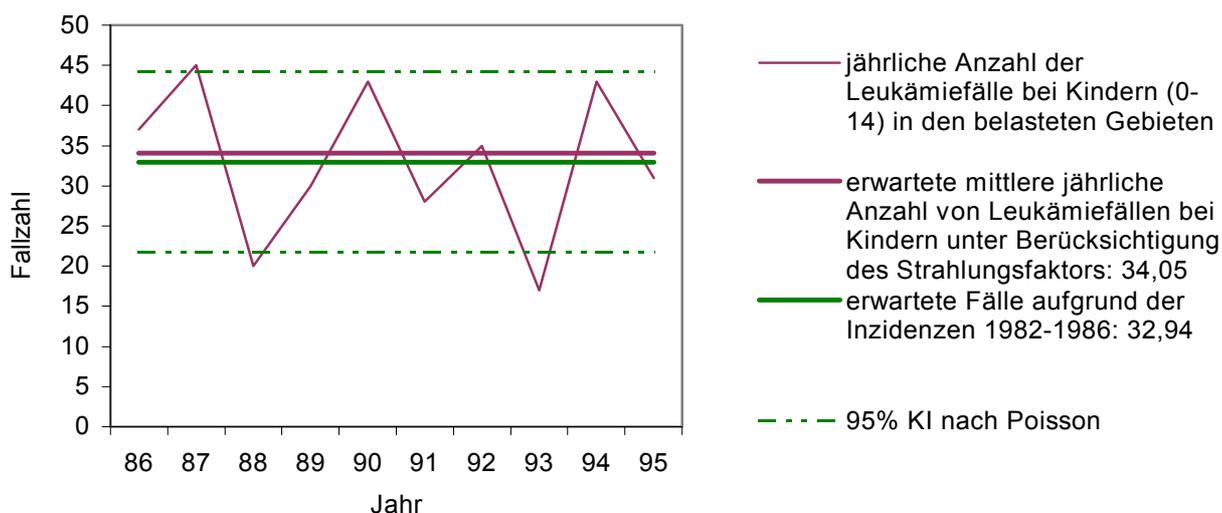


Abb 20 Erwartete mittlere jährliche Anzahl von Leukämiefällen bei Kindern (0-14) mit und ohne Berücksichtigung des Strahlungsfaktors.

Die für die Jahre 1986-1995 erwartete mittlere Fallzahl ohne Berücksichtigung der radioaktiven Strahlung wurde auf Grund der Inzidenzen in den Jahren 1982 – 1986 errechnet. Der Berechnung der erwarteten mittleren Fallzahl unter Berücksichtigung der Strahlung² wurde eine mittlere Dosis pro Person von 7,16 mSv in zehn Jahren und ein ERR von 4,7/Sv zugrunde gelegt [PRE 94]. Die unter dem Strahleneinfluß erwartete Fallzahl wird auf diese Weise aus zwei Gründen auf keinen Fall unterschätzt:

- (1) stellt der Wert für das ERR von 4,7/Sv eine Punktschätzung dar, die linear auf die niedrigere Dosis übertragen wird, obwohl die Dosis-Effekt-Kurve im Bereich bis etwa 2Sv linear quadratisch verläuft [CHO 00].
- (2) basiert die Schätzung der erwarteten Fallzahl auf einem ERR von 4,7/Sv, das aus den in der Kohorte der Atombombenüberlebenden aufgetretenen Leukämiefällen errechnet wurde. Dieses ERR gibt das Risiko nach einer einmaligen Bestrahlung mit der gesamten Dosis wieder. Der erwartete Effekt ist geringer, wenn die Gesamtdosis protrahiert einwirkt [BEI V].

² ERR = (Fallzahl unter Strahlungseinfluß/erwartete Fallzahl) – 1

5.6 Vergleich der Leukämieraten in verschiedenen Perioden nach und vor dem Reaktorunfall in belasteten und unbelasteten Gebieten

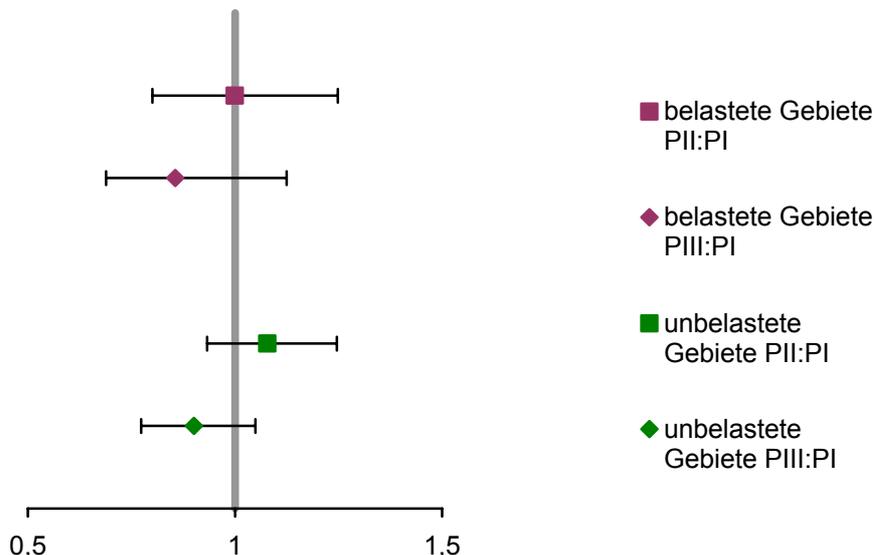


Abb 21 **Verhältnis der Leukämieraten in den Studienregionen für die Perioden 1982-1986 (PI), 1987-1992 (PII) und 1993-1998 (PIII).** Die Balken stellen 95% Konfidenzintervalle nach Miittinen dar. (Zur Einteilung der Perioden siehe 2.5 Auswertung.)

Der Vergleich der Raten (*Rate Ratio*) in den verschiedenen Perioden weicht weder für die belasteten, noch für die unbelasteten Gebiete von 1 ab:

Tab 13 **Verhältnis der Leukämieraten in den Studienregionen für die Perioden 1982-1986 (PI), 1987-1992 (PII) und 1993-1998 (PIII).** 95% Konfidenzintervalle nach Pearson, Mantel Haenszel [SAC 92]. (Zur Einteilung der Perioden siehe 2.5. Auswertung.)

		Rate Ratio	95% KI
belastete Gebiete	PII : PI	1,00	0,80; 1,25
	PIII : PI	0,86	0,69; 1,06
unbelastete Gebiete	PII : PI	1,08	0,93; 1,25
	PIII : PI	0,90	0,77; 1,05

Die *Power* für den Nachweis einer Vermehrung der Leukämiefälle in den belasteten Gebieten in PII im Vergleich zu PI beträgt 0,7 für $\alpha=0,05$ bei zweiseitigem Testen unter den vorliegenden Bedingungen (Fallzahlen, kindliche Bevölkerung in PI und in PII).

Bei gegebener Bevölkerung und unter Vorgabe eines α -Fehlers von 0,05 und einer *Power* (1- β) von 0,8 hätte es bei zweiseitigem Testen des Auftretens von 48 Fällen jährlich in den Jahren nach dem Unfall bedurft, um eine signifikante Erhöhung der Fallzahlen nachzuweisen. Die tatsächlichen Fallzahlen in den Jahren 1987 – 1992 schwankten zwischen 20 und 45, mit einem Durchschnitt von 33,5.

5.7 Vergleich der Leukämieraten (1982-1998) in den Studienregionen mit den Raten in Deutschland (1980-1999)

Der Vergleich der altersspezifischen Leukämieraten zeigt für die Kinder der Studienregionen einen etwas anderen Risikoverlauf als für Kinder in Deutschland. Für die Kinder in den Studienregionen ist das Erkrankungsrisiko zwar im ersten Lebensjahr doppelt so hoch wie für Kinder in Deutschland, dafür ist aber der Riskogipfel zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr schwächer ausgeprägt. Ab dem zehnten Lebensjahr decken sich die Verläufe.

