

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Poliklinik für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ludger Figgener

# **Meningeome nach dentalem Röntgen**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Berghoff, Lukas

aus Arnsberg

2015

Gedruckt mit Genehmigung der  
medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. D. Dirksen

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. U. Haverkamp

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2015

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Poliklinik für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ludger Figgner  
Referent: Priv.-Doz. Dr. D. Dirksen  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. U. Haverkamp

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Meningeome nach dentalem Röntgen**

**Lukas Berghoff**

Ziel dieser Dissertationsschrift ist die Zusammenstellung und Bewertung der aktuellen Evidenz bezüglich des möglichen Risikos der Meningeom-Entstehung nach zahnärztlichem Röntgen. Dazu werden die Ergebnisse von sieben Studien, die diesen Zusammenhang untersuchten, vorgestellt und analysiert. Bewertet werden dabei jeweils Studiendesign und -durchführung, die statistische Verlässlichkeit der Ergebnisse, sowie die Interpretation derselben seitens der Autoren. Es wird sich zeigen, dass die Studienergebnisse grundsätzlich umso weniger verlässlich sind, je größer der von ihnen suggerierte Effekt ist. Grund für die geringe Verlässlichkeit ist die Fehleranfälligkeit von auf geringen relativen Häufigkeiten basierenden Ergebnissen. Gleichzeitig sind die im Rahmen der jeweiligen Studie gesammelten Expositionsdaten aufgrund der Art der Datenerhebung mit sehr großen Unsicherheiten behaftet. Die vermutlich großen Auswirkungen dieser Fehler auf den Wert des ermittelten Effektschätzers werden jedoch in den hier untersuchten Studien nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt. Letztlich konnte bis heute kein eindeutiger und stichhaltiger Beweis für einen positiven Zusammenhang zwischen zahnärztlichem Röntgen und der Entstehung von Meningeomen erbracht werden. Darüber hinaus scheint es auch für die nähere Zukunft wenig wahrscheinlich, dass der, wenn überhaupt, nur sehr geringe Effekt niedrigster Strahlendosen statistisch verlässlich quantifiziert werden kann. Dennoch ist und bleibt der verantwortungsvolle und fachkundige Umgang mit ionisierender Strahlung in der zahnmedizinischen Diagnostik von großer Wichtigkeit. Es sollte aber vermieden werden, die Bevölkerung unnötiger Weise zu beunruhigen, indem besonders sensationsträchtige Studienergebnisse als wissenschaftliche Tatsache dargestellt werden, obwohl sie einer genaueren Prüfung kaum standhalten.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2015



**ERKLÄRUNG**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**Meningeome nach dentalem Röntgen**

---

---

---

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

**Poliklinik für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien**

---

**des Universitätsklinikums Münster**

---

---

unter der Anleitung von:

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Dirksen**

---

- 1. selbständig angefertigt,
- 2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
- 3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
- 4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

**Lukas Berghoff**  
\_\_\_\_\_  
Name/ Unterschrift

# Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG .....	8
1.1	MOTIVATION UND ZIELSETZUNG .....	8
1.2	HIRNTUMOREN .....	10
1.3	IONISIERENDE STRAHLUNG .....	11
1.3.1	Strahlungsarten in der Medizin .....	12
1.3.2	Strahlenwirkung .....	12
1.3.3	Risikoabschätzung .....	13
1.4	DOSISGRÖßEN .....	17
1.4.1	Energiedosis D .....	18
1.4.2	Dosisgrößen im Strahlenschutz .....	18
1.5	STRAHLENEXPOSITION DER BEVÖLKERUNG .....	20
1.5.1	Natürliche Hintergrundstrahlung .....	20
1.5.2	Zivilisatorische Strahlung .....	21
1.5.3	Mittlere effektive Dosis pro Kopf und Jahr .....	24
1.6	DENTALES RÖNTGEN .....	24
1.6.1	Strahlenexposition bei verschiedenen dentalen Röntgenuntersuchungen .....	25
1.7	EPIDEMIOLOGIE UND STATISTIK .....	27
1.7.1	Studiendesign .....	27
1.7.2	Stichprobenumfang .....	27
1.7.3	Datenerhebung .....	28
1.7.4	Relatives Risiko und Odds Ratio .....	30
1.7.5	Logistische Regression .....	33
1.7.6	Statistische Signifikanz .....	34
1.7.7	Fehler und Fehlerfortpflanzung .....	35
1.7.8	Reliabilität und Validität .....	36
1.7.9	Epidemiologische Studien in der wissenschaftlichen Diskussion .....	37
1.8	METAANALYSE .....	38
2	MATERIAL UND METHODE .....	39
2.1	LITERATURERECHERCHE .....	39
2.2	LITERATURAUSWAHL .....	40

2.3	METHODIK DER EVALUATION .....	41
2.3.1	Vergleich der Studienergebnisse.....	42
2.3.2	Darstellung der Reliabilität der Effektschätzer.....	43
3	ERGEBNISSE.....	46
3.1	IN DIE ARBEIT EINGESCHLOSSENE STUDIEN .....	46
3.1.1	“Case-Control Study of Intracranial Meningiomas in Women in Los Angeles County, California” (Preston-Martin et al., 1980).....	47
3.1.2	“Risk Factors for Meningiomas in Men in Los Angeles County” (Preston-Martin et al., 1983) .....	49
3.1.3	“Risk Factors for Gliomas and Meningiomas in Males in Los Angeles County” (Preston-Martin et al., 1989) .....	51
3.1.4	“Amalgam Fillings, Diagnostic Dental X-rays and Tumors of the Brain and Meninges” (Ryan et al., 1992).....	53
3.1.5	“Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumours of the central nervous system” (Rodvall et al., 1998).....	55
3.1.6	“Dental X-Rays and the Risk of Intracranial Meningioma” (Longstreth et al., 2004) 57	
3.1.7	“Dental X-Rays and Risk of Meningioma” (Claus et al., 2012).....	59
3.2	STUDIENERGEBNISSE IM VERGLEICH .....	63
3.2.1	Risikoerhöhung in Abhängigkeit vom Alter bei Exposition .....	66
3.2.2	Risikoerhöhung durch dentales Röntgen allgemein.....	67
3.2.3	Risikoerhöhung durch Zahnstatusaufnahmen.....	68
3.2.4	Risikoerhöhung durch Panoramaschichtaufnahmen .....	69
3.2.5	Risikoerhöhung durch Bissflügelaufnahmen.....	70
3.2.6	Assoziation zwischen Frequenz dentaler Röntgenaufnahmen und Tumorlokalisierung.....	71
3.2.7	Gliomrisiko durch dentales Röntgen.....	72
3.3	VERGLEICH VON EFFEKTGRÖÖE UND VERLÄSSLICHKEIT.....	73
3.3.1	Preston-Martin et al. (1980).....	75
3.3.2	Preston-Martin (1983) .....	78
3.3.3	Preston-Martin (1989) .....	80
3.3.4	Ryan et al. (1992).....	82

3.3.5	Rodvall et al. (1998)	84
3.3.6	Longstreth et al. (2004)	86
3.3.7	Claus et al. (2012)	88
3.3.8	Effektgrößen aus sechs Studien (ohne Rodvall et al.)	90
4	DISKUSSION	94
4.1	DISKUSSION DER EINZELNEN STUDIEN	94
4.1.1	Preston-Martin et al. 1980	94
4.1.2	Preston-Martin et al. 1983	95
4.1.3	Preston-Martin et al. 1989	96
4.1.4	Ryan et al. 1992	96
4.1.5	Rodvall et al. 1998	97
4.1.6	Longstreth et al. 2004	98
4.1.7	Claus et al. 2012	99
4.2	DISKUSSION DES STUDIENDESIGNS	100
4.2.1	Datenerhebung und Recall Bias	100
4.2.2	Aussagekraft erhobener Parameter	104
4.2.3	Fehlinterpretation des Effektschätzers	105
4.2.4	Stichprobenumfang	107
4.2.5	Dosisabschätzung	108
4.2.6	Vergleich mit Exposition durch andere Strahlungsquellen	110
4.3	DISKUSSION DER VERLÄSSLICHKEIT DER EFFEKTSCHÄTZER	112
4.4	WEITERE WISSENSCHAFTLICHE EINSCHÄTZUNGEN ZUM RÖNTGENRISIKO	115
5	SCHLUSSFOLGERUNG	116
6	LITERATURVERZEICHNIS	119
7	VERÖFFENTLICHUNGEN	125
8	ANHANG	I
8.1	PARAMETER: ABBILDUNGEN 7-8	I
8.2	PARAMETER: ABBILDUNGEN 9-10	II
8.3	PARAMETER: ABBILDUNGEN 11-13	II
8.4	PARAMETER: ABBILDUNGEN 14-16	III



8.5	PARAMETER: ABBILDUNGEN 17-19 .....	IV
8.6	PARAMETER: ABBILDUNGEN 20-21 .....	IV
8.7	PARAMETER: ABBILDUNGEN 22-24 .....	V
8.8	PARAMETER: ABBILDUNGEN 25-27 .....	V

# 1 Einleitung

## 1.1 Motivation und Zielsetzung

Krebs gehört wohl zu den am meisten gefürchteten Krankheiten überhaupt. Er ist definiert als bösartige Gewebeneubildung (Neoplasie). Der Begriff „bösartig“ beschreibt dabei die Eigenschaft von Krebs, in umliegende Gewebe einzuwachsen (Infiltration), diese zu zerstören (Destruktion) und Tochtergeschwülste (Metastasen) zu bilden. Demgegenüber steht die gutartige Neubildung, welche nicht infiltrativ und destruktiv wächst, sondern umliegende Gewebe verdrängt und keine Metastasen ausbildet. Die Gesamtheit aller durch fehlregulierte Zellproliferation entstandener Neoplasien wird unabhängig von der Dignität, also der Gut- oder Bösartigkeit, unter dem Begriff Tumor zusammengefasst.

