

# Ursachen von Leukämien im Kindesalter – Ergebnisse und Konsequenzen aus BfS-Pilotprojekten

## Causes of Childhood Leukemia – Results of the BfS pilot studies

*Sabine Hornhardt, Gunde Ziegelberger*

### **Abstract**

Cancer can develop spontaneously, but also by genetic predisposition, life style and environmental factors. For many tumor types environmental risk factors are well known. However, the knowledge of risk factors for childhood leukemia is unsatisfactory and without much progress. Leukemia is the most common cancer among children and youth under age 18 (approximately 31 %). Over the past years, the Federal Office for Radiation Protection (BfS) supported the research for causes of childhood leukemia. The aim is to get a better understanding on the complex and various causes of childhood leukemia with the final goal of clarifying if the consistently observed relation of low dose ionizing or non-ionizing radiation and childhood leukemia is causal or not. Therefore, the BfS has organized workshops with international experts to develop an interdisciplinary research agenda on this topic. Based on this agenda, five pilot projects were conducted.

### **Zusammenfassung**

Krebs kann spontan entstehen, kann aber auch durch genetische Prädisposition, Lebensstil und umweltbedingte Einflüsse ausgelöst werden. Für viele Tumorarten sind umweltbedingte Risikofaktoren seit langem bekannt. Demgegenüber ist der Kenntnisstand zu den umweltbedingten Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter unbefriedigend und durch geringe Fortschritte gekennzeichnet. Leukämie ist die häufigste Krebsart bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (ca. 31 %). Vor diesem Hintergrund hat das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) vor einigen Jahren begonnen, sich für die Intensivierung der Ursachenforschung von Leukämien im Kindesalter einzusetzen. Letztendlich ist das Ziel zu klären, ob die in epidemiologischen Studien beobachteten statistischen Zusammenhänge von Leukämien im Kindesalter sowohl mit schwacher ionisierender als auch mit schwacher nichtionisierender Strahlung ursächlicher Natur sind oder nicht. Dazu hat das BfS mehrere Workshops mit internationalen Experten organisiert, um ein geeignetes Forschungsprogramm zu erstellen. Basierend auf den Ergebnissen der Fachgespräche wurden fünf Pilotprojekte durchgeführt.

## **Leukämierisiko im Kindesalter – Ergebnisse zur ionisierenden Strahlung**

Ionisierende Strahlung gilt seit langem als der einzige bestätigte Risikofaktor für Leukämie bei Erwachsenen wie auch bei Kindern. Ob auch relativ schwache ionisierende Strahlung, wie zum Beispiel das Edelgas Radon oder die natürliche Hintergrundstrahlung zu einem erhöhten Risiko für Leukämie bei Kindern führen kann, ist Gegenstand zahlreicher Forschungsaktivitäten. Ebenso stellt sich die Frage, ob sich das Risiko für Leukämie bei Kindern auch aufgrund von medizinischen Bildgebungsverfahren wie Computertomographie(CT)-Untersuchungen erhöht.

Ergebnisse aus epidemiologischen Studien zur Leukämie bei Kindern rund um Kernkraftwerke sind nach dem heutigen Kenntnisstand nicht erklärbar. In der deutschen sogenannten KiKK-Studie (KiKK: „Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken“) zeigte sich, dass für 0- bis 4-jährige Kinder innerhalb eines 5-km-Radius um die Kernkraftwerke ein etwa um den Faktor 2 erhöhtes Risiko besteht, an Leukämie zu erkranken (Kaatsch et al. 2008). Eine vergleichbare Studie in Frankreich (Sermage-Faure et al. 2012) brachte ähnliche Ergebnisse, während eine Schweizer Studie (Spycher et al. 2011) keine statistisch belastbaren Ergebnisse

zeigte. In der Umgebung von Kernkraftwerken ist die Strahlenexposition nur geringfügig erhöht und um mehrere Größenordnungen (mindestens Faktor 1000) zu niedrig, um die beobachtete Zunahme der Erkrankungsrate erklären zu können (SSK 2008).