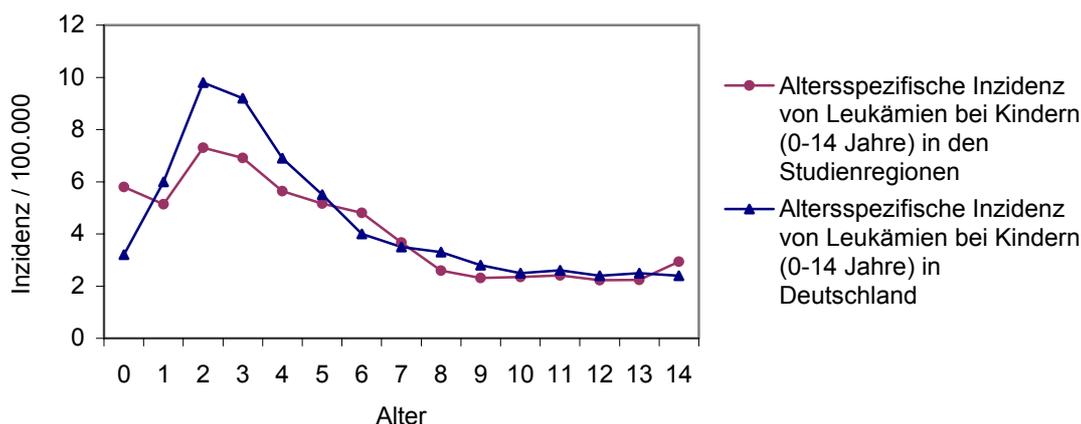


Abb 22 Altersspezifische Inzidenzen von Leukämie bei Kindern (0-14) in den Studienregionen und in Deutschland [DKR 00] Die Daten aus Ostdeutschland wurden frühestens ab 1991 einbezogen.

Dies zeigt sich auch bei Betrachtung der kumulativen Inzidenzen. Insgesamt bleibt das kumulative Risiko, bis zum 15. Lebensjahr an einer Leukämie zu erkranken, für die Kinder der Studienregionen (61,48/100.000) leicht unter dem für Kinder in Deutschland (66,60/100.000).

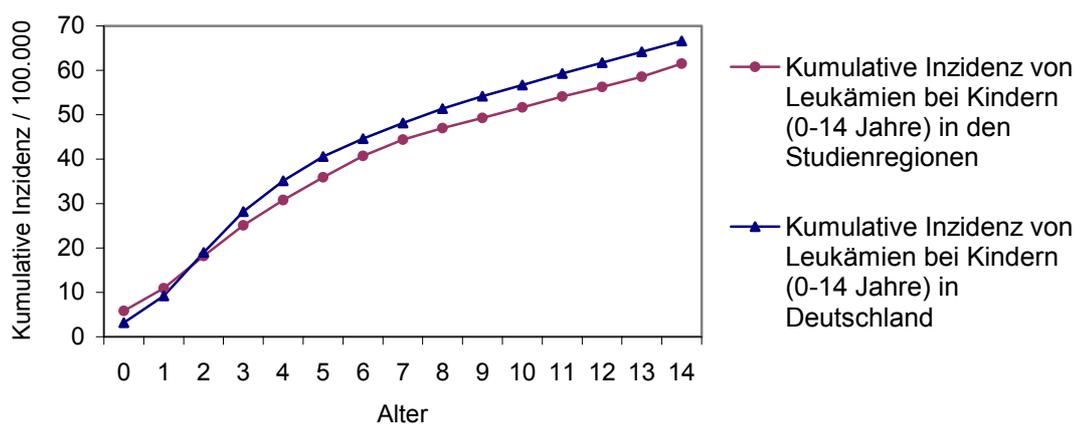


Abb 23 Kumulative Inzidenzen von Leukämie in den Studienregionen und in Deutschland [DKR 00]. Die Daten aus Ostdeutschland wurden frühestens ab 1991 einbezogen.

6. DISKUSSION

Die vorliegende Studie prüft die folgende Hypothese:

Die protrahierte radioaktive Belastung durch den Reaktorunfall von Tschernobyl, der große Bevölkerungsteile in bestimmten Regionen Belarus', des westlichen Rußlands und der nördlichen Ukraine ausgesetzt sind, hat zu einem Anstieg der Inzidenz von Leukämien bei Kindern in diesen Regionen geführt.

Es konnte gezeigt werden, daß das verwendete **Datenmaterial vollständig** (insbesondere auch für die Jahre vor dem Reaktorunfall) und durch aktive Nacherhebung von außerordentlich **hoher Qualität** ist. Der ausgewertete Datensatz ist als Vollerhebung der Leukämiefälle in den Studienregionen zu betrachten. Dafür spricht unter anderem, daß es keinen Hinweis auf einen *expectation bias* nach 1986 gibt. Dies hätte zu einem künstlichen Anstieg der Raten nach 1986 in den unbelasteten Gebieten und den belasteten Gebieten geführt. Ein solcher Anstieg war jedoch nicht zu beobachten. Für die Vollständigkeit spielt auch die Schwere der Erkrankung eine Rolle: Leukämiepatienten, insbesondere Kinder mit akuten Leukämien, suchen praktisch immer eine Klinik auf. Dort ist dann die Wahrscheinlichkeit hoch, daß bei Vorliegen einer Leukämie auch die korrekte Diagnose gestellt und der Fall gemeldet wird.

Für die Analyse wurden die Daten aus den belasteten Gebieten zusammengefaßt, um die statistische *Power* zu erhöhen. Selbst die summierten Fallzahlen für die belasteten Gebiete sind niedriger als die in den unbelasteten Gebieten (Abb 16-19) und die jährlichen Schwankungen daher größer. Für Jungen übersteigen sie sogar deutlich die erwartete Amplitude (Abb 17).

Seit Beginn der 90er Jahre gehen die Geburtenraten in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion zurück, was zu einer Abnahme der kindlichen Gesamtbevölkerung (Abb 5 und 6), sowie zu einer Verschiebung von deren Altersstruktur geführt hat (Tab 10). Die rohen Inzidenzen für Mädchen und Jungen in den verschiedenen Gebieten wurden daher auf die Altersverteilung vor 1990 standardisiert. Ein Vergleich der altersstandardisierten mit den rohen Raten für Kinder in den belasteten und in den unbelasteten Gebieten zeigt jedoch nur einen moderaten **Effekt der Standardisierung** auf die Leukämieraten (Abb 9 und 10). Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Risikoverteilung in den unterschiedlichen Altersgruppen gleichförmiger ist, als im vergleichbaren Kollektiv in Deutschland (Abb 21).

Abbildung 11 stellt in einem **regionalen Vergleich** die jährlichen standardisierten Leukämieraten zwischen 1982 und 1998 bei Kindern in den belasteten Gebieten denen in den unbelasteten Gebieten gegenüber. Die mittlere standardisierte Inzidenz über den Beobachtungszeitraum von 17 Jahren unterscheidet sich in den belasteten Gebieten (4,30/100.000) statistisch nicht signifikant von der in den unbelasteten Gebieten (4,02/100.000).

Auch der **zeitliche Verlauf** der standardisierten jährlichen Leukämieraten bei Mädchen und Jungen in den belasteten Gebieten ist unauffällig. Es gibt keinerlei Anhalt für eine Erhöhung in den Jahren nach 1986 (Abb 12 und 13, Raten für die unbelasteten Gebiete: Abb 14 und 15).

Bei der Betrachtung der jährlichen Raten wäre es möglich, daß geringe Veränderungen dem Nachweis entgehen. Um selbst einen solchen, sehr moderaten, zeitlichen Trend zu erkennen, wurden jeweils die Inzidenzen für die Zeit vor und nach dem Reaktorunfall zusammengefaßt und verglichen. Die Zeit nach dem Unfall wurde für die Bildung dieser **Rate Ratio** in zwei Perioden eingeteilt (1987-1992 und 1993-1998), um eine zeitlich begrenzte Erhöhung nicht durch Mittelung über den langen Zeitraum von 12 Jahren zu übersehen. In den belasteten Gebieten liegt die *Rate Ratio* für die Zeit direkt nach dem Unfall, in der das höchste Risiko zu erwarten ist, im Vergleich zu den Jahren 1982-1986 genau bei 1,00 [95%KI 0,80; 1,25], die *Rate Ratio* zwischen den Jahren 1993-1998 und der Zeit vor dem Unfall hingegen bei 0,86 [95%KI 0,69; 1,06]. Ein ähnliches Bild ergeben die *Rate Ratios* in den unbelasteten Gebieten: Sie liegen für die erste Zeit nach dem Unfall im Vergleich mit den Jahren 1982-1986 bei 1,08 [95%KI 0,93; 1,25], für die spätere Periode bei 0,90 [95%KI 0,77; 1,05]. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusammenhang der *Rate Ratios* mit der Strahlenbelastung.