Gründe für die große Angst vor Krebs sind vermutlich insbesondere die zum Teil sehr langwierige, sowie möglicherweise nebenwirkungs- und folgenreiche Therapie, die Gefahr von Metastasen und Rezidiven und letztlich die hohe Letalität einiger Krebsarten. Aber auch gutartige Tumoren können durch indirekte Schädigung zu erheblichen Komplikationen führen. Diese Schädigungen werden beispielsweise durch Druckatrophie umliegender Gewebe, Obstruktion von Hohlorganen oder Bildung von Hormonen verursacht. Des Weiteren besteht bei einigen gutartigen Tumorarten die Gefahr der Mutation in einen bösartigen Tumor.

Entsprechend groß ist das Interesse der Bevölkerung, über mögliche Risikofaktoren für eine Tumorentstehung informiert zu werden. Eine große Rolle spielen in diesem Zusammenhang die Medien. Nicht selten werden Studienergebnisse, die die mögliche Gefährdung durch einen bestimmten Faktor belegen sollen, kritiklos verbreitet. Dem Laien reicht dabei häufig allein die Formulierung „Wissenschaftler haben nachgewiesen, dass...“ oder „Studien haben ergeben, dass...“, um die präsentierten Ergebnisse als Tatsache hinzunehmen. Besonders groß ist das mediale Echo, wenn ein Faktor als vermeintlich kanzerogen identifiziert wurde, mit welchem die meisten Menschen mehr oder weniger regelmäßig in Berührung kommen.

Dies war der Fall, als Claus et al. von einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten eines Meningeoms nach dentalen Röntgenaufnahmen berichteten (Claus et al., 2012). Diese Meldung ging vielfach durch die Presse und sorgte bei vielen Patienten für große Unsicherheit und eine erhöhte Skepsis gegenüber zahnärztlichem Röntgen.

Grundsätzlich sollte der Patient seinem Zahnarzt und dessen Methoden gegenüber natürlich nicht unkritisch sein. Beruhen die Bedenken jedoch auf wenig verlässlichen Informationen aus TV und Internet, so kann es unter Umständen zu langen und schwierigen Diskussionen zwischen Patient und Behandler kommen. Diese können nicht nur den Arbeitsablauf stören, sondern sogar zu einer unnötigen Belastung des Vertrauensverhältnisses zwischen Patient und Zahnarzt führen.

Ein weiteres bekanntes Beispiel für den weitreichenden Einfluss der Medien auf die Wahrnehmung der Bevölkerung und letztlich auch auf die zahnärztliche Therapie ist die regelrechte Hysterie um das Füllungsmaterial Amalgam. Obwohl die Forschung sich einig ist, dass das im Amalgam enthaltene Quecksilber keine gesundheitsschädlichen Konzentrationen im Körper erreicht (Rathore et al., 2012), wird Amalgam heute kaum noch verwendet. Im Bewusstsein vieler Patienten (und auch Zahnärzte) hat sich das schlechte Bild dieses Werkstoffes durch negative Presse so fest eingepägt, dass kaum jemand vom Gegenteil zu überzeugen ist. Dabei ist Amalgam aus wissenschaftlicher Sicht bedenkenlos einsetzbar (abgesehen von sehr seltenen Fällen einer echten Quecksilberallergie). Außerdem ist Amalgam nicht nur günstiger, es scheint auch haltbarer zu sein als moderne Füllungsmaterialien aus Kunststoff (Antony et al., 2008).

Tatsächlich fällt auch bei kritischer Betrachtung der von Claus et al. durchgeführten Studie bald auf, dass einige Ergebnisse und daraus abgeleitete Schlussfolgerungen einer genaueren Prüfung kaum standhalten.

In der Vergangenheit haben sich bereits einige ähnliche Studien mit dem möglichen Zusammenhang zwischen diagnostischem Röntgen und der Entstehung von Meningeomen beschäftigt. Diesen sind mindestens zwei Eigenschaften immer gemeinsam: Erstens handelt es sich um Fall-Kontroll-Studien und zweitens wurden die benötigten Daten via Interview erhoben. Des Weiteren wird häufig das Odds Ratio als Effektschätzer verwendet.

Ziel dieser Arbeit ist es nun, die Ergebnisse dieser Studien zusammenzutragen, zu vergleichen und, soweit möglich, auf ihre Validität zu prüfen. Besonderes Augenmerk soll dabei auch auf die Methodik und die verwendeten statistischen Verfahren gelegt werden. Abschließend soll beurteilt werden, inwieweit auf Grundlage der aktuellen Datenlage eine konkrete Aussage zum Maß des kanzerogenen Potenzials dentaler Radiografie überhaupt möglich ist.

Einleitend folgen zunächst nähere Informationen zu Hirntumoren und dem Meningeom im Speziellen, sowie zum Risikofaktor „ionisierende Strahlung“.

## 1.2 Hirntumoren

Das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes schätzte die Zahl der Krebsneuerkrankungen für das Jahr 2010 in Deutschland auf insgesamt 477.300 Fälle (Robert Koch Institut, 2013). Dabei liegt die standardisierte Erkrankungsrate für Männer bei 455,0 Krebsfällen pro 100.000 und für Frauen bei 349,1 pro 100.000. Tumoren des zentralen Nervensystems machen etwa 1,5% der Krebsneuerkrankungen aus (vgl. Abbildung 1). Das entspricht ca. 7 Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr.

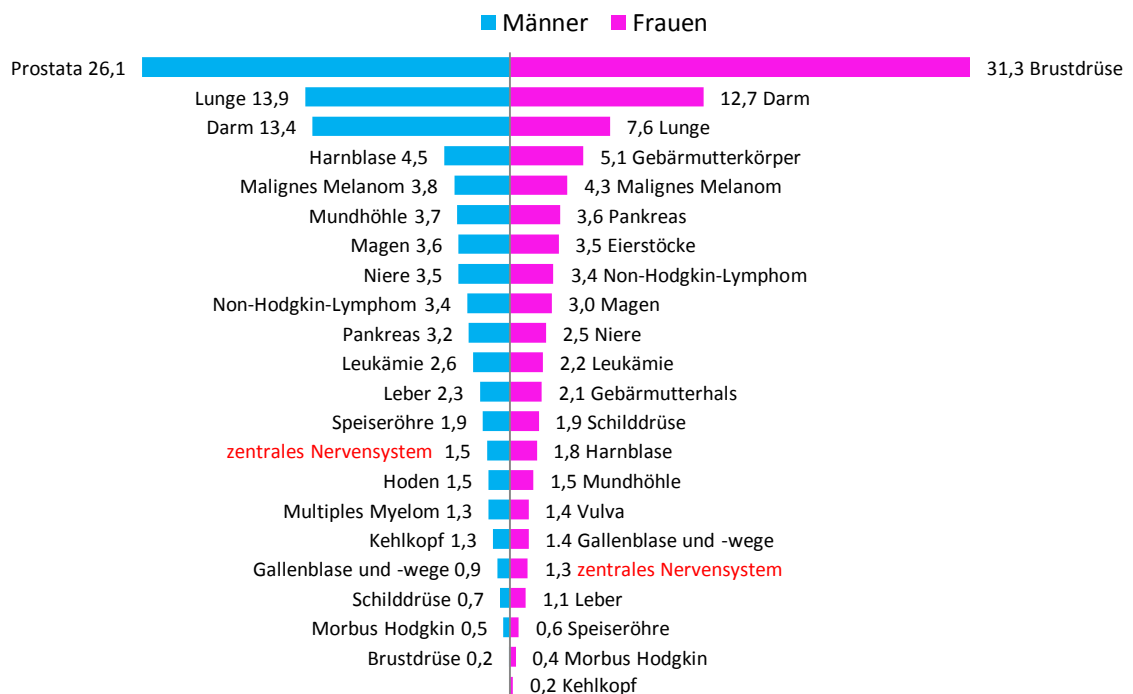


Abbildung 1: Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen im Jahr 2010 in % (Robert Koch Institut, 2013)

Das Meningeom macht etwa 20% aller Hirntumore aus (Cea-Soriano et al., 2012) und ist damit nach dem Gliom der zweithäufigste intrakranielle Tumor. Für Deutschland ergibt sich daraus eine Inzidenzrate von etwa 1,4 Meningeomen pro 100.000 Einwohner im Jahr. International werden dagegen Inzidenzraten zwischen 1-7 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr angegeben (Longstreth et al., 1993).

Meningeome entwickeln sich ausgehend von den Deckzellen der zu den Hirnhäuten gehörenden Arachnoidea mater und gehören daher streng genommen zu den extrazerebralen Tumoren. Sie sind fast immer gutartig und wachsen häufig langsam, wobei das umliegende Hirngewebe verdrängt, aber nicht infiltriert wird. Durch Druck auf funktionell bedeutsame Hirnareale können dabei klinische Symptome entstehen. Ist der Tumor in Bereichen geringerer funktioneller Bedeutung lokalisiert, so kann er lange Zeit symptomlos bleiben. (Yano et al., 2006; Sughrue et al., 2010; Oya et al., 2011)

Die Ätiologie der Meningeome ist bislang nicht eindeutig geklärt. Als mögliche Risikofaktoren werden beispielsweise Hormone (Östrogen, Progesteron), Brustkrebs, häufiger Handygebrauch, Kopfverletzungen oder das Vorliegen einer genetischen Prädisposition diskutiert (Wiemels et al., 2010).

Die stärkste Evidenz jedoch liegt für einen positiven Zusammenhang zwischen der Entstehung von Meningeomen und einer Exposition durch ionisierende Strahlung vor. Allerdings ist der Zusammenhang weit weniger eindeutig als dies für manch andere Krebsart der Fall ist (Preston et al., 2007).

### **1.3 Ionisierende Strahlung**

Als ionisierende Strahlung bezeichnet man Strahlung, die aufgrund der hohen Energie ihrer Quanten dazu in der Lage ist, die Atome der bestrahlten Materie zu ionisieren. Das heißt, die Strahlungsenergie wird in Form von Bewegungsenergie auf Elektronen übertragen, die sich daraufhin aus der Atomhülle lösen. Das Atom weist dann eine positive Ladung auf, es wurde ionisiert.

### **1.3.1 Strahlungsarten in der Medizin**

Bestimmte Arten ionisierender Strahlung haben in der Medizin eine große Bedeutung für Diagnostik und Therapie.