## Leukämierisiko im Kindesalter – Ergebnisse zu nichtionisierender Strahlung

Kinder, die mit niederfrequenten Magnetfeldern oberhalb von etwa 0,3 bis 0,4 Mikrotesla ( $\mu\text{T}$ ), wie sie etwa in der Nähe von Hochspannungsleitungen vorkommen, exponiert waren, zeigen in epidemiologischen Studien ein etwa zweifach erhöhtes Risiko, an Leukämie zu erkranken im Vergleich zu Kindern, die unter 0,1  $\mu\text{T}$  exponiert waren (Ahlbom et al. 2000; Greenland et al. 2000). Diese Exposition liegt deutlich unterhalb des derzeit gültigen Grenzwerts von 100  $\mu\text{T}$ . Aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse der epidemiologischen Studien wurden niederfrequente Magnetfelder von der International Agency for Research on Cancer (IARC) bereits im Jahr 2002 als „möglicherweise karzinogen (Gruppe 2B)“ eingestuft. Die daraufhin intensiviertere Forschung lieferte bis dato keine Hinweise zu möglichen Wirkmechanismen, allerdings konnten die neueren epidemiologischen Studien die gepoolten Analysen aus dem Jahr 2000 tendenziell bestätigen (Kheifets et al. 2010).

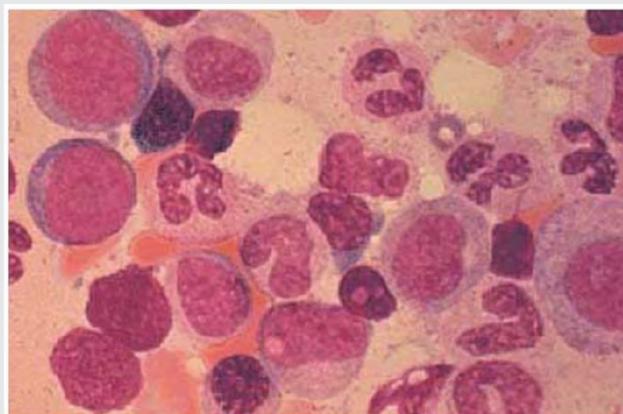
Der Nachweis, ob es sich bei dem statistischen Zusammenhang auch um einen kausalen (ursächlichen) Zusammenhang handelt, gestaltet sich un-

ter anderem deshalb so schwierig, weil die Zahl der über 0,3  $\mu\text{T}$ -exponierten Kinder insgesamt sehr klein ist und damit die Aussagekraft von epidemiologischen Studiendesigns an ihre Grenzen stößt. Auf Basis der Expositionsverteilung in der Bevölkerung und der Annahme, dass das in epidemiologischen Studien abgeschätzte Risiko kausal wäre, wird geschätzt, dass in 27 EU-Ländern zusammen circa 1,5 bis 2 Prozent aller Leukämiefälle pro Jahr möglicherweise auf niederfrequente Feldexposition zurückzuführen sind (Grellier et al. 2014).

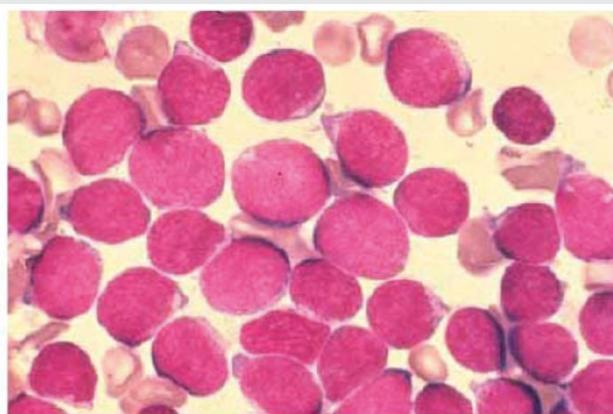
## Aktivitäten des BfS

Die wissenschaftlichen Ergebnisse zu schwacher ionisierender wie nichtionisierender Strahlung nahm das BfS zum Anlass, sich intensiv um die Erforschung der Ursachen für Leukämien im Kindesalter zu bemühen. Um neue Wege zur Klärung der komplexen Ursachen zu finden, wurde seit 2008 eine Reihe von internationalen Workshops durchgeführt, bei denen unter anderem eine interdisziplinäre Forschungsagenda (Ziegelberger et al. 2011) erarbeitet und fortgeschrieben wurde (Laurier et al. 2014). In den Expertengesprächen zeigte sich, dass zum Verständnis der Krankheitsentwicklung der Forschungsschwerpunkt nicht allein auf die Strahlung gelegt werden kann, sondern ein multidisziplinärer Ansatz und die Berücksichtigung weiterer Faktoren (u. a. Umwelt, genetische Prädisposition) notwendig sind. Ende 2016 wird ein weiterer internationaler Workshop stattfinden ([www.leukemia-workshop.de](http://www.leukemia-workshop.de)).