Abbildung 21 zeigt die **altersspezifischen Inzidenzen**, d.h. das Risiko für Kinder, in einem bestimmten Alter an einer Leukämie zu erkranken für die Studienregionen und für Deutschland. Das für Deutschland typische ausgeprägte Maximum im Risikoverlauf zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr ist in den Studienregionen schwächer ausgeprägt. Die **kumulativen Erkrankungs Wahrscheinlichkeiten** bis zum 15. Lebensjahr unterscheiden sich jedoch kaum; das Gesamterkrankungsrisiko bis zum 15. Lebensjahr liegt in den Studienregionen (61,48/100.000) nur wenig unter dem in Deutschland (66,60/100.000).

Schlußfolgerungen

Die vorliegende Arbeit dokumentiert vergleichbare Leukämieraten bei Kindern sowohl in den belasteten und den unbelasteten Gebieten, als auch im zeitlichen Verlauf vor und nach dem Reaktorunfall. Dies schließt nicht aus, daß einzelne zusätzliche Fälle in hochkontaminierten Gebieten in den Daten für die größeren Rayons bzw. Oblasts verborgen bleiben. Solche potentiellen regional beschränkten Inzidenzerhöhungen dürften jedoch auf Grund der sehr geringen Fallzahlen in kleinen Gebieten statistisch kaum zu identifizieren sein. Ein Nachweis wäre, wenn überhaupt, nur im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie denkbar.

Dieses Ergebnis widerspricht keineswegs der Erkenntnis, daß akute Leukämien durch Strahlung induziert werden können. Legt man die bekannten Risikoeffizienten [PRE 94], die mittlere Bevölkerung und die mittleren Bevölkerungsdosen zugrunde, kann man eine Abschätzung über die **Anzahl der auf Grund der Strahlung erwarteten zusätzlichen Fälle** treffen (Abb 20). Für die Jahre 1986 bis 1995 wären dies 11,1 zusätzliche erwartete Fälle, also 1,11 pro Jahr für die belasteten Gebiete. Das macht zusätzlich ca. 3,4% zur ohne einen Strahlungseffekt erwarteten Fallzahl aus.

An dieser Stelle ist auch ein Vergleich der mittleren Bevölkerungsdosen in den belasteten Gebieten mit den Dosen, die jährlich durch natürliche Exposition, durch medizinische Diagnostik oder durch berufliche Exposition zustande kommen, angebracht (siehe Tab 14). Es muß betont werden, daß radioaktive Strahlung immer, auch in winzigen Dosen, ein gewisses stochastisches Risiko für eine spätere maligne Erkrankung mit sich bringt. Dennoch relativiert der Vergleich der Größenordnungen der Belastungen aus verschiedenen Quellen die Ängste im Bezug auf die Belastung durch die Strahlenexposition nach Tschernobyl.

Tab 14 Dosisbelastung durch verschiedene Quellen [MHH 01]

	Ganzkörper-Effektivdosis pro Person in mSv/Jahr
Tschernobyl (im Mittel in den belasteten Gebieten) [für die Jahre 1986–1995 insgesamt 7,16 mSv]	0,716
Mittlere jährliche Gesamtbelastung in Deutschland	2,4
Tschernobyl (im Mittel in Deutschland heute) [im Jahr 1986: 0,5 mSv]	0,01
Jahresgrenzwert für beruflich exponierte Personen	20
Computertomogramm (CT) 10-20 mSv Mammographie 0,5mSv [bei Screening alle zwei Jahre zwischen 50 und 69 Jahren insgesamt 5 mSv]	

Da kein Anstieg der Leukämieraten bei Kindern zu beobachten war, ist – auf Grund des geringeren Risikos – ein Anstieg der Leukämieraten bei Erwachsenen extrem unwahrscheinlich. Das trifft auch für die Inzidenzen solider Tumore zu [PRE 94, THO 94]. Eine Ausnahme bilden die Schilddrüsentumoren, für die nach Tschernobyl ein deutlicher Anstieg belegt ist [RAR 99, JAC 00]. Allerdings betragen hier die Organdosen durch Radiojod – je nach Alter bei Bestrahlung – ein Vielfaches der Cäsiumdosen.

Es ist dringend notwendig, der betroffenen Bevölkerung die aus der länderübergreifenden Analyse gewonnenen gesicherten Erkenntnisse über die Leukämieraten bei Kindern verständlich und glaubwürdig zu vermitteln. Dies wäre ein wesentlicher Beitrag, um die Ängste zu mildern, die auch heute noch das Leben vieler Betroffener bestimmen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem sich am 26. April 1986 im Kernkraftwerk Tschernobyl in der nördlichen Ukraine der bisher größte Unfall in der Geschichte der zivilen Nutzung der Kernenergie ereignet hatte, wurden große Mengen an Radioaktivität frei. Am stärksten betroffen sind Belarus, die westlichen Gebiete Rußlands und die nördliche Ukraine.

Es ist bekannt, daß Leukämien, insbesondere die im Kindesalter vorherrschenden akuten Leukämien, durch radioaktive Strahlung induziert werden können. Ob allerdings die radioaktive Belastung nach Tschernobyl zu einem nachweisbaren Anstieg der Leukämieraten bei den betroffenen Kindern geführt hat, sollte in der vorliegenden Studie geklärt werden. Hierzu wurden in einer länderübergreifenden Analyse alle Fälle kindlicher Leukämien, die zwischen 1982 und 1998 in den am höchsten belasteten Gebieten Belarus', Rußlands und der Ukraine aufgetreten waren, in ihrem zeitlichen Verlauf betrachtet und mit den in den unbelasteten Gebieten Belarus' im gleichen Zeitraum aufgetretenen Fällen verglichen. Es konnte gezeigt werden, daß das verwendete Datenmaterial vollständig (insbesondere auch für die Jahre vor dem Reaktorunfall) und durch aktive Nacherhebung von außerordentlich hoher Qualität ist. Der ausgewertete Datensatz ist als Vollerhebung der Leukämiefälle in den Studienregionen zu betrachten.

Die vorliegende Studie dokumentiert vergleichbare Leukämieraten bei Kindern sowohl in den belasteten und den unbelasteten Gebieten, als auch im zeitlichen Verlauf vor und nach dem Reaktorunfall. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Abschätzung der auf Grund der Strahlung erwarteten zusätzlichen Fallzahl, wenn die bekannten Risikoparameter zugrunde gelegt werden. Es widerspricht somit nicht der Erkenntnis, daß Leukämien prinzipiell durch Strahlung induzierbar sind. Man kann jedoch nicht ausschließen, daß einzelne Fälle in hochkontaminierten Gebieten in den Daten für die größeren Rayons bzw. Oblasts verborgen bleiben. Solche potentiellen regional beschränkten Inzidenzerhöhungen dürften jedoch auf Grund der sehr geringen Fallzahlen in kleinen Gebieten statistisch kaum zu identifizieren sein. Ein Nachweis wäre, wenn überhaupt, nur im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie denkbar.

Da kein Anstieg der Leukämieraten bei Kindern zu beobachten war, ist – auf Grund des geringeren Strahlenrisikos – ein Anstieg der Leukämieraten bei Erwachsenen extrem unwahrscheinlich. Das trifft auch für die Inzidenzen solider Tumore zu.

Es ist dringend notwendig, der betroffenen Bevölkerung die aus der länderübergreifenden Analyse gewonnenen gesicherten Erkenntnisse verständlich und glaubwürdig zu vermitteln. Dies wäre ein wesentlicher Beitrag, um die Ängste zu mildern, die auch heute noch das Leben vieler Betroffener bestimmen.

8. ABSTRACT

The accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) that took place on April, 26th, 1986 led to a considerable release of radioactive substances which spread to vast parts of Europe. The regions most highly contaminated by this fall-out are Belarus, the Western parts of Russia, and the Northern parts of the Ukraine.

It is known that leukaemias, especially the acute leukaemias predominant in children, can be induced by ionising radiation. This study was designed to elucidate the question whether the continued low radiation exposure after the ChNPP accident had led to an observable increase in the affected population. To this aim, all leukaemia cases that had occurred in children in the most highly contaminated regions between 1982 and 1998 were subjected to a pooled temporal and regional analysis, where the non-contaminated parts of Belarus served as control for the regional analysis. It could be shown that the analysed material is complete (also for the pre-accidental period) and, through retrospective case ascertainment, of extraordinarily high quality.

This study documents comparable leukaemia rates in children in the contaminated and the non-contaminated regions, as well as in the pre-accidental and the post accidental periods. This result is in line with the estimation of expected excess cases using current risk estimates. It does, thus, not contradict the fact that leukaemias can principally be induced by radiation.

Even if the results of the present analysis exclude major increases in childhood leukaemia, solitary radiation-induced cases in small, highly contaminated locations might remain hidden in the data for the larger administrative districts (rayons or even oblasts). Such small potential increases would be statistically hard to detect in ecological studies. If they could be detected at all, it would be in a case-control setting.