Bei ionisierender Strahlung wird zwischen Korpuskular- und Photonenstrahlung unterschieden. Die Korpuskularstrahlung besteht aus massehaltigen Teilchen wie zum Beispiel  $\alpha$ -Teilchen, Elektronen oder Positronen. Im Gewebe geben diese Teilchen ihre Energie schon auf sehr kurzer Strecke vollständig ab, wodurch zum einen große Schäden entstehen und zum anderen aber innere Organe häufig nicht perkutan erreicht werden können.

Die ionisierende Photonenstrahlung dagegen ist eine (ruhe-) masselose elektromagnetische Wellenstrahlung und umfasst die medizinisch nutzbare Röntgen- und Gammastrahlung. Physikalisch unterscheidet sich die Röntgen- von der Gammastrahlung nur in der Art der Entstehung. Während Gammastrahlung beim Zerfall radioaktiver Materialien entsteht, wird die Röntgenstrahlung technisch erzeugt. In einer Röntgenröhre werden Elektronen zunächst beschleunigt und dann abrupt abgebremst. Dabei wird Energie in Form von Röntgenstrahlung frei. Diese ist umso energiereicher, je größer die an die Röntgenröhre angelegte elektrische Spannung ist.

### **1.3.2 Strahlenwirkung**

Durch Exposition des menschlichen Körpers mit ionisierender Strahlung kann es zu verschiedenen Arten von Strahlenschäden kommen. Man unterscheidet dabei stochastische von deterministischen Strahlenwirkungen.

Stochastische Strahlenwirkungen treten nach einer Exposition abhängig von der Höhe der Strahlendosis mit einer gewissen statistischen Wahrscheinlichkeit auf. Der Schweregrad des späteren Schadens ist dabei dosisunabhängig. Typische Vertreter stochastischer Strahlenwirkungen sind Spätfolgen wie hereditäre Schäden aufgrund mutierter Keimzellen oder die Entstehung von Krebs. Der Effekt beruht auf einer nicht zelltödlichen Schädigung der DNA einzelner Zellen. Ausgehend von diesem Defekt könnte es im ungünstigsten Fall, wenn alle körpereigenen Schutzmechanismen

versagen, nach einer Latenzzeit von mehreren Jahren bis Jahrzehnten zur Tumorbildung kommen.

Deterministische Strahlenwirkungen sind klinisch manifeste Schäden, die ab einer bestimmten Schwellendosis mit Bestimmtheit auftreten. Diese Schwelle ist erreicht, sobald der Schaden im Gewebe durch kollektiven Zelluntergang so groß ist, dass eine Kompensation durch körpereigene Regenerationsprozesse nicht mehr möglich ist. Die Schwere des Schadens ist dann proportional zur Strahlendosis. Beispiele sind die Strahlenkrankheit oder der Tod des Organismus. In der Radiotherapie werden diese deterministischen Strahlenschäden genutzt, um beispielsweise Tumorgewebe abzutöten. Tabelle 1 zeigt typische deterministische Strahlenschäden nach einzeitiger Ganzkörperexposition durch verschiedene Energiedosen.

<b>Energiedosis [Gy]</b>	<b>Effekt</b>
0-0,25	Keine klinischen Schäden, mögliche Spätfolgen
1-2	Übelkeit, akute Veränderung des Blutbildes, mögliche Spätfolgen (besonders Leukämien)
2-3	Symptome der Strahlenkrankheit, Erholung binnen 30 Tagen wahrscheinlich
ca. 4,5	Letalität beträgt 50% innerhalb von 30 Tagen
6-8	Letalität beträgt 100% innerhalb von 3 Wochen
ca. 1000	Tod z.T. noch während Exposition

**Tabelle 1: Deterministische Strahlenschäden nach einzeitiger Ganzkörperexposition (Krieger, 2009)**

### 1.3.3 Risikoabschätzung

Die Tatsache, dass ionisierende Strahlung die Entstehung von Krebs induzieren kann, ist wissenschaftlich recht gut belegt. Die wichtigsten Erkenntnisse auf diesem Gebiet

liefern bis heute große epidemiologische Langzeitstudien unter Überlebenden der Atombombenabwürfe über den japanischen Städten Hiroshima und Nagasaki am Ende des 2. Weltkriegs. Die so genannte Life Span Study (LSS) läuft bereits seit 1950. Ein Kollektiv von 94.000 Überlebenden und 27.000 nicht exponierten Kontrollpersonen wurde in diese Studie einbezogen. Ziel war und ist die Erforschung von Langzeiteffekten der durch die Atombomben verursachten Strahlenexposition.

Eine Untersuchung befasste sich beispielsweise mit der Krebsmortalität der Überlebenden. Innerhalb von 47 Jahren starben 9.335 der hier beobachteten 86.572 Personen an Krebs. Davon waren geschätzte 440 Tode auf strahleninduzierte solide Tumoren zurückzuführen. Das entspricht nur etwa 5% aller Krebstoten. (Preston et al., 2003)

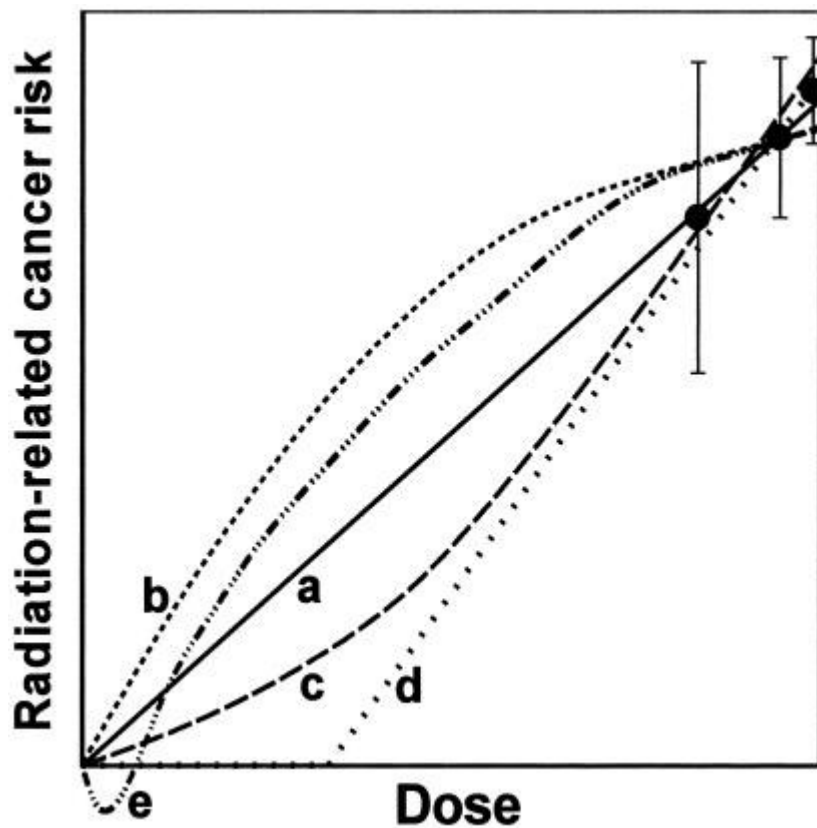
Eine weitere Studie untersuchte die Krebsinzidenz einer Kohorte von 105.427 Individuen im Zeitraum zwischen 1958 und 1998. In diesen 40 Jahren erkrankten 17.448 Personen (~16,5%) an Krebs. Von diesen wiederum wiesen 281 Patienten (~1,6%) einen Tumor des Hirns oder zentralen Nervensystems auf. Schließlich wurde in lediglich 29 von 281 Fällen ein gutartiger Hirntumor diagnostiziert. Tatsächlich schätzte man dabei jedoch die Zahl der auf die Strahlenexposition zurückzuführenden Hirn- und ZNS-Tumoren auf nur knapp 19 von 281 innerhalb von 40 Jahren. Demnach wäre die durchschnittliche Hirntumor-Inzidenz durch die Strahlenexposition nur um etwa 0,5 Fälle pro Jahr erhöht worden. (Preston et al., 2007)

Allgemein ist durch die Life Span Study eine Erhöhung des Krebsrisikos für eine Bestrahlung mit einer effektiven Dosis  $>100$  mSv belegt (Preston et al., 2007). Dabei scheint das Risiko proportional zur Strahlendosis anzusteigen. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung wäre demnach also, zumindest im Dosisbereich über 100 mSv, linear.

Im Zusammenhang mit der medizinischen Röntgendiagnostik - und insbesondere beim dentalen Röntgen - kommen aber in der Regel wesentlich niedrigere Strahlendosen zum Einsatz. Die Ergebnisse für Dosen  $<100$  mSv sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet (ICRP, 2007). Es ist also nicht eindeutig bewiesen, ob der lineare Zusammenhang von Dosis und Wirkung auch für den Bereich niedriger bzw. niedrigster Strahlendosen



gültig ist. Es werden diesbezüglich verschiedene Modelle diskutiert. Abbildung 2 stellt alle prinzipiell denkbaren Varianten einer Dosis-Wirkungs-Beziehung dar.



**Abbildung 2: Mögliche Formen der Dosis-Wirkungs-Beziehung im Bereich niedriger Strahlendosen; Kurve a: linearer Zusammenhang, Kurve b: abnehmende Steigung, Kurve c: zunehmende Steigung, Kurve d: Schwellenwert, Kurve e: hormetischer Effekt. Bildquelle: Brenner et al, 2003**

Kurve a zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen Krebsrisiko und Strahlendosis, wie er auch für Bereiche höherer Dosen angenommen wird. Ein mögliches Argument für dieses Modell beruht auf biophysikalischen Überlegungen. Demnach würden beispielsweise durch eine Dosisreduktion um den Faktor 10 auch 10-mal weniger Zellen geschädigt. Entsprechend sei die biologische Wirkung ebenfalls um den Faktor 10 geringer. Ein Schwellenwert sei dabei nicht zu erwarten, da die biologischen Prozesse, unabhängig von der Dosis, immer dieselben seien (Brenner et al., 2003). Gleichzeitig liefern bestimmte biologische Mechanismen aber auch Argumente gegen das LNT-Modell. So sorgt etwa die körpereigene Fähigkeit zur (fehlerfreien) Reparatur

geschädigter DNA-Abschnitte sowie zur Eliminierung präneoplastischer Zellen für einen natürlichen Schwellenwert im Bereich niedriger Strahlendosen (Tubiana et al., 2009). Nicht zuletzt berufen sich Kritiker der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Schwellenwert häufig darauf, dass für dieses Modell kein Beweis existiert und aufgrund der Grenzen der Epidemiologie im Bereich niedriger Strahlendosen möglicherweise auch nie erbracht werden kann (Mossman, 2012).