Abbildung 1: Leukämiezellen im Vergleich zu normalem Knochenmark. Quelle: BfS.



Normales Knochenmark



Akute lymphoblastische Leukämie  
L1-Morphologie

## Krankheitsentwicklung und Mechanismen – eine Bestandsaufnahme

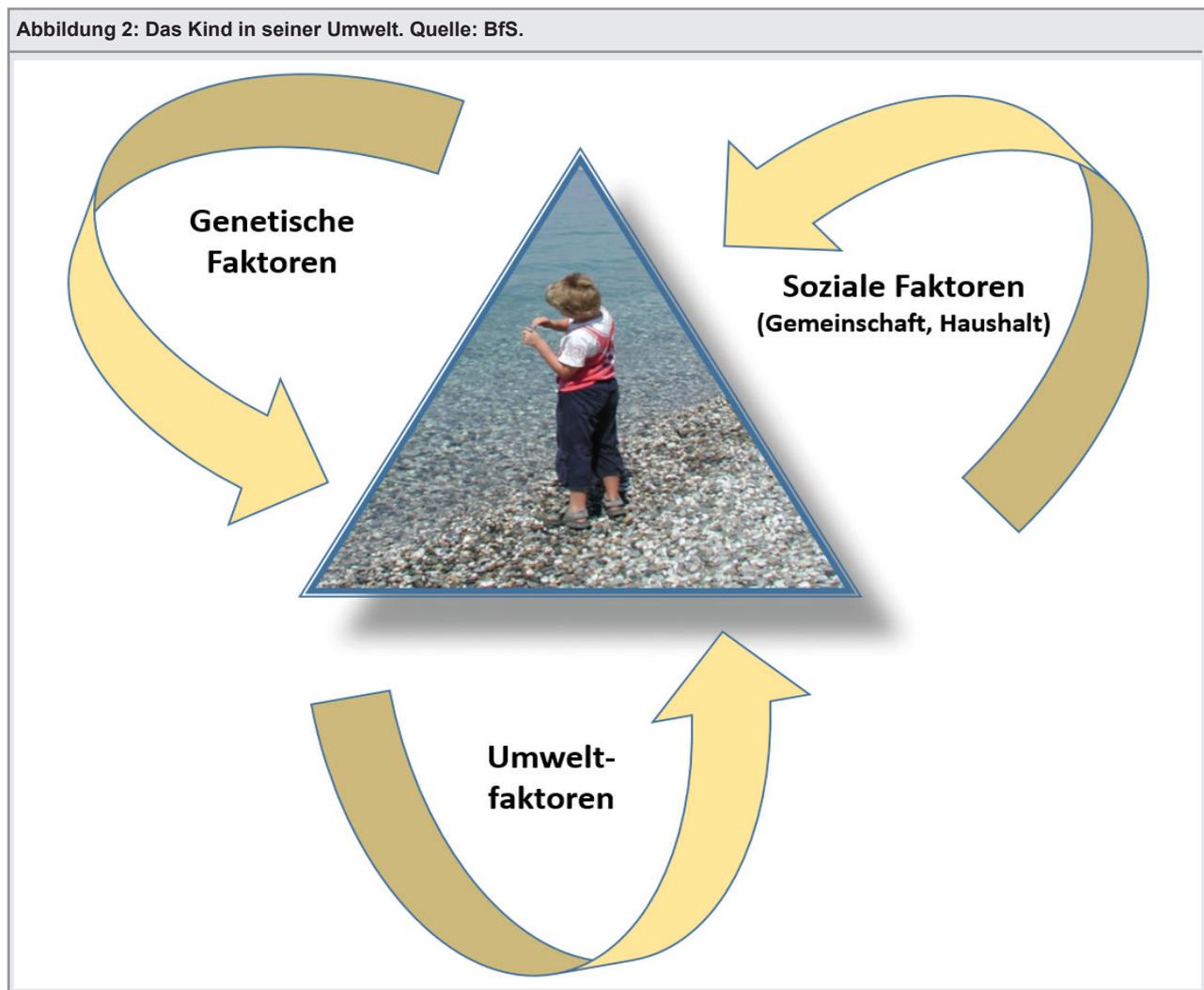
Leukämie bei Kindern tritt in verschiedenen Formen/Subtypen auf. Die häufigste Leukämieform ist die akute lymphatische (oder lymphoblastische) Leukämie (ALL) mit circa 80 Prozent und der größten Häufigkeit im Alter von zwei bis fünf Jahren (**Abbildung 1**).