As no increase in leukaemia incidence in children could be observed, an increase in leukaemia rates in adults is – due to the lower radiation risks – highly improbable. The same is true for the incidences of all solid tumours.

9. ABKÜRZUNGEN

ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
Bq	Becquerel
BY	Belarus
ChNPP	Chernobyl Nuclear Power Plant
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
Ci	Curie
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMMoL	chronisch myelo-monozytäre Leukämie
DCO	<i>Death Certificate Only</i>
df	<i>degree(s) of freedom</i>
EST	Esterase
ERR	<i>Excess Relative Risk</i>
Gy	Gray
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICD-9	<i>International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 9th Revision</i>
95%-KI	95%- Konfidenzintervall
KR	Krebsregister
LDH	Laktatdehydrogenase
OD	Onkologischer Dispenser
PAS	Periodsäure-Schiff
POX	Peroxidase
RR	Relatives Risiko
RU	Rußland
Sv	Sievert
UA	Ukraine

10. GLOSSAR

Becquerel: Maßzahl für die Aktivität von Radionukliden, d.h. für die Anzahl von Zerfällen pro Zeiteinheit, wobei $1 \text{ Bq} = 1 \text{ Zerfall/sec}$.

Blasten: unreife Blutzellen, die sich normalerweise überwiegend im Knochenmark und nur sehr vereinzelt im peripheren Blut befinden.

Dispanser (*диспансер*): spezialisierte (hinsichtlich der Erkrankung) therapeutisch-prophylaktische (medizinische) Einrichtung, zu deren Aufgaben es gehört, an bestimmten Erkrankungen leidende Patienten in frühen Krankheitsstadien auffindig zu machen, zu behandeln und zu registrieren. Hinzu kommt das Gesundheitsmonitoring bestimmter Bevölkerungsgruppen mit dem Ziel, der Entstehung dieser Erkrankungen vorzubeugen und ihre Verbreitung zu verhindern. [MOF 92]

Dispanserisation (*диспансеризация*): therapeutische und prophylaktische Betreuung der Bevölkerung, deren Grundlage die verpflichtende Erfassung bestimmter Bevölkerungskontingente ist (gemeint ist hier die Bindung der Zuständigkeit des Dispansers an den Wohnort der Patienten, die eine flächendeckende Versorgung ohne Überschneidung der Zuständigkeiten garantiert, analog etwa einem Wählerverzeichnis). Die Bevölkerung unterliegt regelmäßigen Früherkennungsuntersuchungen, zu denen sie aktiv aufgefordert wird. Patienten werden mit den modernsten (zur Verfügung stehenden Methoden A. d. Autorin) therapiert. Zur Dispanserisation gehört zudem die Durchführung prophylaktischer Maßnahmen und die Verbesserung der Umweltbedingungen. [MOF 92]

Dosis: Strahlenenergie, die bei der Wechselwirkung einer ionisierenden Strahlung mit Materie pro Masseneinheit an diese abgegeben wird. Verschiedene Strahlungsarten unterscheiden sich in ihrer relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) voneinander. Um dem Rechnung zu tragen, multipliziert man die Energiedosen mit einem Wichtungsfaktor. Damit erhält man ein neues, direkt vergleichbares Maß, die **Äquivalentdosis**. Sie trägt die Einheit Sievert (Sv), wobei $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg}$.

Energiedosis: Energie, die von einer Strahlung pro Masseneinheit an Materie abgegeben wird. Sie trägt die SI-Einheit Gray (Gy) wobei $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$. Die relative biologische Wirksamkeit ist je nach Strahlenart unterschiedlich (\uparrow Dosis).

Excess Relative Risk (ERR): Zusätzliches relatives Risiko, d.h. relatives Risiko (\uparrow), das über 1 hinaus geht. $\text{ERR} = \text{RR} - 1 = \text{CI}_{\text{EX}} / \text{CI}_{\text{NichtEX}} - 1$.

Expectation bias: vermehrtes Wahrnehmen (und Registrieren) von Effekten auf Grund einer Erwartungshaltung der Beobachter.

95%-Konfidenzintervall (95%-KI): Bereich um einen Mittelwert, in dem 95% aller Werte der zugehörigen Stichprobe liegen. Bei einer Poisson-Verteilung gilt näherungsweise:

$$95\text{-KI} = [n - 1,96 \cdot \sqrt{n}; n + 1,96 \cdot \sqrt{n}].$$

Gray: Einheit für die Energiedosis (↑).

Inzidenz: beschreibt das Auftreten einer Erkrankung im Verhältnis zu einer Bevölkerung während eines festgelegten Zeitraums. Sie wird meistens pro 100.000 Personen angegeben. Es gilt:

$I = \text{Erkrankungsfälle im Zeitraum } x / \text{mittlere Bevölkerung im Zeitraum } x.$

Khozraschet (хозрасчет): wirtschaftliche Rechnungslegung. Wichtiger Baustein der Perestroika (↑) unter Gorbachow, bei der in den Staatsbetrieben eine Umstellung auf Wirtschaftlichkeit erfolgen sollte.

Krebsregister: Die Bezeichnung *Krebsregister* bezieht sich in der Arbeit, sofern nicht ausdrücklich anders angemerkt, auf bevölkerungsbezogene Krebsregister.

Low dose: niedrige Strahlendosen werden als *low dose* Strahlung bezeichnet. Viele Autoren machen hierbei keine genauere Dosisangabe. Das *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation* (UNSCEAR) grenzt *low dose* als Dosis unter 200 mSv ab [UNS 00].

Oblast (область): administrative Unterteilung der Republiken der ehemaligen Sowjetunion. Die Einteilung beruht auf der Bevölkerungszahl, nicht auf geographischen oder gar historischen Kriterien. Eine Oblast hat 1,5 – 2 Millionen Einwohner und variiert dementsprechend in ihrer räumlichen Größe. Sie ist weiter unterteilt in Rayons (↑).

Onkologischer Dispanser: (↑Dispanser) auf die Früherkennung, Behandlung, Nachsorge und Registrierung von Krebserkrankungen spezialisierte Einrichtung.

Out-of-pocket expenditure: Kosten, die von den Patienten (zusätzlich zu Versicherungsbetrag oder Steuer) legal, zum Beispiel für Medikamente, selbst getragen werden müssen. In den offiziellen Zahlen nicht enthalten sind illegale Zahlungen, zum Beispiel Schmiergeld an Ärzte.

Perestroika (перестройка): Umbau. Politisch von Gorbachow eingeführter Begriff für die Umstrukturierung staatlicher und gesellschaftlicher Strukturen der Sowjetunion.

Poisson-Verteilung: beschreibt die Wahrscheinlichkeiten des räumlichen oder zeitlichen Auftretens von zufälligen, unabhängigen Ereignissen, die mit einer gleichbleibenden Häufigkeit auftreten.

Power: $1 - \beta$, d.h. $1 -$ der Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese fälschlicherweise beizubehalten

Proliferation, klonale: Wachstum durch Teilung einer einzigen Zelle. Dabei entsteht ein Klon, d.h. eine Gruppe genetisch identischer Zellen.

Radioaktivität: spontaner Zerfall von Atomkernen, sogenannten Radionukliden. Radionuklide wandeln sich in andere Nuklide um, wobei spezifische Strahlung (α -, β -, oder γ -Strahlung) freigesetzt wird. Es gibt sowohl natürliche, als auch künstlich erzeugte Radionuklide. Die **Aktivität** von Nukliden wird in der Anzahl der Kernzerfälle pro Zeiteinheit gemessen. Ihre Einheit ist das **Becquerel**, wobei $1 \text{ Bq} = 1 \text{ Zerfall/sec}$.

Rate: (↑) Inzidenz.

Rate Ratio: Verhältnis zweier Raten (Inzidenzen) (↑)

Rayon (paŷon): administrative Untereinheit einer Oblast (↑) oder einer größeren Stadt. Ein Rayon umfaßt 70.000 – 150.000 Einwohner.

Relatives Risiko (RR): Assoziationsmaß zur Beschreibung des Effekts einer Noxe. Das RR gibt das Verhältnis der Erkrankungswahrscheinlichkeit der Exponierten (CI_{EX}) zur Erkrankungswahrscheinlichkeit der Nicht Exponierten ($CI_{NichtEX}$) an. $RR = CI_{EX}/CI_{NichtEX}$.