Kurve b stellt den Fall eines erhöhten Risikos im Bereich niedriger Strahlendosen dar. Dieser Zusammenhang könnte zum Beispiel durch die Existenz einer gegenüber Strahlenexpositionen hypersensitiven Subpopulation in der Gesamtbevölkerung erklärt werden (ICRP, 1998). Ein zweiter Ansatz wäre die Annahme, dass geringe Strahlendosen (etwa 5-100 mGy) eine gewisse Radioresistenz, also eine (temporär) herabgesetzte Radiosensitivität, gegenüber höheren Dosen induzieren könnten (Gadhia, 1998). Dieser Effekt konnte bereits im Zusammenhang mit der Karzinogenese (Bhattacharjee and Ito, 2001), der zellulären Inaktivierungen (Joiner et al., 2001), der Induktion von Mutationen (Ueno et al., 1996) und Chromosomenaberrationen (Wolff, 1998), sowie neoplastischen Transformationen *in vitro* (Azzam et al., 1994) nachgewiesen werden. Drittens könnten strahlengeschädigte Zellen Signale an benachbarte Zellen senden, welche nicht direkt von der Strahlung getroffen wurden. Dieser sogenannte „bystander effect“ (Nagasawa and Little, 1999; Ballarini et al., 2002) könnte einen karzinogenen Schaden in den entsprechenden Nachbarzellen verursachen (Sawant et al., 2001). Im Bereich höherer Strahlendosen würde dieser Effekt dann ausbleiben, da hier alle beeinflussbaren Zellen bereits beeinflusst wären.

Die Steigung der Kurve c wird zunächst mit zunehmender Strahlendosis größer. Das Strahlenrisiko steigt hier also im Bereich niedriger Dosen zunächst exponentiell an, ist aber im weiteren Verlauf zur Dosis proportional. Dieser Kurventyp ist beispielsweise eine gute Beschreibung der akuten Dosis-Wirkungs-Beziehung bei strahleninduzierter Leukämie (Preston et al., 2003) und bei strahleninduzierten Chromosomenanomalien (Cornforth et al., 2002).

Kurve d zeigt das Schwellenwert-Modell. Es würde bedeuten, dass eine Dosischwelle existiert, unterhalb derer das Risiko eines strahleninduzierten Schadens gleich Null ist. Eine mögliche Erklärung dieses Modells beruht auf der Tatsache, dass sich einige

Körperzellen nur sehr langsam (oder gar nicht) teilen und daher nur wenig strahlensensibel sein könnten. Ein Beleg seien beispielsweise Tumoren des recht langsam proliferierenden Binde- und Stützgewebes (Sarkome): Während niedrige Strahlendosen scheinbar nur selten zur Entstehung von Sarkomen führen (White et al., 1993), komme es bei Strahlendosen  $\geq 60$  Gy vermehrt zur Tumorinduktion (Kuttesch et al., 1996).

Kurve e steht schließlich für eine hormetische Strahlenwirkung. Geringe Strahlendosen hätten nach dieser Theorie einen positiven Effekt auf den Organismus („Strahlenhormesis“). Die Datenlage zu diesem Modell ist jedoch zweideutig. Als Beleg lässt sich eine Tierstudie angeführen, welche eine Erhöhung der Lebenserwartung von Mäusen nach akuter Bestrahlung mit 500 mGy postuliert (Maisin et al., 1996). Eine andere Studie hat dagegen für dieselbe Strahlendosis einen lebensverkürzenden Effekt feststellen können (Storer et al., 1979).

Im Sinne des Strahlenschutzes wird die Annahme eines proportionalen Zusammenhangs ohne Schwellenwert, dem so genannten „linear no-threshold model“ (LNT), empfohlen (ICRP, 2007). Da für niedrige Dosisbereiche aber keine verlässlichen Daten für eine Risikoabschätzung vorliegen, erfolgt diese durch Extrapolation von Risiken im mittleren bis hohen Dosisbereich.

Eine weitere auf Grundlage der LSS gewonnene Erkenntnis ist, dass das Maß der durch ionisierende Strahlung verursachten Risikoerhöhung mit höherem Alter bei Exposition abnimmt (Preston et al., 2012). Umgekehrt ist also die Risikoerhöhung umso größer, je geringer das Alter des Individuums bei Exposition. Erwähnenswert ist außerdem, dass das Krebsrisiko nach einer Strahlenexposition nicht lebenslang gleichbleibend erhöht ist, sondern mit dem Alter wieder abnimmt (Preston et al., 2007).

## **1.4 Dosisgrößen**

In der Dosimetrie gibt es eine Vielzahl verschiedener Dosisgrößen, deren Bedeutung sich häufig nicht auf den ersten Blick erschließen lässt. Zum besseren Verständnis, sei an dieser Stelle kurz auf die im Zusammenhang mit Strahlenexposition und Strahlenschutz wichtigsten Dosisgrößen und deren Einheiten eingegangen.

### 1.4.1 Energiedosis D

Jede Strahlenwirkung resultiert aus der Absorption energiereicher Strahlung im menschlichen Gewebe. Daher ist die *Energiedosis D* eine der wichtigsten physikalischen Dosisgrößen. Sie ist die mittlere von einem Absorbermaterial der Dichte  $\rho$  absorbierte Energie  $E$  geteilt durch die Masse  $m$  des bestrahlten Volumens  $V$ .

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{1}{\rho} \cdot \frac{dE}{dV}$$

Die SI-Einheit der Energiedosis ist das Gray (1 Gy = 1 J/kg).

Bei gleicher Strahlungsintensität ist dabei die Energiedosis in jedem Material unterschiedlich, weshalb immer angegeben werden sollte, welches Material bestrahlt wurde.

### 1.4.2 Dosisgrößen im Strahlenschutz

Im Rahmen des Strahlenschutzes werden Dosisgrößen gebraucht, die sich zwar von der Energiedosis ableiten, jedoch keine direkt messbaren physikalischen Größen mehr darstellen. Das Besondere ist, dass hier die biologische Strahlenwirkung berücksichtigt wird. Wie bei der Energiedosis ist die SI-Einheit der Strahlenschutzdosisgrößen das Joule durch Kilogramm. Zur Unterscheidung wurde die Bezeichnung *Sievert* eingeführt (1 J/kg = 1 Sv).

Zu den Dosisgrößen im Strahlenschutz gehören die *Äquivalentdosis*, die *Organdosis* und die *effektive Dosis*.

Die *Äquivalentdosis H* ist eine Dosismessgröße, die aus dem Produkt der im Weichgewebe absorbierten Energiedosis und dem Qualitätsfaktor  $Q$  gebildet wird.

$$H = Q \cdot D$$

Dabei besitzt jede Strahlungsart einen spezifischen Qualitätsfaktor. Hintergrund ist die Tatsache, dass unterschiedliche Strahlungsarten verschiedene Wirkungen auf das menschliche Gewebe haben. So wird beispielsweise  $\alpha$ -Strahlung höher gewichtet als Photonen- oder Betastrahlung, da diese dicht ionisierend ist, also ihre gesamte Energie

auf kurzer Strecke freigibt und damit lokal relativ viel Schaden anrichtet. Per Definition wird die locker ionisierende Röntgen- und Gammastrahlung mit dem Qualitätsfaktor  $Q=1$  gewichtet.

Das heißt bei einer Exposition mit Röntgenstrahlung ( $Q=1$ ), die eine Energiedosis von 1 mGy im Gewebe erzeugt, beträgt die Äquivalentdosis 1 mSv.

Die *Organdosis*  $H_T$  ist das Produkt aus der mittleren Energiedosis  $D_T$  des bestrahlten Organs und einem der jeweiligen Strahlungsart entsprechenden Strahlungswichtungsfaktor  $w_R$ .

$$H_T = w_R \cdot D_T$$

Ähnlich dem Qualitätsfaktor  $Q$  sorgt der Strahlungswichtungsfaktor  $w_R$  für eine Gewichtung der jeweiligen Strahlung im Sinne ihrer biologischen Wirkung. Im Falle von Röntgenstrahlung gilt  $w_R=1$ .

Für die Energiedosis  $D_T$  gilt bei stochastischer Strahlenwirkung, dass nicht die Dosisverteilung im Organ, sondern die Anzahl exponierter Zellen entscheidend ist. Daher wird die Energiedosis über das Volumen des bestrahlten Organs gemittelt, wobei bei paarigen Organen beide Organe in die Berechnung eingehen.

Die *effektive Dosis*  $E$  ist schließlich die Summe aller Organdosen multipliziert mit den von der ICRP empfohlenen Gewebewichtungsfaktoren  $w_T$  (ICRP, 2007).

$$E = \sum_T w_T \cdot H_T$$

Die Gewebewichtungsfaktoren gewichten 12 verschiedene Gewebe bzw. Organe und 5 restliche Gewebe entsprechend ihrer Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung. Grundlage für die Gewichtung der einzelnen Gewebe bilden die Risikoeffizienten für stochastische Strahleneffekte (Krebsentstehung), die im Rahmen der Studien über japanische Atombomben-Überlebende ermittelt wurden. Dabei ist die Summe der einzelnen relativen Wahrscheinlichkeiten der Organe für eine

Krebserkrankung immer 1, unabhängig vom absoluten Risiko. Das heißt auch die Summe der Gewebewichtungsfaktoren ist 1. Folglich entspricht das Risiko nach einer Teilkörperbestrahlung (z.B. diagnostisches Röntgen) dem Risiko nach einer homogenen Ganzkörperbestrahlung mit derselben effektiven Dosis.