Insgesamt nimmt dieser Leukämietyp bei Kindern in den industrialisierten Ländern geringfügig, aber stetig zu, was auf einen Einfluss des Lebensstils auf die Krankheitsentwicklung hindeutet.

Bei Kindern kann davon ausgegangen werden, dass nur wenige Ereignisse zur Krankheitsentwicklung ausreichen. Einige Veränderungen, wie Translokationen, spezifische Mutationen und Genvarianten,

wurden bereits identifiziert. Alle bisherigen Daten weisen darauf hin, dass die Entwicklung der Leukämiezellen bei Kindern in mindestens zwei Schritten verläuft: Ein initialer Vorgang wie eine Mutation oder spezifische Translokation, der bereits im Mutterleib erfolgen kann, und der eine normale Vorläufer- oder Stammzelle des blutbildenden Systems zu einem „prä-leukämischen Klon“ verändert. Weitere Ereignisse, die zur Krankheitsentwicklung führen, kommen in den Jahren nach der Geburt hinzu. Möglicherweise reicht nur ein weiteres Ereignis aus, um die Leukämie auszulösen. Diese sekundären Mutationen können spontan entstehen oder durch Umwelteinflüsse hervorgerufen werden (**Abbildung 2**). Deshalb kann das Alter bei Ausbruch einer Leukämie erheblich variieren.

Bereits seit vielen Jahren wird vermutet, dass das Immunsystem bei der Leukämieentwicklung eine Rolle spielt. Bis jetzt ist aber nicht klar, ob Infek-



tionen einen Schutz liefern, indem das Immunsystem „trainiert“ wird (Greaves 1988) oder ob häufige Infektionen bereits auf ein geschwächtes Immunsystem hinweisen, das den prä-leukämischen Klon nicht eliminieren oder unter Kontrolle halten kann (Roman et al. 2007).

## Die BfS-Pilotprojekte

Auf Basis der oben genannten Forschungsagenda hat das BfS einige Themenschwerpunkte aufgegriffen und im Rahmen des Umweltforschungsplans des Umweltministeriums (UFOPLAN) entsprechende Pilotprojekte initiiert.

Eine wesentliche Frage zum Verständnis der Leukämieentstehung ist, wie häufig der prä-leukämische Klon, der anscheinend schon im Mutterleib entsteht, bei Neugeborenen vorkommt. Aus bevölkerungsbasierten Studien wurden zwei Hypothesen zur Häufigkeit des prä-leukämischen Klons abgeleitet: In einer wegweisenden Studie von Mori et al. wurde gezeigt, dass prä-leukämische Klone in neonatalen Blutproben von Kindern relativ häufig vorhanden waren, aber etwa 99 Prozent dieser Kinder nie an einer ALL erkrankten (Mori et al. 2002). Dies würde bedeuten, dass Translokationen tragende Klone natürlicherweise ausgelöscht werden, beziehungsweise erst durch weitere Faktoren zur Entwicklung von Leukämie führen oder eben unauffällig bleiben.

Eine andere Arbeitsgruppe (Lausten-Thomsen et al. 2011) konnte die Daten von Mori et al. nicht bestätigen. Die Daten zeigen eine circa um Faktor 100 geringere Häufigkeit des prä-leukämischen Klons. Die Autoren kommen, anders als Mori et al., zu dem Schluss, dass sich aus jedem prä-leukämischen Klon eine Leukämie entwickelt. Damit würde sich die Häufigkeit des prä-leukämischen Klons mit der Erkrankungsrate decken.