Screening: Reihenuntersuchung von Risiko- oder ganzen Bevölkerungsgruppen zur Früherkennung bestimmter Erkrankungen.

Sievert: Einheit für die Äquivalentdosis (↑Dosis), wobei $1Sv = 1 J/kg$. Sie wird durch die Multiplikation der Energiedosis (Einheit Gy) mit einem offiziellen von der *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) festgesetzten strahlungsspezifischen Wichtungsfaktor (w_R) ermittelt; w_R beträgt beispielsweise für Photonen (γ -bzw. Röntgenstrahlen) den Wert 1 und für α -Strahlen den Wert 20.

Uchastok (участок): kleinste Einheit in der medizinischen Versorgung der Bevölkerung, Untereinheit eines Rayons (↑). Der Uchastok um faßt 3.000 – 4.000 Einwohner, für die mindestens ein Allgemeinmediziner, ein Gynäkologe und ein Pädiater sowie einige Pflegekräfte die Primärversorgung übernehmen.

11. LITERATURVERZEICHNIS

- AARU 96 Dienstanweisung No 420 über das Anlegen eines bevölkerungsbezogenen Krebsregisters (23.12.1996 mit sofortiger Wirkung). Gesundheitsministerium der Russischen Föderation, Moskau
Приказ № 420 О создании Государственного ракового регистра. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Москва
- AASU 84 Amtliche Anweisungen zur Organisation der onkologischen Versorgung, Sammelband (1984). Gesundheitsministerium der UdSSR, Meditsina, Leningrad
Сборник о официальных указаниях по организации онкологической помощи (1984). Министерство Здравоохранения СССР, Медицина, Ленинград
- AAUA 98 Dienstanweisung No 180 über das Führen von Krebsstatistiken (30.6.1998 mit sofortiger Wirkung). Gesundheitsministerium der Ukraine, Kiev
Наказ № 180 Про упорядкування статистичної звітності в закладах та установах системи (30.6.1998). Міністерства Охорони Здоров'я України
- AKS 98 Anweisungen zur Krebsstatistik, Sammelband (1998). Gesundheitsministerium der Ukraine, Forschungsinstitut für Onkologie und Radiologie der Ukraine, Nationales Krebsregister der Ukraine, Kiev
Збірник інструкцій по обліку онкологічних хворих та звітності онкологічних закладів. Міністерства Охорони Здоров'я України, Український Науково-Дослідний Інститут Онкології, Національний Канцер Реєстр України, Київ
- ALE 93 Alexander FE (1993) Viruses, Clusters and Clustering of Childhood Leukaemia: a New Perspective? *Eur J Cancer* 29A, 10: 1424-1443
- ALE 98 Alexander FE, Greaves MF (1998) Ionising radiation and leukaemia potential risks: review based on the workshop held during the 10th Symposium on Molecular Biology of Hematopoiesis and Treatment of Leukemia and Lymphomas at Hamburg, Germany on 5 July 1997. *Leukemia* 12: 1319-1323
- ALT 91 Altman DG (1991) *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman & Hall, London
- AND 74 Arendarevskiy LF (Hrsg.) (1974) *Methodische Empfehlungen zu Fragen der Erfassung und der Rechenschaftslegung im System der onkologischen Versorgung*. Ukrainisches Gesundheitsministerium, Kiev
Арендаревский ЛФ (1974) *Методические рекомендации по вопросам учёта и отчётности в системе онкологической службы*. Министерство Здравоохранения УССР, Киев
- AUB 23 Aubertin CL, Grellety BP (1923) Contribution à l'étude de la leucemie aigue. *Arch Mal Coer*, 16: 696-713 zitiert in [ALE 93]
- BAZ 95 Bazanov NV (1995) Dispanserisation: Realität und Illusion. *S^t Petersburger Ärztliche Nachrichten – Journal für den Praktischen Arzt* 11-12: 59-61
Базанов НВ (1995) Диспансеризация: реальность и иллюзии. Санкт-Петербургские врачебные ведомости – журнал для врачей общей практики 11-12: 59-61
- BEI V Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences, National Research Council (1990) *BEIR V. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. National Academy Press, Washington, D.C.
- BEL 78 Belitskaya YeYa (1978) Einige aktuelle Fragen der Dispanser-Statistik. *Das Gesundheitswesen der Russischen Föderation* 11: 22-24
Белицкая ЕЯ (1978) Некоторые вопросы диспансерной статистики на современном этапе. *Здравоохранение Российской Федерации* 11: 22-24

- BER 01 Berdov BA (2001) persönliche Mitteilung
Бердов БА (2001) личное сообщение
- BOB 97 Bobadilla JL, Costello CA, Mitchell F (eds) (1997) Premature Death in the New Independent States. National Academy Press, Washington D.C.
- BUR 86 Burenkov SP, Margulis AL, Aniskevich DI (1986) Normsoll für die Kontingente der Belegschaft von Einrichtungen des Gesundheitswesens. Sammelband. Meditsina, Moskau
Буренков СП, Маргулис АЛ, Анискевич ДИ (1986) Сборник штатных нормативов и типовых штатов учреждений здравоохранения. Медицина, Москва
- CHI 99 Chissov VI, Starinskogo VV (1999) Bösartige Neubildungen 1998 in Rußland (Morbidität und Mortalität). Moskauer Onkologisches Forschungsinstitut *PA Herzen*, Moskau
Чиссов ВИ, Старинский ВВ (1999) Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность). Московский Научно-Исследовательский Онкологический Институт им. ПА Герцена, Москва
- CHO 00 Chomentowski M, Kellerer AM, Pierce DA (2000) Radiation dose dependences in the atomic bomb survivor cancer mortality data: a model-free visualization. *Radiat Res* 153 (3): 289-94
- CIN 76 Waterhouse J, Muir C, Correa P, Powell J (eds) (1976) Cancer Incidence in Five Continents Vol III. IARC Scientific Publications No. 15, International Agency for Research on Cancer, Lyon
- CIN 92 Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J (eds) (1992) Cancer Incidence in Five Continents Vol VI. IARC Scientific Publications No. 120, International Agency for Research on Cancer, Lyon
- CIN 97 Parkin DM, Whelan SL, Ferlay L et al (eds) (1997) Cancer Incidence in Five Continents Vol VII. IARC Scientific Publications No. 143, International Agency for Research on Cancer, Lyon
- CRE 01 Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, Henze G, Jurgens H, Kabisch H, Havers W, Reiter A, Kluba U, Niggli F, Gadner H (2001) Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Munster 93. *J Clin Oncol* 19. 10: 2705-13
- DAY 99 Day N et al (1999) Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer, UK Childhood Cancer Study. *Lancet* 354: 1925-31
- DEM 76 Demchenkova GZ, Polonskiy ML, Alekseev LI, Yevgrafova TI (1976) Die Dispanser-Methode im Sowjetischen Gesundheitswesen. *Das Sowjetische Gesundheitswesen, Gesundheitsministerium der Sowjetunion* 11: 17-21
Демченкова ГЗ, Полонский МЛ, Алексеев ЛИ, Евграфова ТИ (1976) Диспансерный метод в советском здравоохранении. *Советское Здравоохранение* 11: 17-21
- DEM 89 Demchenkova GZ (1989) Entwicklung und Erfüllung der Direktiven zur Prophylaxe unter den Bedingungen der Umstrukturierung des Gesundheitswesens. *Das Sowjetische Gesundheitswesen* 1: 8-14
Демченкова ГЗ (1989) Развитие и совершенствование профилактического направления в условиях перестройки здравоохранения. *Советское здравоохранение* 1: 8-14
- DKR 99 Deutsches Kinderkrebsregister (Hrsg.) (1999) Jahresbericht 1998. Mainz
- DKR 00 Deutsches Kinderkrebsregister (08.2000) Leukämiedaten Deutschland 1980-1999. http://info.imsd.uni-mainz.de/K_Krebsregister/
- DMI 97 Dmitrieva TV (1997) Der Gesundheitszustand der Bevölkerung der Russischen Föderation und die Aufgaben der Behörden und Institutionen des Gesundheitswesens. *Zeitschrift für Mikrobiologie, Epidemiologie und Immunologie* 6: 3-6
Дмитриева ТВ (1997) Состояние здоровья населения Российской Федерации и задачи органов и учреждений здравоохранения. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 6: 3-6