Kommt es beispielsweise durch isolierte Röntgenexposition zu einer Gehirnorgandosis von 100 mSv, so ergibt sich durch Multiplikation mit dem entsprechenden Gewebewichtungsfaktor  $w_T = 0,01$  eine effektive Dosis von 1 mSv. Das bedeutet, dass das Risiko eines Hirntumors bei einer Organdosis von 100 mSv genau so groß ist wie das gesamte Krebsrisiko nach Ganzkörperbestrahlung mit 1 mSv.

Laut der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) ist die effektive Dosis allerdings ausschließlich für den Strahlenschutz vorgesehen. Eine Verwendung im Rahmen epidemiologischer Untersuchungen oder zur Abschätzung des Risikos einzelner Individuen - insbesondere bei Teilexpositionen - sei nicht zu empfehlen (ICRP, 2007).

## **1.5 Strahlenexposition der Bevölkerung**

Um eine Vorstellung für die Größenordnung der im zahnärztlichen Röntgen zum Einsatz kommenden Strahlendosen zu bekommen, folgt eine kurze Darstellung der jährlichen pro Kopf Strahlenexposition und der hierfür verantwortlichen Strahlungsquellen.

### **1.5.1 Natürliche Hintergrundstrahlung**

Zunächst einmal ist jeder Mensch durch die natürliche Hintergrundstrahlung permanent einer gewissen Strahlungsmenge ausgesetzt. Die Hintergrundstrahlung setzt sich aus einer terrestrischen (Gestein, Gase, Baumaterialien), einer kosmischen (Weltraum) und einer internen Komponente (inkorporierte Radionuklide) zusammen. Sie variiert dabei je nach Aufenthaltsort auf der Erde in Abhängigkeit beispielsweise von der Höhe über dem Meeresspiegel, der geologischen Beschaffenheit der Umgebung und der verwendeten Baumaterialien. Was die externe Exposition betrifft, so geht man in Deutschland von einer mittleren effektiven Dosis pro Kopf von etwa 0,4 mSv/a terrestrischer und etwa 0,3 mSv/a kosmischer Strahlung aus (Bernhard-Ströl et al.,

2013). Den größten Anteil an der natürlichen Hintergrundstrahlung hat jedoch die innere Exposition durch über die Nahrung und Inhalation aufgenommene natürliche Radionuklide. Sie liegt bei etwa 1,4 mSv/a (Bernhard-Ströl et al., 2013). Maßgeblichen Anteil an dieser internen Exposition haben das radioaktive Edelgas <sup>222</sup>Radon, welches durch Inhalation aufgenommen wird, sowie <sup>40</sup>Kalium, einem radioaktiven Isotop des für den Menschen essenziellen Minerals Kalium.

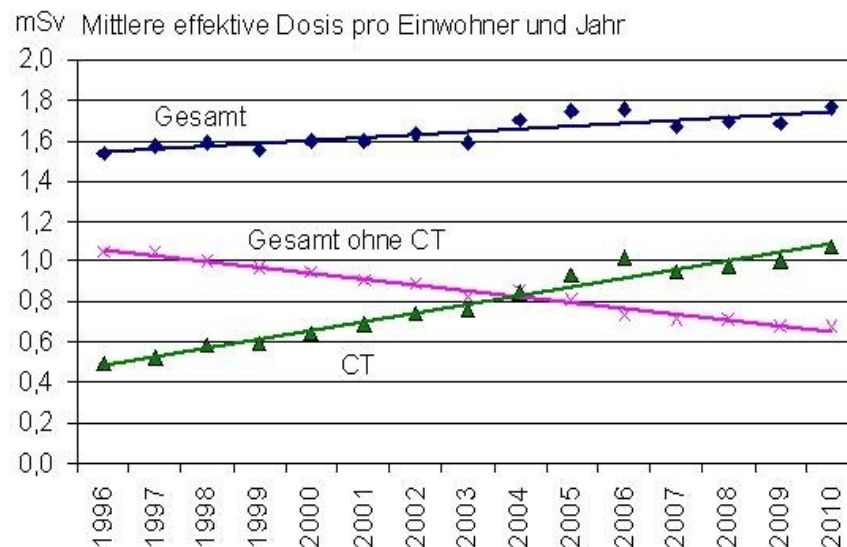
Insgesamt ergibt sich in Deutschland durch die natürliche Hintergrundstrahlung also eine mittlere jährliche Strahlenexposition von etwa 2,1 mSv pro Kopf (für das Jahr 2010). Dieser Wert schwankt jedoch abhängig vom Aufenthaltsort auf der Erde zwischen 1 und 6 mSv pro Jahr. Dabei kann die tatsächliche jährliche Belastung im individuellen Einzelfall noch deutlich höher sein. Beispielsweise konnten in einem Haushalt in der iranischen Stadt Ramsar eine interne Exposition von 640 mSv/a und eine externe Exposition von 135 mSv/a gemessen werden (Sohrabi and Babapouran, 2005).

### **1.5.2 Zivilisatorische Strahlung**

Unter zivilisatorischer Strahlung versteht man jene Strahlung, die künstlich erzeugt wird und der jeder Mensch in mehr oder weniger starkem Maße ausgesetzt ist. Hierzu zählen zum Beispiel der Einsatz ionisierender Strahlen in der medizinischen Diagnostik und Therapie, die Strahlenexposition am Arbeitsplatz in bestimmten Berufsgruppen, die von Atomkraftwerken ausgehende Strahlung, oder auch die Belastung nach Reaktorunfällen wie in Tschernobyl (1986) und Fukushima (2011).

Die mittlere effektive Dosis pro Kopf durch die medizinische Röntgendiagnostik beträgt ca. 1,8 mSv/a (Bernhard-Ströl et al., 2013) und liegt damit momentan etwa in derselben Größenordnung wie die natürliche Hintergrundstrahlung. Aufgrund der Zunahme der Häufigkeit computertomographischer Untersuchungen (CT) nimmt jedoch auch die mittlere effektive Dosis pro Kopf und Jahr in den letzten Jahren stetig zu (vgl. Abbildung 3). Außerdem ist zu bedenken, dass der Mittelwert von 1,8 mSv/a im individuellen Einzelfall (z.B. bei Radiotherapie zur Behandlung eines Krebsleidens) natürlich deutlich überschritten werden kann. Die Belastung durch alle anderen

zivilisatorischen Strahlungsquellen beläuft sich zusammengenommen auf weniger als 0,04 mSv.

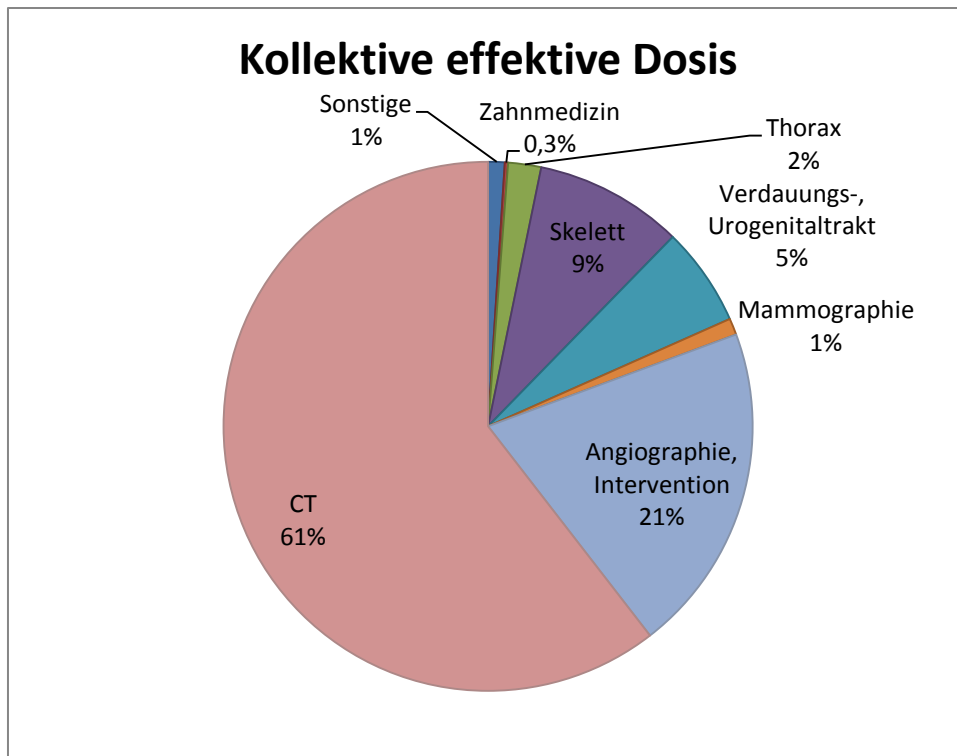


**Abbildung 3: Entwicklung der kollektiven effektiven Dosis pro Kopf und Jahr durch diagnostische Röntgenaufnahmen in Deutschland. Bildquelle: Bernhard-Ströl et al., 2013**