Welche Hypothese trifft nun zu? Gibt es weltweit Unterschiede? Welche Rolle spielt dabei das Immunsystem, und kann man krankheitsauslösende Faktoren erkennen? Diese Fragen sind zunächst zu klären, um die Krankheitsentwicklung besser zu verstehen. Anschließend könnten Ansatzpunkte für mögliche Screening- und Präventionsmaßnahmen (zum Beispiel Stärkung des Immunsystems zur Eliminierung/Ruhigstellung von präleukämischen Klonen, Umwelteinflüsse) abgeleitet werden. Im

Folgenden wird auf einige der durchgeführten Pilotstudien näher eingegangen:

### ***Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer nationalen Geburtskohorte (Ernst et al. 2015)***

Hier sollte geklärt werden, ob es möglich ist, eine nationale Geburtskohorte aufzustellen. Wenn das der Fall ist, könnte die Geburtskohorte dazu dienen, möglichst viele Daten und Bioproben (beispielsweise Blut) unter standardisierten Bedingungen zu sammeln. Diese Proben stehen dann für weitere Untersuchungen zur Verfügung

Ergebnis: Die grundsätzliche Machbarkeit des Aufbaus einer nationalen Geburtskohorte (beispielsweise als Ergänzung zur geplanten nationalen Kohorte) konnte gezeigt werden, bezogen auf Datenschutz, positives Votum der Ethikkommission sowie Teilnahmebereitschaft der Eltern. Vergleichbarkeit und Kooperationsmöglichkeiten zu anderen, bereits existierenden Geburtskohorten (siehe International Childhood Cancer Cohort Consortium - I4C; <https://communities.nci.nih.gov/i4c/default.aspx>) sind dabei zu gewährleisten. Der hohe finanzielle und zeitliche Aufwand ist gerechtfertigt, wenn mit einer derartigen prospektiven Kohorte eine Vielzahl von Krankheiten und möglichen Wirkungen von sich stets verändernden Lebensstilfaktoren untersucht wird.

### ***Entwicklung einer DNA-basierten Methode zum Nachweis von Translokationen (Borkhardt et al. 2016)***

Für eine bevölkerungsbasierte Studie mit einer hohen Probenzahl wird ein nicht zu aufwendiger, standardisierter Test zur Bestimmung der Translokationen in Blutproben benötigt. Bisher wurden derartige Untersuchungen meist an aus Blutproben isolierter RNA durchgeführt. Untersuchungen an RNA sind jedoch problematisch, weil die Moleküle zum Beispiel bei Transport und Lagerung weniger stabil als DNA sind. Hier sollte ein Verfahren an isolierter DNA aus Blut entwickelt werden, um zuverlässigere Ergebnisse zu erhalten.

Ergebnis: Es wurde eine neue Methode („GIPFEL“ - Genomic Inverse PCR for Exploration of Ligated Breakpoints; Fueller et al. 2014) entwickelt, bei der die häufigsten leukämie-spezifischen Translokationen gefunden werden, ohne dass es nötig ist, die genaue Bruchstelle im Chromosom zu kennen. Die ersten Ergebnisse zeigen eine Schwankungsbreite

bezüglich der Empfindlichkeit des Tests (je nach Translokationstyp und Komplexität der Bruchstellen wurden zwischen 24 und 83 % der präleukämischen Zellen erkannt), aber keine falsch positiven Ergebnisse. Dadurch wird zumindest eine Überschätzung der Zellen mit spezifischer Translokation verhindert (Kusk et al. 2014). Die Sensitivität und damit die „Brauchbarkeit“ des Tests für ein Screening wird derzeit in einem vom BfS mitfinanzierten Projekt an einer Kohorte mit Nabelschnurblutproben getestet.

### **Aufbau eines globalen pädiatrisch-onkologischen Netzwerkes mit Schwerpunkt „Akute Leukämien“ (IARC 2016)**

Während in entwickelten Ländern die Häufigkeit von Leukämie bei Kindern gut beschrieben ist, ist für weniger entwickelte Länder unklar, auf welchen Grundlagen die beobachtete niedrigere Erkrankungsrate beruht. Wenn die Inzidenzraten in Entwicklungsländern tatsächlich generell niedriger sind, würde dies für einen Einfluss von westlichen Lebensstilfaktoren auf das Erkrankungsrisiko sprechen. Wenn die Inzidenzraten sich jedoch als ähnlich erweisen, würde dies eher dafür sprechen, dass die Hämatopoese (die Blutbildung) ein sehr stabiler, vom Immunsystem gut überwachter Prozess ist, der von Umwelteinflüssen (inklusive ionisierender und nichtionisierender Strahlung) wenig beeinflusst wird. Ziel der Studie war der Aufbau eines weltweiten Netzwerkes und der Versuch, Informationen zur Inzidenz und zur Altersverteilung der Neuerkrankungen in verschiedenen Ländern aus unterschiedlichen Kulturkreisen zu erhalten.