- DOL 94 Doll R, Evans HJ, Darby SC (1994) Paternal exposure not to blame. *Nature* 367: 678-680
- DOL 97 Doll R, Wakeford R (1997) Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol*, 70: 130-139
- DOL 98 Doll R (1998) Effects of small doses of ionising radiation. *J Radiol Prot* 19, 1: 63-65
- DRO 99 Drozdova VD, Noshchenko AG, Bondar AYu, Zamostyan PV (1999) Bewertung des Erkrankungsrisikos an akuten Leukämien infolge der radioaktiven Bestrahlung für 1986 geborene Kinder. *Onkologiya* 2: 94-99
Дроздова ВД, Нощенко АГ, Бондарь АЮ Замостян ПВ (1999) Оценка риска заболевания острыми лейкозами вследствие воздействия ионизирующего излучения у детей, рожденных в год чернобыльской аварии. *Онкология* 2: 94-99
- DSS 99 dos Santos Silva I (1999) *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. International Agency for Research on Cancer, Lyon
- FRE 77 Freidlin SYa (1977) Dispanserisation – die führende Methode des Sowjetischen Gesundheitswesens. *Das Sowjetische Gesundheitswesen* 12: 5-9
Фрейдлин СЯ (1977) Диспансеризация – ведущий метод советского здравоохранения. *Советское здравоохранение* 12: 5-9
- GAR 90 Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD (1990) Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 300: 423-429
- GRE 93a Greaves MF, Alexander FE (1993) An Infectious Etiology for Common Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood? *Leukemia* 7, 3: 349-360
- GRE 93b Greaves M (1993) A Natural History for Pediatric Acute Leukemia. *Blood* 82, 4: 1043-1051
- GRE 97 Greaves MF (1997) Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 349: 344-349
- GRI 01 Grishchenko VN (2001) persönliche Mitteilung
Грищенко ВН (2001) личное сообщение
- GUI 01 Guizard A-V, Bouton O, Pottier D, Troussard X, Pheby D, Launoy G, Slama R, Spira A, and ARKM (2001) The incidence of childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant (France): a survey for the years 1978-1998. *J Epidemiol Community Health* 55: 469-474
- GUS 86 Gusletova NV, Zubok LN, Grishelovich TA(1986) Über die Organisationsstruktur Onkologischer Dispansere. *Die Ärztliche Angelegenheit, Gesundheitsministerium der Ukrainischen Sowjetischen Föderativen Sozialistischen Republik* 5, 926: 1-5
Гуслетова НВ, Зубок ЛН, Гришелевич ТА (1986) Об организационной структуре онкологических диспансеров. *Врачебное дело* 5, 926: 1-5
- HEC 94 Heckner F (1994) *Praktikum der mikroskopischen Hämatologie*. 8. Aufl. Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
- HÖL 96 Hölzel D, Klamert A, Schmidt M (1996) *Krebs Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse*. Zuckschwerdt Verlag, München
- IAR 01 IARC (2001) Übersicht über die in Cancer in five continents berichteten Regionen. www-dep.iarc.fr/publi/books/CI5COV.HTM
- ICD 9 WHO (1977) *ICD-9. 9th Revision of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death*. World Health Organisation, Geneva
- ICD 9R WHO (1980) *International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 9th Revision*. Meditsina, Moskau
ВОЗ (1980) Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти, по 9-ому пересмотру. Медицина, Москва
- ICD O WHO (1990) *ICD-0. International Classification of Diseases for Oncology, 2nd edition*. World Health Organisation, Geneva

- ICRP 90 ICRP (1990) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Pergamon Press, Oxford
- IDE 78 Idelchik KhI (1978) Zur Geschichte der ersten sowjetischen Dispansere. Das Sowjetische Gesundheitswesen, Gesundheitsministerium der Sowjetunion 3: 72-75
Идельчик ХИ (1978) К истории первых советских диспансеров. Советское здравоохранение 3: 72-75
- IME 98 Schettler G, Greten H (Hrsg.) (1998) Innere Medizin. 9. Aufl. Thieme, Stuttgart – New York
- IVA 96 Ivanov EP, Tolochko GV, Shuvaeva LP, Becker S, Nekolla E, Kellerer AM (1996) Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys 35: 75-80
- IVA 98 Ivanov EP, Tolochko GV, Shuvaeva LP, Ivanov VE, Iaroshevich RF, Becker S, Nekolla E, Kellerer AM (1998) Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys 37: 53-55
- IZR 98 Izrael YuA, Sudakova YeA (Hrsg.) (1998) Atlas der radioaktiven Belastung des europäischen Teils Rußlands, Belarus' und der Ukraine. Föderativer russischer geodätischer und kartografischer Dienst, Moskau
Израэль ЮА, Судакова ЕА (редакторы) (1998) Атлас Европейской части России, Белоруси и Украины. Федеральная служба России, Москва
- JAC 00 Jacob P, Kenigsberg Y, Goulko G, Buglova E, Gering F, Golovneva A, Kruk J, Demidchik EP (2000) Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with external doses. Radiat Environ Biophys 39 (1): 25-31
- JEN 91 Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS, Skeet RG (1991) Cancer Registration: Principles and Methods. IARC Scientific Publications No. 95. International Agency for Research on Cancer, Lyon
- KA A 97 Kaatsch P, Bremensdorfer C, Lückel M, Michaelis J (1997) Probleme bei der internationalen Zusammenführung von Krebsregisterdaten. In: Muche R, Büchele G, Harder D, Gaus W (Hrsg.) Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie GMDS '97. Medizin Verlag München
- KA A 01 Kaatsch P, Spix C, Michaelis J (2001) "Datenfischen" Krebskranke Kinder und Kernkraftwerke. Deutsches Ärzteblatt 38: C 1925
- KAH 89 Kahn HA, Sempos CT (1989) Statistical Methods in Epidemiology (Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol 12). Oxford University Press, New York - Oxford
- KAL 97 Kaletsch U, Meinert R, Miesner A, Hoisl M, Kaatsch P, Michaelis J (1997) Epidemiologische Studien zum Auftreten von Leukämieerkrankungen bei Kindern in Deutschland. Arbeitsbericht, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
- KHA 01 Khaït SE (2001) Persönliche Mitteilung
Хаит СЕ (2001) личное сообщение
- KIS 89 Kishchenko LP (1989) Ökonomie und Planung des Gesundheitswesens während der Umstrukturierung. Das Sowjetische Gesundheitswesen 4: 3-10
Кищенко ЛП (1989) Экономика и планирование здравоохранения на этапе его перестройки. Советское здравоохранение 4: 3-10
- KIN 95 Kinlen LJ (1995) Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. Br J Can 71: 1-5
- KÖR 01 Körblein A (2001) Krebsrate bei Kindern im Umkreis bayerischer Kernkraftwerke. Umweltnachrichten 91/2001: 26-28
- KOM 83 Komarnitskaya NT (1983) Probleme bei der Entwicklung der Dispanser-Methode. Die Sowjetische Medizin 4: 84-86
Комарницкая НТ (1982) Проблемы развития диспансерного метода. Советская Медицина 4: 84-86