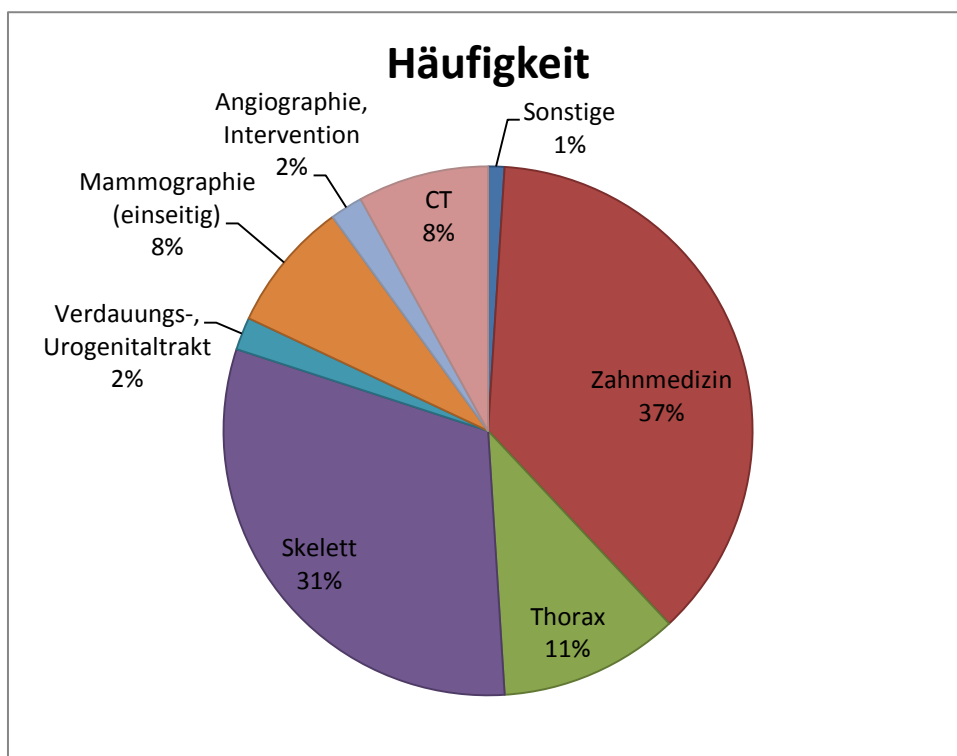
Es gibt große Unterschiede im Hinblick auf den Anteil, welchen die jeweiligen Röntgenuntersuchungen an der jährlichen effektiven Dosis haben. Wie Abbildung 4 und Abbildung 5 entnommen werden kann, ist das dentale Röntgen mit ca. 37% zwar die häufigste Röntgenuntersuchung, steuert aber aufgrund der relativ geringen Einzeldosen nur etwa 0,3% zur kollektiven effektiven Dosis bei. Anders verhält es sich mit der dosisintensiven Computertomographie und Angiographie. Während das CT nur etwa 8% aller Röntgenuntersuchungen ausmacht, verursacht es etwa 61% der kollektiven effektiven Dosis.

Wie bereits erwähnt, nimmt die Häufigkeit von CT-Untersuchungen in den letzten Jahren stetig zu. Demgegenüber war die mittlere Anzahl zahnmedizinischer Röntgenaufnahmen in den vergangenen Jahren mit etwa 0,6 Aufnahmen pro Kopf und Jahr relativ konstant (vgl. Abbildung 6).

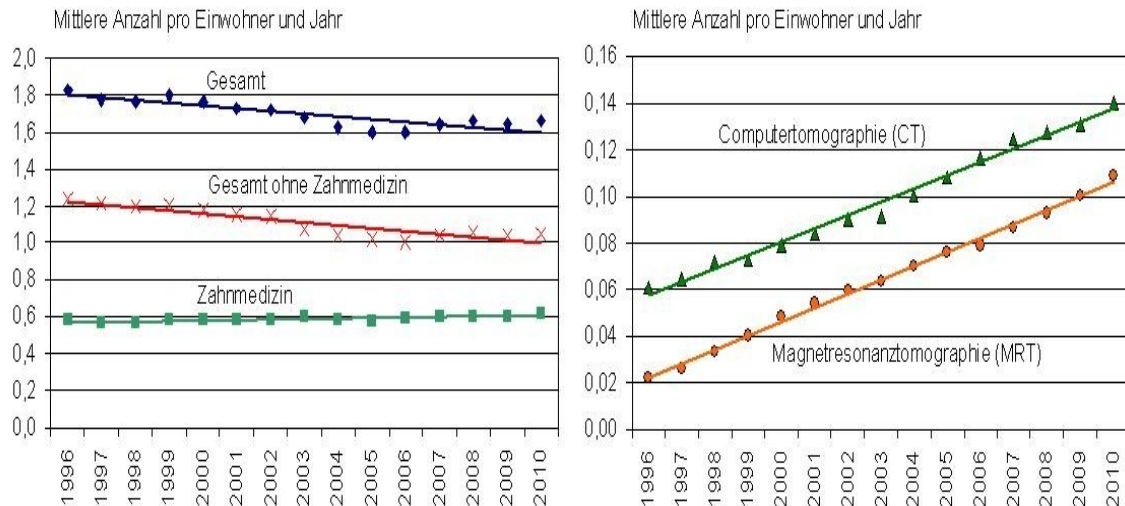




**Abbildung 4:** Anteil verschiedener medizinischer Röntgenmaßnahmen an der kollektiven effektiven Dosis im Jahr 2010 (Bernhard-Ströl et al., 2013)



**Abbildung 5:** Anteil verschiedener medizinischer Röntgenmaßnahmen an der Gesamtzahl im Jahr 2010 (Bernhard-Ströl et al., 2013)



**Abbildung 6: Entwicklung der mittleren Anzahl an Röntgenuntersuchungen pro Kopf und Jahr (links) und Entwicklung der mittleren Anzahl an CT- und MRT-Anwendungen pro Kopf und Jahr (rechts) in Deutschland. Bildquelle: Bernhard-Ströl et al., 2013**

### 1.5.3 Mittlere effektive Dosis pro Kopf und Jahr

Natürliche und zivilisatorische Strahlenexposition ergeben zusammengenommen eine mittlere effektive Dosis pro Kopf und Jahr von etwa 4 mSv (Deutschland).

Die mittlere Strahlenexposition der Bevölkerung anderer Länder weicht allerdings zum Teil deutlich von den Werten für Deutschland ab. Dies zeigt beispielsweise der Vergleich mit den USA. Laut einer nationalen Studie (NCRP, 2009) ist die mittlere effektive Dosis pro Kopf und Jahr hier von 3,6 mSv in den 1980er Jahren auf 6,2 mSv im Jahr 2006 angestiegen. Von den 6,2 mSv/a seien dabei alleine 3 mSv/a auf medizinische Strahlenanwendungen zurückzuführen.

## 1.6 Dentales Röntgen

Im Sinne des Strahlenschutzes geht, wie in den meisten Bereichen des diagnostischen Röntgens, auch in der dentalen Radiografie die Entwicklung stetig in Richtung immer geringerer Strahlendosen (Drangsholt, 2004). Große Dosisverringerungen konnten beispielsweise mit der Einführung sehr empfindlicher Röntgenfilme (E-/F-Filme) erzielt werden. Auch die heutzutage standardmäßigen Maßnahmen zum Strahlenschutz, welche bei jeder Aufnahme angewendet werden sollten, sorgen für eine geringere Exposition

des Patienten. Hierzu zählen zum Beispiel der Einsatz von Bleischürzen zum Schutz vor Streustrahlung und die Einblendung des Nutzstrahlenfeldes auf das Format 3x4cm durch Verwendung eines Rechtwinkeltubus (der maximal zulässige Durchmesser des Nutzstrahlenfeldes beträgt 6cm). Alle analogen extraoralen Röntgenaufnahmen werden außerdem mit Verstärkerfolien belichtet, wodurch sich die Strahlenexposition des Patienten deutlich reduziert.

Seit einigen Jahren setzt sich die digitale Radiografie in der Zahnmedizin mehr und mehr durch. Studien belegen, dass, verglichen mit analogem Röntgen, mit der digitalen Technik ebenfalls eine Reduktion der Strahlendosis erzielt werden kann (Kiefer, 2004).

In Deutschland verlangen die gesetzlichen Bestimmungen des Strahlenschutzes, dass Röntgenaufnahmen nur bei strenger, gerechtfertigter Indikation anzufertigen sind. Dies soll den Patienten vor unnötiger Strahlenbelastung schützen.

### **1.6.1 Strahlenexposition bei verschiedenen dentalen Röntgenuntersuchungen**

In der dentalen Radiografie kommen je nach diagnostischer Fragestellung verschiedene Untersuchungsmethoden zum Einsatz. Diese unterscheiden sich untereinander hinsichtlich der applizierten Strahlendosis. Genaue Angaben zur effektiven Dosis einer bestimmten Aufnahmetechnik sind jedoch schwierig, da die Literaturwerte nicht direkt am Menschen ermittelt werden, sondern mithilfe normierter Phantomköpfe (Visser et al., 1997). Außerdem kann die effektive Dosis einer bestimmten Untersuchungsart von Fall zu Fall variieren, da sie in gewissem Maße beispielsweise von der verwendeten Röntgenröhre (Hersteller), dem Behandler bzw. röntgenologischen Personal (richtige Technik) und auch von der Statur des Patienten abhängig ist.

Die wohl häufigste Untersuchung ist die Zahnfilmaufnahme bzw. der Zahnfilm (ZF). Hierbei wird ein einzelner Film (meist im Format 3x4cm) belichtet. Die Zahnfilmaufnahme dient der Diagnostik einer bestimmten Kieferregion oder auch eines einzelnen Zahns. Die Bissflügelaufnahme (BF) ist eine Sonderform der Zahnfilmaufnahme. Sie dient der Kariesdiagnostik im Bereich der Approximalräume der (Prä-)Molarenregion. Die effektive Dosis einer Zahnfilmaufnahme wird in der Literatur mit Werten um 0,005 mSv angegeben (Mettler, 2008).

Der Zahnstatus besteht aus etwa 10-14 einzelnen Zahnfilmaufnahmen (z.T. auch mit 16-20 Aufnahmen angegeben). Diese Untersuchung soll den gesamten Ober- und Unterkiefer mit allen Zähnen darstellen und dient beispielsweise der Beurteilung des Knochenniveaus. Die effektive Dosis einer Zahnstatusaufnahme aus 14 Bildern liegt je nach verwendeter Technik (analog/digital) bei etwa 0,078 mSv bzw. 0,041 mSv (Kiefer, 2004).

Die häufigste extraorale Röntgenaufnahme in der Zahnmedizin ist die Panoramaschichtaufnahme (PSA) bzw. das Orthopantomogramm (OPG). Das OPG gehört zum diagnostischen Standard in der Zahnmedizin. Bei der Aufnahme fährt die Röntgenröhre auf elliptischer Bahn um den Kopf des Patienten herum und belichtet eine Filmkassette in leicht kaudo-kranialem Strahlengang. Dabei wird eine der Kieferform entsprechende Schicht relativ scharf abgebildet. So entsteht eine Übersichtsaufnahme, welche den gesamten zahntragenden Bereich darstellt. In der Literatur wird für eine Panoramaschichtaufnahme eine effektive Dosis von etwa 0,01 mSv angegeben (Mettler, 2008).

Tabelle 2 zeigt noch einmal die effektiven Dosen der wichtigsten dentalen Röntgenuntersuchungen.