Ergebnis: Das neu aufgebaute internationale Netzwerk GALnet: The Global Acute Leukaemia network besteht aus Teilnehmern aus 18 Ländern, davon etwa zwei Drittel aus sogenannten Entwicklungsländern, die das Netzwerk als große Chance bezüglich verbesserter Therapiemöglichkeiten, neuer Kooperationen und neuer Wege zur Klärung von vermuteten Risikofaktoren sehen. Es wurde klar, dass es in einigen Ländern zum Teil zu erheblichen Unterdiagnosen und Untererfassung von Leukämien im Kindesalter kommt und das Ausmaß der Unterschätzung schwer abzuschätzen ist.

### **Pilotstudie: „Deep Sequencing“ von 10 ALL-Fällen (Stanulla et al. 2015)**

Eine Empfehlung auf den Experten-Workshops war, ein Pilotprojekt zum „deep sequencing“ von Leukämiefällen zu starten. Diese Technologie umfasst einen „tiefen“ Einblick in verschiedene Ebenen des

Erbguts (Genom, Exom, Transcriptom und Epigenom) und kann neue Erkenntnisse zum molekulargenetischen Hintergrund der Leukämie bei Kindern liefern.

Ergebnis: In der Pilotstudie wurden Blutproben von fünf ALL-Patienten mit der seltenen Translokation t(17;19) und schlechter Prognose umfassend sequenziert. Zum Vergleich dazu wurden Blutproben von fünf ALL-Patienten mit der häufigeren Translokation t(1;19), aber deutlich besserer Prognose analysiert. Trotz des unterschiedlichen Krankheitsverlaufs ist bei beiden Leukämietypen dasselbe Gen auf Chromosom 19 betroffen. Es zeigten sich auf mehreren Ebenen der Sequenzierung deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, beziehungsweise Ähnlichkeiten innerhalb einer Gruppe. Bei der t(17;19) ALL-Form waren zusätzlich zu den zwei fehlerhaft zusammengelagerten Genen noch andere DNA-Bereiche regelmäßig verändert, die die Entwicklung ganz bestimmter Abwehrzellen des Blutes, sogenannter B-Lymphozyten, steuern und so zusammenwirken, dass sie vorteilhaft für die Krebszelle sind. Daten aus dieser Pilotstudie flossen in eine größere Publikation mit weiteren klinischen Ergebnissen ein (Fischer et al. 2015). Insgesamt lassen diese Ergebnisse erkennen, dass neue Technologien detaillierte Einblicke in das Zusammenspiel molekularer Veränderungen bei der ALL im Kindesalter erlauben und damit eine Grundlage für die Entwicklung neuer, stärker individuell ausgerichteter Therapieansätze schaffen. Dies ist vor allem für Subtypen mit bisher schlechter Prognose ein anzustrebender Weg. Die Tatsache, dass sich die beiden Leukämieformen molekulargenetisch so deutlich unterscheiden, lässt es sinnvoll erscheinen, auch Subgruppen bezüglich umweltbedingter Risikofaktoren zu vergleichen. Der finanzielle und zeitliche Aufwand des „next-generation-sequencing“ wird aufgrund fortschreitender technischer Entwicklung immer überschaubarer und so zu einem nicht nur erfolgversprechenden, sondern auch gangbaren Weg.

### **Übersicht über vorhandene Tiermodelle, die für die Leukämieforschung angewandt werden könnten (Borkhardt et al. 2015)**