- KON 88 Kondrusev AI, Aleksandrov OA, Korotkikh RV Pogorelov YaD (1988) Verbesserung der Effektivität der Prophylaxe – die generelle Linie des sovjetischen Gesundheitswesens. Das Sowjetische Gesundheitswesen 2: 9-14
Кондрусев АИ, Александров ОА, Коротких РВ, Погорелов ЯД (1988) Повышение эффективности профилактики – генеральная линия советского здравоохранения. Советское здравоохранение 2: 9-14
- LEN 88 Lengfelder E (Hrsg.) (1988) Strahlenwirkung – Strahlenrisiko. Hugendubel, München
- LIB 00 Liberson GL, Golden RJ, Blot WJ, Fisch H, Watson C (2000) An examination of the sensitivity of reported trends in childhood leukemia incidence rates to geographic location and diagnostic coding (United States). Cancer Causes and Control 11: 413-417
- LIS 87 Lisitsyn YuP (Hrsg.) (1987) Leitfaden der Sozialhygiene und der Organisation des Gesundheitswesens. 2 Bände. Meditsina, Moskau
Лисицын ЮП (1987) Руководство по социальной гигиены и организации здравоохранения. В 2 томах. Медицина, Москва
- LIS 92 Lissner J, Fink U (Hrsg.) (1992) Radiologie I. 4. Aufl. Enke Verlag, Stuttgart
- LIT 90 Little MP (1990) A comparison between the risks of childhood leukaemia from parental exposure to radiation in the Sellafield workforce and those displayed among the Japanese bomb survivors. J Radiol Prot 10, 3: 185-1998
- LIT 99 Little J (1999) Epidemiology of Childhood Cancer. IARC Scientific Publications No. 149. International Agency for Research on Cancer, Lyon
- LOG 83 Loginov NF, Petlenko VP (1983) Der sozialistische Lebensstil und das Gesundheitswesen. Militär-Medizinische Zeitschrift 2: 12-18
Логинов НФ, Петленко ВП (1983) Социалистический образ жизни и здравоохранение. Военно-медицинский журнал 2: 12-18
- MAC 92 MacMahon B (1992) Is Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Virus-Related? Am J Epidemiol 136, 8: 916-924
- MAL 86 Malinovskij NN, Reshetnikov YeA, Kobtseva LF, Zazyuk NT (1986) Die umfassende Dispanserisation der Bevölkerung – Basis für Prophylaxe, frühe Diagnose und effektive Behandlung von Krebserkrankungen. Chirurgie, Gesundheitsministerium der Sowjetunion, Chirurgische All-Unions Forschungsgesellschaft, 1: 7-13
Малиновский НН, Решетников ЕА, Кобцева ЛФ, Зазюк НТ (1986) Всеобщая диспансеризация населения – основа профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения онкологических заболеваний. Хирургия 1: 7-13
- MAL 01 Malakhova IV (2001) Offizielle Daten aus dem Belorussischen Zentrum für Medizinische Technologie und Informatik. Persönliche Mitteilung
Малахова ИВ (2001) Официальные данные из БелЦМТ. Личное сообщение
- MER 98 Merabishvili VM, Popova SP (1998) Das Krebsregister. Aktueller Einsatz und neue Verwendungsmöglichkeiten in Praxis und Forschung. Welt der Medizin 11-12: 61-66
Мерабишвили ВМ, Попова СП (1998) Раковый регистр. Мир Медицины 11-12: 61-66
- MHN 01 (11.2001) http://www.mh.hannover.de/kliniken/radiologie/pat_str_02.html
- MIC 97 Michaelis J, Kaletsch U, Burkart W, Grosche B (1997) Infant leukaemia after the Chernobyl accident. Nature 387: 246
- MIS 82 Mishura VI Shabashova NYa, Barmina NM (1982) Der onkologische Dispanser. Bibliothek des praktizierenden Arztes; Bösartige Neubildungen. Meditsina, Moskau
Мишура ВИ, Шабашова НЯ, Бармина НМ (1982) Онкологический диспансер. Библиотека практического врача: злокачественные новообразования. Медицина, Москва
- NAP 83 Napalkov NP (ed.) (1983) Bösartige Neuerkrankungen in der Sowjetunion, Leningrad
Напалков НП (1983) Злокачественные новообразования в СССР, Ленинград

- NEH 01 Knowles DM (ed.) (2001) Neoplastic Hemopathology. 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- NOS 01 Noshchenko AG, Moysich KB, Bondar A, Zamostyan PV, Drosdova VD, Michalek AM (2001) Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region. *Int J Epidemiol* 30: 125-129
- OKE 87 Okeanov AYe (1987) Automatisierung des Monitorings der Dispanserisation onkologischer Patienten. *Das Sowjetische Gesundheitswesen, Gesundheitsministerium der Sowjetunion*, 6: 31-34
Океанов АЕ (1987) Автоматизация контроля диспансеризации онкологических больных. *Советское Здравоохранение* 6: 31-34
- OKE 88 Okeanov AYe (1988) Ergebnisse und Perspektiven der Automatisierung des Monitorings der Dispanserisation onkologischer Patienten. *Fragen der Onkologie, Gesundheitsministerium der Sowjetunion, Onkologische All-Unions Forschungsgesellschaft Band XXXIV*, 12: 1433-1438
Океанов АЕ (1988) Результаты и перспективы автоматизированного контроля диспансеризации онкологических больных. *Вопросы онкологии том XXXIV*, 12: 1433-1438
- PÄD 95 Sitzmann Friedrich Carl (Hrsg.) (1995) Pädiatrie. Hippokrates Verlag, Stuttgart
- PAR 93 Parkin DM, Cardis E, Masuyer E et al (1993) Childhood Leukaemia Following the Chernobyl Accident: The European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS). *Eur J Cancer* 29A, 1: 87-95
- PAR 98 Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA (eds.) (1998) International Incidence of Childhood Cancer Vol II. IARC Scientific Publications No. 144. International Agency for Research on Cancer, Lyon
- PAT 94 Krück F (Hrsg.) (1994) Pathophysiologie Pathobiochemie. 2. Aufl. Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
- PET 96 Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, Flytzani V, Haidas S, Kalmanti M, Kolioukas D, Kosmidis H, Piperopoulou F, Tzortzatu F (1996) Infant leukaemia after *in utero* exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 382: 352-353
- PIL 01 Piliptsevich NN (2001) Offizielle Daten aus dem Belorussischen Zentrum für Medizinische Technologie, Informatik, Administration und Gesundheitsmanagement. Persönliche Mitteilung
Пилипцевич НН (2001) Официальные данные из БелЦМТ. Личное сообщение
- PLA 87 Platakis II (1987) Grundlegende Richtungen der Umstrukturierung. *Das Sowjetische Gesundheitswesen* 11: 32-37
Платукис ИИ (1987) Основные направления перестройки. *Советское здравоохранение* 11: 32-37
- POL 00 Polyakov SM (2000) persönliche Mitteilung
Поляков СМ (2000) личное сообщение
- PRE 94 Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Nonaka H, Thompson DE, Soda M, Mabuchi K (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 137 (Suppl): S68-S97
- PRI 95 Prisyazhniuk A, Gristchenko V, Zakordonets V, Fouzik N, Slipenyuk Y, Ryshak I (1995) The time trends of cancer incidence in the most contaminated regions of the Ukraine before and after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 34: 3-6
- PRI 80 Prisyazhniuk AYe, Fedorenko ZP, Mishchenko AN (1980) Organisation der Onkologischen Versorgung der ländlichen Bevölkerung. Verlag Gesundheit, Kiev
Присяжнюк АЕ, Федоренко ЗП, Мищенко АН (1980) Организация онкологической помощи сельскому населению. *Здоровья, Киев*

- RAR 99 Tsyb AF, Ivanov VK (1999) United Registry of Russia and Belorussia on thyroid cancer. *Radiation & Risk - Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry*, Special Issue 2, Moscow – Obninsk
Цыб АФ, Иванов ВК (1999) Единый регистр России и Белоруссии по раку щитовидной железы. *Радиация и Риск – Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра*, Специальный выпуск 2, Москва - Обнинск
- REM 98 Remennik LV, Petrova GV, Starinskij VV (1998) Deskriptive Epidemiologie bösariger Neuerkrankungen bei Kindern in Russland. *Russisches Onkologisches Journal* 2: 39-47
Ременник ЛВ, Петрова ГВ, Старинский ВВ (1998) Дескриптивная эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Российский онкологический журнал* 2: 39-47
- SAC 92 Sachs L (1992) *Angewandte Statistik*. 7. Aufl. Springer Verlag, Berlin
- SAV 01 Savva NN (2001) persönliche Mitteilung
Савва НН (2001) личное сообщение
- SEM 89 Semenov VYu (1989) Möglichkeiten des Einsatzes der Prinzipien der wirtschaftlichen Rechnungsführung. *Das Sowjetische Gesundheitswesen* 2: 23-27
Семенов ВЮ (1989) Возможность применения хозрасчетных принципов в здравоохранении. *Советское здравоохранение* 2: 23-27
- SER 87 Serdyuk AM (1987) Das Gesundheitswesen auf dem Weg der Perestroika. *Die Ärztliche Angelegenheit* 10, 943: 1-10
Сердюк АМ (1987) Здравоохранение на путях перестройки. *Врачебное дело* 10, 943: 1-10
- SCH 00 Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeier C, Henze G, Feldges A, Zintl F, Kornhuber B, Ritter J, Welte K, Gadner H, Riehm H (2000) Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Blood* 95 11: 3310-22.
- SHC 82 Shchepin OP, Tsaregorodtsev GI, Yerokhin VG (1982) Historischer Inhalt und Entwicklungstendenzen der Prinzipien des sozialistischen Gesundheitswesens. *Der Bote der Akademie der Medizinischen Wissenschaften der UdSSR* 4:3-10
Щепин ОП, Царегородцев ГИ, Ерохин ВГ (1982) Историческое содержание и тенденции развития принципов социалистического здравоохранения. *Вестник АМН СССР* 4:3-10
- SHC 87 Shchepin OP, Gavrilov OK (1987) Die Politik der KPdSU auf dem Gebiet des Gesundheitswesens. In: *Gesellschaftswissenschaften und Gesundheitswesen*, Nauka, Moskau
Щепин ОП, Гаврилов ОК (1987) Политика КПСС в области здравоохранения. *Общественные науки и здравоохранение*. Наука, Москва
- SHI 95 Shigematsu I, Ito C, Kamada N, Akiyama M, Sasaki H (eds) (1995) *Effects of A-Bomb Radiation on the Human Body*. Hiroshima International Council for Medical Care of the Radiation-exposed, Harwood academic publishers, Chur
- SHU 01 Shuvaeva LP (2001) persönliche Mitteilung
Шуваева ЛП (2001) личное сообщение
- SOU 96 Souchkevich GN, Tsyb AF (eds) (1996) *Health consequences of the Chernobyl Accident*, Scientific Report. WHO, Geneva 1996
- STE 99 Steinbuch M, Weinberg SR, Buckley JD, Robinson LL, Sandler DP (1999) Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Can* 81, 5: 900-906
- THO 94 Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochkubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Teresaki M, Izumi S, Preston DL (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid Tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137 (Suppl): S17-S67