<b>Untersuchung</b>	<b>Effektive Dosis [mSv]</b>
Zahnfilmaufnahme	0,005*
Panoramaschichtaufnahme	0,01*
Zahnstatus (14 Einzelaufnahmen)	0,078**

**Tabelle 2: Mittlere effektive Dosis verschiedener dentaler Röntgenuntersuchungen**  
 \*(Mettler et al., 2008) \*\*(Kiefer et al., 2004)

## **1.7 Epidemiologie und Statistik**

### **1.7.1 Studiendesign**

Epidemiologische Studien dienen der Erforschung des Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber einem Risikofaktor und der Entstehung einer Krankheit. Man unterscheidet dabei zwischen prospektiven bzw. retrospektiven Beobachtungsstudien und Interventionsstudien.

Typischer Vertreter einer prospektiven Studie ist die Kohortenstudie. Hier werden über einen bestimmten Zeitraum exponierte und nicht-exponierte Individuen beobachtet. Am Ende wird die Erkrankungshäufigkeit in beiden Gruppen ermittelt. Das Erkrankungsrisiko der Exponierten gegenüber den Nicht-Exponierten wird schließlich durch das relative Risiko ausgedrückt.

Bei seltenen Krankheiten oder Risikofaktoren mit sehr geringem Effekt, ist eine prospektive Studie nur schwer durchzuführen, da sehr große Teilnehmerzahlen nötig wären, um eine für statistisch aussagekräftige Ergebnisse ausreichend große Anzahl Erkrankter zu erreichen. Es wird dann im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie eine Stichprobe erkrankter Patienten (Fälle) mit einer entsprechenden Stichprobe nicht erkrankter Personen (Kontrollgruppe) bezüglich der zurückliegenden Exposition gegenüber potentiellen Risikofaktoren verglichen. Ziel ist es, einen Zusammenhang zwischen Risikofaktor und Erkrankung zu belegen. Wobei eine direkte Kausalität anhand von Fall-Kontroll-Studien nicht nachgewiesen werden kann. In der Regel wird hier zur Abschätzung des relativen Risikos das Odds Ratio (dt.: „Chancenverhältnis“) berechnet.

### **1.7.2 Stichprobenumfang**

Die Qualität des Ergebnisses einer epidemiologischen Studie hängt maßgeblich vom Umfang der Stichprobe ab. Eine Stichprobe großen Umfangs liefert präzisere Schätzwerte als kleine Stichproben, denn diese sind häufig nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit (die relativen Häufigkeiten sind nicht normalverteilt). Der benötigte Stichprobenumfang ist also davon abhängig, mit welcher Genauigkeit eine Aussage über das Kollektiv getroffen werden soll.

Außerdem ist die Größe der Stichprobe abhängig von der Häufigkeit der zu untersuchenden Krankheit. Bei seltenen Krankheiten wird ein entsprechend großer Stichprobenumfang benötigt. Das gilt jedoch nicht für Fall-Kontroll-Studien, denn die Krankheitshäufigkeit in Fall-Kontroll-Studien ist im Vergleich zur Grundgesamtheit unnatürlich hoch, da sie durch das Verhältnis von Fällen zu Kontrollpersonen vom Untersucher festgelegt wird. Hier ist dagegen die Größenordnung des zu erwartenden Effekts entscheidend. Je geringer dieser zu erwartende Effekt, desto größer muss die Stichprobe sein, um eine Korrelation zwischen Risikofaktor und Effekt überhaupt nachweisen zu können.

Als Beispiel nehmen wir an, dass die Strahlenwirkung zur Dosis proportional ist und dass ein Stichprobenumfang von 500 Individuen benötigt wird, um den Effekt einer Dosis von 1.000 mSv zu quantifizieren. Dann würde für eine Dosis von 100 mSv bereits ein Stichprobenumfang 50.000 und für 10 mSv von etwa 5 Millionen Individuen benötigt (Pochin, 1976; Land, 1980)

### **1.7.3 Datenerhebung**

Die Datenerhebung kann gerade im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien ein großes Fehlerpotenzial bergen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die für die entsprechende Studie benötigten Daten nicht bereits in ausreichendem Umfang vorliegen (beispielsweise in Form detaillierter, einheitlich geführter Patientenakten), sondern zuerst durch Befragung der Studienteilnehmer zusammengetragen werden müssen. Das Problem dabei ist der retrospektive Charakter einer solchen Befragung, da die Angaben bezüglich mehr oder weniger weit in der Vergangenheit liegender Expositionen oder Ereignisse fehlerhaft sein können. Diese Fehler sorgen letztlich für eine nur schwer abschätzbare systematische Verzerrung der tatsächlich zutreffenden Sachverhalte. Es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die Einfluss auf die Genauigkeit der mittels Fragebogen oder Interview erhobenen Daten haben sollen. Man geht heute grundsätzlich davon aus, dass retrospektive Häufigkeitsangaben insbesondere dann mit Unsicherheiten behaftet sind, wenn sie relativ banale und unregelmäßig vorkommende Ereignisse betreffen (Schwarz, 2007).

In der Vergangenheit haben sich wiederholt Studien mit dem Einfluss des so genannten „recall bias“ (dt. „Retrospektionseffekt“) auseinandergesetzt. Im Rahmen eines Reviews (Coughlin, 1990) wurden wichtige Erkenntnisse zu dieser Thematik zusammengetragen und sollen im Folgenden wiedergegeben werden.

Zunächst spiele der Risikofaktor selbst eine bedeutende Rolle für die Genauigkeit der Angaben. Diese seien nämlich umso weniger präzise, je länger die Exposition bzw. das interessierende Ereignis zurückliege und je detaillierter die benötigten Informationen seien. Außerdem würden die Angaben ungenauer, wenn die Exposition entweder nur geringe Bedeutung für den Befragten habe oder diese gesellschaftlich geringgeschätzt werde (z.B. Rauchen).

Ein weiterer wichtiger Aspekt seien die persönlichen Charakteristika des Befragten. Sowohl Alter als auch Bildung und sozioökonomischer Status des Individuums könnten sich auf die Genauigkeit der Angaben auswirken. Hinzu komme die Frage, ob der Teilnehmer zur Patienten- oder zur Kontrollgruppe gehöre, da Patienten sich möglicherweise besser (oder gar übermäßig stark) an bestimmte Ereignisse und Expositionen in der Vergangenheit erinnern könnten als Personen aus der Kontrollgruppe. Dies sei damit zu erklären, dass sie sich bereits intensiv mit der Frage nach der Ursache ihrer Erkrankung befasst haben könnten. Möglicherweise würden die Patienten als persönlich Betroffene generell auch motivierter an der Studie teilnehmen als die Kontrollpersonen.

Schließlich seien auch die Interviewtechnik und das Design des Fragebogens für das Ausmaß der Ungenauigkeit der gewonnenen Informationen mitverantwortlich. Ausführliche Erläuterungen zum Hintergrund und der Notwendigkeit der Untersuchung, sowie eine genaue Beschreibung der interessierenden Expositionen sollen demnach die Mitarbeit und Motivation der Teilnehmer erhöhen und Missverständnissen vorbeugen können.

Zwei Studien haben sich speziell mit der Verlässlichkeit von Angaben bezüglich dentaler Röntgenuntersuchungen befasst (Preston-Martin et al., 1985) (Longstreth et al., 2004). Laut Preston-Martin et al. sei das Maß der Übereinstimmung von Interviewdaten und zahnärztlichen Akten bei Patienten und Kontrollpersonen ähnlich. Beide Gruppen

würden dabei tendenziell und in vergleichbarem Umfang zur Überschätzung der Anzahl durchgeführter Zahnstatusaufnahmen neigen. Dagegen sei die Zahl von Panoramaaufnahmen von beiden Gruppen unterschätzt worden. Außerdem nehme die Genauigkeit der Angaben weiter ab, je spezieller die Fragestellung und je weniger signifikant die Exposition gewesen sei. Folglich seien Angaben zur präzisen Anzahl unterschiedlicher Röntgenuntersuchungen recht unverlässlich. Insgesamt werden die mittels Interview erhobenen Daten dennoch als ausreichend präzise eingeschätzt, um in Fall-Kontroll-Studien verwendet zu werden. Dies wird in erster Linie damit begründet, dass das Maß der Ungenauigkeit in beiden befragten Gruppen etwa gleich gewesen sei. Beinahe 20 Jahre später konnten auch Longstreth et al. bei Patienten und Kontrollpersonen insgesamt einen Trend zur Überschätzung der tatsächlich dokumentierten Anzahl an Zahnstatus- und Bissflügelaufnahmen feststellen. Dabei sollen die Patienten die Zahl der Aufnahmen in den 9 Jahren unmittelbar vor dem Zeitpunkt des Interviews, und die Kontrollpersonen alle weiter zurückliegenden Expositionen, jeweils stärker überschätzt haben als die andere Gruppe. Im Gegensatz dazu sei die Häufigkeit von Panoramaaufnahmen auch in dieser Studie eher unterschätzt worden.

#### **1.7.4 Relatives Risiko und Odds Ratio**

Zur Risikoabschätzung werden, unabhängig von der Art der Studie, die relativen Wahrscheinlichkeiten für ein bestimmtes Ereignis oder Merkmal zwischen Patienten- und Kontrollgruppe verglichen. Es stehen hierfür verschiedene statistische Parameter zur Verfügung (Breslow and Day, 1980) von denen das relative Risiko (RR) und das Odds Ratio (OR) wohl am häufigsten verwendet werden. Beide Parameter werden im Folgenden vorgestellt. Außerdem soll deren Bedeutung kurz erläutert werden, da es insbesondere im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien im Zusammenhang mit dem Odds Ratio regelmäßig zu Missverständnissen und Fehlinterpretationen kommt (Pearce, 1993; Langholz, 2010; Davies et al., 1998).