Zum Verständnis der Leukämieentwicklung spielen die genetischen Voraussetzungen (Prädisposition, genetische Veränderungen), die Bildung der Blutzellen und weitere Faktoren wie die Umwelt eine wesentliche Rolle. Um diese Zusammenhänge und Mechanismen untersuchen zu können, eignet

sich zunächst ein Tiermodell. In einem geeigneten Modell könnten dann die Auswirkungen einer Exposition und im Idealfall das Zusammenwirken von verschiedenen Faktoren und Genen/Genveränderungen untersucht werden. Ziel war es, eine Übersicht über vorhandene Tiermodelle für die Leukämieforschung zu erhalten beziehungsweise auch darzustellen, welche Randbedingungen ein geeignetes Modell erfüllen muss (Hauer et al. 2014). Damit sich ein Modell in mehreren Laboren durchsetzen kann, muss es relativ stabil sein und, wenn möglich, den ganzen Krankheitsverlauf (Initialschaden, Progression, Therapie, Rezidiv) nachbilden können. Aus der Übersicht ergibt sich das Ergebnis, dass letztendlich nur genetisch veränderte Mäuse „Genetically engineered mouse models (GEMMs)“ für Studien in Betracht kommen, wobei alle bis zum Abschluss der Studie bekannten ALL-GEMMs nur sehr eingeschränkt brauchbar sind.

Inzwischen wurde als Konsequenz aus der Pilotstudie im Rahmen des EU-FP7-Projekts „Arimmora“ (Advanced Research on Interaction Mechanisms of electroMagnetic exposures with Organisms for Risk Assessment; arimmora-fp7.eu) ein Mausmodell generiert (Sca1-TEL-AML1), das der Humanpathologie bezüglich präleukämischer Phase, Latenz und Phänotyp sehr nahe kommt. Im Rahmen des „Arimmora“-Projekts wurde dieses Mausmodell mit niederfrequenten Magnetfeldern (bei 100 µT) exponiert. Tatsächlich entwickelte eine von 32 exponierten Mäusen Leukämie, während bei etwa 80 Kontrollmäusen unter gleichen Bedingungen ohne Exposition kein Leukämiefall auftrat (Schüz et al. 2016). Zunächst müssen die vorliegenden Ergebnisse in einer Studie mit höherer Tierzahl wiederholt werden, um die Ergebnisse besser statistisch abzusichern. Hinweise auf einen möglichen Effekt niederfrequenter Magnetfelder auf Immunzellen wurden bereits mit einem klassischen Mausmodell gefunden (Lewin et al. 2013).

Das neu generierte Mausmodell (Sca1-TEL-AML1) kann ab sofort eingesetzt werden, um systematisch zu überprüfen, durch welche weiteren Einflussfaktoren eine präleukämische Maus letztendlich Leukämie entwickelt. Die Entwicklung weiterer geeigneter Mausmodelle auch für andere genetische Prädispositionen, das heißt mit anderen leukämiespezifischen Translokationen, ist wünschenswert.

## Ausblick

Das BfS wird den Stand der Forschung weiterhin verfolgen und dazu im November 2016 einen weiteren Workshop ([www.leukemia-workshop.de](http://www.leukemia-workshop.de)) organisieren. Es gibt zudem Bestrebungen, weitere Forschungsprojekte zu initiieren.

## Literatur

Ahlbom A, Day N, Feychting M et al. (2000): A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 83(5): 692–698.

Borkhardt A, Sanchez-Garcia I, Cobaleda C et al. (2015): Übersicht über vorhandene Tiermodelle, die für die Leukämieforschung angewandt werden könnten - Vorhaben 3612S70029. Im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2015012912274> (Zugriff am: 05.09.2016).

Borkhardt A, Slany R (2016): Nachweis von chromosomalen Translokationen durch genomische PCR zur Identifizierung prä-leukämischer Zellen bei Kindern - Pilotstudie zur Entwicklung und Validierung geeigneter Sonden - Vorhaben 3612S70019. Im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz 102/15. Salzgitter. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2016082614074> (Zugriff am: 05.09.2016).

Ernst S A, Günther K, Frambach T et al. (2015): Prenatal recruitment of participants for a birth cohort study including cord blood collection: results of a feasibility study in Bremen, Germany. *GMS Ger Med Sci*. DOI: 10.3205/000208.

Fischer U, Forster M, Rinaldi A et al. (2015): Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nature Genetics*. DOI: 10.1038/ng.3362.

Fueller E, Schaefer D, Fischer U et al. (2014): Genomic Inverse PCR for Exploration of Ligated Breakpoints (GIPFEL), a New Method to Detect Translocations in Leukemia. *PLoS ONE* 9(8): e104419. DOI: 10.1371/journal.pone.0104419.

Greaves MF (1988): Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2: 120–125.

Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT et al. (2000): A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. *Epidemiology* 11(6): 624–634.

Grellier J, Ravazzani P, Cardis E (2014): Potential health impacts of residential exposures to extremely low frequency magnetic fields in Europe. *Environment International* 62: 55–63.

Hauer J, Borkhardt A, Sanchez-Garcia I et al. (2014): Genetically Engineered Mouse Models of Human B-Cell Precursor Leukemias. *Cell Cycle* 13(18): 2836–2846. DOI: 10.4161/15384101.2014.949137.

IARC-International Agency for Research on Cancer (2016): GALnet: The Global Acute Leukemia network. <http://galnet.iarc.fr> (Zugriff am: 05.09.2016).

Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R et al. (2008): Leukemia in young children living in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980–2003. *Eur J Cancer* 44: 275–84.

Kheifets L1, Ahlbom A, Crespi CM et al. (2010): Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 103(7): 1128–35. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605838.

Kusk MS, Lausten-Thomsen U, Andersen MK et al. (2014): False positivity of ETV6/RUNX1 detected by FISH in healthy newborns and adults. *Pediatr Blood Cancer* 61(9): 1704–1706. DOI: 10.1002/pbc.25050.

Laurier D, Grosche B, Auvinen A et al (2014): Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research. *J Radiol Prot* 34: R53–R68.

Lausten-Thomsen U, Madsen HO, Vestergaard TR et al. (2011): Prevalence of t(12;21) [ETV6-RUNX1]-positive cells in healthy neonates. *Blood* 117(1): 186–189. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282764. Epub 2010 Aug 16.

Lewin G, Tillmann T, Ernst H et al. (2013): Einfluss niederfrequenter elektromagnetischer Felder auf das sich entwickelnde blutbildende System, das Immunsystem und das ZNS in vivo - Vorhaben 3608S30006: Band 1 Hauptbericht. Im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz 81/13-Bd 1. Salzgitter. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2013081310990> (Zugriff am: 05.09.2016).

Mori H, Colman SM, Xiao Z et al. (2002): Chromosome translocations and covert leukemic clones generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 11;99(12): 8242–8247. Epub 2002 Jun 4.

Roman E, Simpson J, Ansell P et al. (2007): Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Am J Epidemiol* 165: 496–504.

Schüz J, Dasenbrock C, Ravazzani P et al. (2016): Extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukemia: A risk assessment by the ARIMMO-RA consortium. *Bioelectromagnetics*. DOI: 10.1002/bem.21963. [Epub ahead of print]

Sermage-Faure C1, Laurier D, Goujon-Bellec S et al. (2012): Childhood leukemia around French nuclear power plants - The Geocap study, 2002–2007 *Int J Cancer* 131(5): E769–80. DOI: 10.1002/ijc.27425. Epub 2012 Feb 28.

Spycher BD, Feller M, Zwahlen M et al. (2011): Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol* 40(5): 1247–1260. DOI: 10.1093/ije/dyr115. Epub 2011 Jul 12.

Stanulla M, Borkhardt A, Eckert C et al. (2015): Untersuchungen zum Zusammenwirken umweltbedingter Risikofaktoren mit genetischen und weiteren endogenen Faktoren bei der Entstehung von Leukämie im Kindesalter Teilvorhaben 1; Pilotstudie: Sequenzierung und bioinformatische Auswertung - Vorhaben 3611S70014. Im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz 103/15. Salzgitter. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2015012912280> (Zugriff am: 05.09.2016).

Strahlenschutz Kommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (Hersg) 2008: Heft 57: Bewertung der epidemiologischen Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie). [http://www.ssk.de/SharedDocs/Publikationen/BerichtederSSK/Heft\\_57.html?nn=2505268](http://www.ssk.de/SharedDocs/Publikationen/BerichtederSSK/Heft_57.html?nn=2505268) (Zugriff am: 05.09.2016).

Ziegelberger G, Baum C, Borkhardt A et al. (2011): Research recommendations toward a better understanding of the causes of childhood leukemia. *Blood Cancer Journal* 1: DOI: 10.1038/bcj.2010.1.

## Kontakt

Dr. Sabine Hornhardt  
Bundesamt für Strahlenschutz  
Ingolstädter Landstr. 1  
85764 Oberschleißheim  
E-Mail: shornhardt[at]bfs.de

[BfS]