- TSA 88 Tsaregorodtsev GI, Kyzmin KK (1988) Die Rolle des Gesundheitswesens bei der Beschleunigung der sozialen und ökonomischen Entwicklung des Landes. Der Bote der Akademie der Medizinischen Wissenschaften der UdSSR 4: 3-10
Царегородцев ГИ, Кузьмин КК (1988) Роль здравоохранения в условиях ускорения социально-экономического развития страны. Вестник АМН СССР 4: 3-10
- TSA 89a Tsaregorodtsev GI (1989) Medizin und Gesellschaft. Das therapeutische Archiv 61, 1: 110-116
Царегородцев ГИ (1989) Медицина и общество. Терапевтический архив 61, 1: 110-116
- TSA 89b Tsaregorodtsev GI, Kuzmin KK (1989) Sozialpolitik und Gesundheitswesen. Der Bote der Akademie der Medizinischen Wissenschaften der UdSSR 4: 3-9
Царегородцев ГИ, Кузьмин КК (1989) Социальная политика и здравоохранение. Вестник АМН СССР 4: 3-9
- TRO 99 Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein OV, Oliynyk V, Kovalenko A, Likhtarev IA, Kairo I, Peters SB, LiVolsi VA (1999) Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. Cancer 86: 149-156
- UNS 00 UNSCEAR (2000) Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly. Vol. II: Effects. United Nations, New York
- VHO 97 van Hoff J, Averkin YuI, Hilchenko YeI, Prudyvus IS (1997) Epidemiology of childhood cancer in Belarus: Review of data 1978 – 1994, and discussion of the New Belarusian Childhood Cancer Registry. Stem Cells 15 (Suppl 2): 231-241
- VLA 01 Vlassov OK (2001) persönliche Mitteilung
Власов ОК (2001) личное сообщение
- WES 95 Westermeier T, Michaelis J (1995) Applicability of the Poisson distribution to model the data of the German Children's Cancer Registry. Radiat Environ Biophys 34: 7-11
- WHE 87 Wheeler PR, Burkitt HG, Daniels VG (1987) Funktionelle Histologie. 2. Aufl. Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
- WIN 98 Winkelmann RA, Okeanov A, Gulak L, Remmenik L, Rahu M, Storm HH (1998) Cancer registration techniques in the New Independent States of the former Soviet Union. IARC Technical Report No. 35, International Agency for Research on Cancer, Lyon
- ZOT 80 Zotova IP (1980) Die Lenin'schen Prinzipien in der Planung des Gesundheitswesens. Das Gesundheitswesen Belarus' 4: 13-17
Зотова ИП (1980) Ленинские принципы в планировании здравоохранения Здравоохранение Белоруссии 4: 13-17

Aus dem Projekt hervorgegangene Publikationen:

Ivanov EP, Tolochko GV, Shuvaeva LP, Ivanov VE, Iaroshevich RF, Becker S, Nekolla E, Kellerer AM: Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys 37: 53-55 (1998)

Gapanovich VN, Iaroshevich RF, Shuvaeva LP, Becker SI, Nekolla EA, Kellerer AM. Childhood leukaemia in Belarus before and after the Chernobyl accident: Continued follow-up. Radiat Environ Biophys 40:259-267 (2001)

Wörterbücher / Nachschlagewerke

- AMR Abkürzungswörterbuch des modernen Russisch. Fadeyev SV (Hrsg.) (1997) Verlag Polytechnik, S^t Petersburg
Словарь Сокращений Современного Русского Языка. Фадеев СВ (1997) Издательство Политехника, Санкт-Петербург
- BRS 94 Bedeutungswörterbuch der Russischen Sprache (1994) 2. Aufl. »AZ«, Moskau
Толковый Словарь Русского Языка (1994) 2-е издание, »АЗЪ«, Москва
- GEW 99 Großes Enzyklopädisches Wörterbuch (1999) Wissenschaftlicher Verlag Große Russische Enzyklopädie, Moskau
Большой Энциклопедический Словарь (1999) Научное Издательство Большая Российская энциклопедия, Москва
- MED 92 English-Russian Medical Dictionary (1992) Lingva, Tallin
Англо-Русский Медицинский Словарь (1992) Lingva, Таллин
- MOF 92 Modernes Fremdwörterbuch (1992) Russkij Jazik, Moskau
Современный Словарь Иностранных Слов (1992) Русский Язык, Москва
- PKW 98 Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (1998) 258. Aufl. de Gruyter, Berlin
- WDR 87 Wörterbuch Deutsch-Russisch. Daum E, Schenk W (Hrsg.) (1987) 1. Aufl. der Neubearbeitung, Max Hueber Verlag, München
- WDR 93 Wörterbuch Deutsch-Russisch (1993) 2. Aufl. Russkij Jazik, Moskau
Немецко-Русский Словарь (1993) 2-е издание, Русский Язык, Москва
- WDU 97 Wörterbuch Deutsch-Ukrainisch / Ukrainisch-Deutsch (1997) VTF Perun, Kiev
Словник Німецько-Український / Українсько-Німецький (1997) ВТФ Перун, Київ
- WRD 83 Wörterbuch Russisch-Deutsch. Daum E, Schenk W (Hrsg.) (1983) 14. Aufl. VEB Verlag Enzyklopädie, Leipzig
- WRD 89 Wörterbuch Russisch-Deutsch. Leyn K (Hrsg.) (1989) 10. Aufl. Russkij Jazik, Moskau
Русско-Немецкий Словарь. Под редакцией К Лейна (1989) 10-е издание, Русский Язык, Москва

Anmerkung

Bei der Übertragung der kyrillischen in lateinische Buchstaben wurde auf eine wissenschaftliche Umschrift zugunsten der englischen Lautumschrift verzichtet. Diese hat sich, wohl vor allem auf Grund der Verbreitung durch das Internet, in den letzten Jahren gegen die anderen Systeme durchgesetzt.

Wörter und geographische Bezeichnungen sowie Namen, deren übliche Umschrift hiervon abweicht, wurden nicht angeglichen.

ANHANG

Tab 15 Verteilung der Fälle sowie kindliche Bevölkerung nach Jahr, Geschlecht und Kontaminationsniveau des Gebiets

Jahr	Geschlecht	belastete Gebiete		unbelastete Gebiete	
		Fälle	Kinder	Fälle	Kinder
82	f	11	383.052	25	761.360
	m	20	399.583	34	794.337
83	f	19	385.343	21	769.397
	m	23	401.688	36	801.991
84	f	19	387.190	29	780.088
	m	21	403.535	28	811.667
85	f	14	389.323	31	787.238
	m	9	405.092	39	819.308
86	f	13	378.280	38	796.849
	m	24	393.689	37	829.472
87	f	16	378.318	29	803.757
	m	29	392.432	53	834.563
88	f	10	379.578	32	810.633
	m	10	393.922	35	841.135
89	f	15	381.815	33	818.422
	m	15	396.216	46	851.091
90	f	17	373.979	27	824.743
	m	26	389.169	39	857.890
91	f	13	365.683	34	825.628
	m	15	380.100	30	859.741
92	f	12	359.272	39	827.150
	m	23	373.511	35	863.203
93	f	11	353.612	22	819.048
	m	6	371.119	37	853.526
94	f	18	348.866	25	809.618
	m	25	364.401	27	832.156
95	f	17	339.940	26	788.085
	m	14	355.465	33	812.079
96	f	9	331.481	30	765.586
	m	14	346.632	37	790.610
97	f	11	321.640	19	740.000
	m	17	336.608	38	765.831
98	f	8	313.886	21	717.477
	m	5	327.871	25	744.280
	Summe	529	12.602.291	1.090	27.407.959