Der für die Risikoabschätzung in Fall-Kontroll-Studien wichtigste Parameter ist die relative Häufigkeit  $p$ . Sie ist der Anteil exponierter Personen an der Gesamtzahl der Personen (z.B. Anteil dental geröntgter Personen an Gesamtzahl der Tumorpatienten) und definiert als



$$p = \frac{\text{Anzahl exponierter Personen } n}{\text{Gesamtzahl der Personen } N}$$

Dies ist auch der Schätzwert für die (empirische) Wahrscheinlichkeit einer Person, einem bestimmten Risikofaktor ausgesetzt zu sein. Demzufolge könnte hier auch der Begriff „Risiko“ oder „Inzidenz“ verwendet werden, wobei gerade diese Bezeichnungen im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien für Verwirrung sorgen können.

Um nun die Wahrscheinlichkeiten  $p_1$  und  $p_2$  zweier Gruppen zu vergleichen, wird das relative Risiko berechnet

$$RR = \frac{p_1}{p_2}$$

Das relative Risiko beschreibt also das Verhältnis der relativen Expositionshäufigkeiten von Patienten und Kontrollpersonen und ist damit ein Maß für den möglichen Effekt des entsprechenden Risikofaktors. Beträgt das relative Risiko 1, so ist das Risiko beider Gruppen gleich. Werte  $> 1$  stehen dagegen für eine Risikoerhöhung durch den Risikofaktor, Werte  $< 1$  für eine „protektive“ Wirkung des Risikofaktors.

Zieht man nun vom relativen Risiko das Grundrisiko - also das vom Risikofaktor unabhängige allgemeine Risiko beispielsweise an einer bestimmten Krankheit zu erkranken - ab, so erhält man das so genannte „excess relative risk“ (ERR). Es berechnet sich  $RR - 1$  (BEIR, 2006). Dieser Wert beschreibt also das durch einen Risikofaktor verursachte *zusätzliche* Risiko. Ein ERR von 1 beispielsweise würde für eine Verdopplung des Risikos stehen und einem RR von 2 entsprechen.

Das Odds Ratio vergleicht die Odds  $o$  (dt.: „Chancen“) zweier Gruppen für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses. Dabei sind die Odds definiert als die Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Ereignisses dividiert durch die Gegenwahrscheinlichkeit

$$o = \frac{p}{p - 1}$$

Entsprechend wird das Odds Ratio als Verhältnis der Odds gebildet

$$OR = \frac{o_1}{o_2} = \frac{p_1(1 - p_2)}{(1 - p_1)p_2}$$

Zur Berechnung des Odds Ratio werden also, wie beim relativen Risiko, die entsprechenden Verhältnisse verwendet.

Schon die Definition des Odds Ratio lässt erkennen, dass es nicht ohne weiteres wie das relative Risiko als einfaches Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten interpretiert werden kann. So ist ein Odds Ratio von 2 nicht zwangsläufig gleichbedeutend mit einer Verdoppelung des Risikos. An einfachen numerischen Beispielen soll gezeigt werden, dass die Werte von Odds Ratio und relativem Risiko nur bei geringen relativen Häufigkeiten annähernd gleich sind, während bei hohen relativen Häufigkeiten das Odds Ratio das Risiko zum Teil stark überschätzt.

In Tabelle 3 werden zwei Situationen verglichen. In der linken Spalte wird ein Fall mit geringen relativen Häufigkeiten betrachtet, d.h. 9/100 Patienten und 8/100 Kontrollpersonen sind exponiert. Das relative Risiko ist demnach RR=1,125, das Odds Ratio OR=1,137. Berechnet man die Parameter aber für eine Situation, in welcher 90/100 Patienten und 80/100 Kontrollpersonen exponiert sind, so ergibt sich ein Odds Ratio von 2,25, während das relative Risiko mit 1,125 unverändert bleibt.

	geringe rel. Häufigkeiten		hohe rel. Häufigkeiten	
	Patienten	Kontrollpers.	Patienten	Kontrollpers.
<b>exp. Fälle n</b>	9	8	90	80
<b>gesamt N</b>	100	100	100	100
<b>Risiko p</b>	0,09	0,08	0,9	0,8
<b>Odd o</b>	0,099	0,087	9	4
<b>rel. Risiko RR</b>	1,125		1,125	
<b>Odds Ratio OR</b>	1,137		2,250	

**Tabelle 3: Unterschied zwischen Odds Ratio und relativem Risiko bei geringen und hohen relativen Häufigkeiten**

Wird das Odds Ratio als relatives Risiko interpretiert, so kommt es immer zu einer Überschätzung des jeweiligen Effekts (Davies et al., 1998), denn das Odds Ratio liegt grundsätzlich weiter von 1 entfernt als das mit den gleichen Wahrscheinlichkeiten berechnete relative Risiko. Dies gilt sowohl für den negativen als auch für den positiven Wertebereich. Dabei zeigt sich am Beispiel (Tabelle 3), dass bei geringen Wahrscheinlichkeiten ( $p \ll 1$ ) relatives Risiko und Odds Ratio recht nah beieinander liegen, bei hohen Wahrscheinlichkeiten jedoch nicht. Gerade in Fällen hoher relativer Häufigkeiten ist das Odds Ratio also in der Regel nur schwer zu interpretieren.

### 1.7.5 Logistische Regression

In Fall-Kontroll-Studien wird das Odds Ratio erfahrungsgemäß häufig mit Hilfe der (multiplen) logistischen Regression ermittelt. Es handelt sich um ein Verfahren zur Beschreibung des Einflusses verschiedener erklärender Variablen  $X$  (mögliche Risikofaktoren) auf eine meist binäre Zielvariable  $Y$  (Krankheit ja/nein). Die Wahrscheinlichkeit bzw. das Risiko  $p$  für das Auftreten des interessierenden Ereignisses ( $Y = 1$ ) wird mit  $p = \frac{\exp(\alpha + \beta X)}{1 + \exp(\alpha + \beta X)}$  bestimmt. Hierbei ist  $\alpha$  der so genannte *Achsenabschnitt* und gibt den Wert für  $Y$  bei  $X = 0$  an. Der *Regressionskoeffizient*  $\beta$  ist ein Effektmaß, dessen Betrag umso größer ist, je größer der Einfluss von  $X$  auf  $Y$ . Das Odds Ratio kann mittels dieses Regressionskoeffizienten direkt mit  $OR = \exp(\beta)$  berechnet werden. Für jede erklärende Variable kann im Rahmen der logistischen Regression ein eigener Regressionskoeffizient und damit wiederum ein entsprechendes Odds Ratio bestimmt werden. Man spricht dann von einem nach allen anderen erklärenden Variablen adjustierten Odds Ratio. So ist es möglich, den Zusammenhang zwischen einem einzelnen Risikofaktor (z.B. ionisierende Strahlung) und dem Auftreten einer Krankheit (z.B. ein Meningeom) ohne den möglicherweise verzerrenden Einfluss anderer Variablen (z.B. Alter, Herkunft, soziale Stellung, Einkommen etc.) darzustellen. (Bender et al., 2007)

Im Falle kleiner Stichproben führt die logistische Regression jedoch zu dem Problem, dass das Odds Ratio und somit der Zusammenhang zwischen Risikofaktor und Krankheit grundsätzlich überschätzt wird (Nemes et al., 2009).

### 1.7.6 Statistische Signifikanz

Ein Maß für die Qualität eines Ergebnisses und die daraus gewonnene Information ist die Wahrscheinlichkeit, mit der dieses Ergebnis durch einen zufälligen Fehler ( $\alpha$ -Fehler) zustande gekommen ist. Man spricht von der Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ . Sie sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese (z.B. „Dentales Röntgen führt *nicht* zu einem nachweisbar erhöhten Meningeom-Risiko“) fälschlicherweise verworfen wird. Im Umkehrschluss tritt der  $\alpha$ -Fehler nur bei Gültigkeit der Nullhypothese auf. Die maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit wird vom Untersucher festgelegt und auch als Signifikanzniveau  $\alpha$  bezeichnet. Zur Beurteilung der Signifikanz eines Ergebnisses dient der p-Wert. Dieser kann für jedes Ergebnis mittels statistischer Tests berechnet werden. Entspricht der p-Wert dem Signifikanzniveau oder liegt darunter, so gilt das Ergebnis als statistisch signifikant. Typischerweise wird das Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  gewählt. Liegt der p-Wert über 0,05, ist die Wahrscheinlichkeit für einen  $\alpha$ -Fehler und damit für die irrtümliche Ablehnung der Nullhypothese unzulässig hoch. Die Alternativhypothese (z.B. „Dentales Röntgen führt zu einem nachweisbar erhöhten Meningeom-Risiko“) wird also nur bei einem p-Werte  $\leq 0,05$  angenommen.

Zusammenfassend gilt ein Ergebnis nur dann als statistisch signifikant, wenn die Nullhypothese mit mindestens 95%iger Wahrscheinlichkeit falsch ist (für Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ).

Auch das Konfidenzintervall kann einen Eindruck von der Qualität eines Ergebnisses vermitteln. In epidemiologischen Studien wird in der Regel stellvertretend für die Grundgesamtheit eine mehr oder weniger repräsentative Stichprobe auf eine bestimmte Wahrscheinlichkeit bzw. ein Risiko hin untersucht. Ergebnisse einer solchen Untersuchung stellen eine Schätzung für die tatsächliche Wahrscheinlichkeit in der Grundgesamtheit dar. Das Konfidenzintervall gibt nun an, in welchem Bereich die geschätzte Größe mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  (meist 5%) liegt. Das Intervall ist dabei umso schmaler und die Schätzung damit umso genauer, je kleiner die Irrtumswahrscheinlichkeit und je größer der Stichprobenumfang.

Handelt es sich bei den Schätzwerten um das relative Risiko oder das Odds Ratio, so kann das Konfidenzintervall einen Hinweis auf deren Allgemeingültigkeit liefern. Als

Beispiel habe eine Studie einen vermeintlichen Risikofaktor identifiziert. Das entsprechende relative Risiko bzw. Odds Ratio müsste dann einen Wert  $> 1$  angenommen haben. Würde nun aber das zugehörige Konfidenzintervall den Wert 1 einschließen, dessen Untergrenze also  $\leq 1$  sein, so könnte nicht ausgeschlossen werden, dass das tatsächliche Risiko in der Grundgesamtheit durch den untersuchten Faktor gar nicht erhöht sondern im Gegenteil sogar verringert sein könnte. In einem solchen Fall könnte also keine eindeutige Aussage bezüglich der Gültigkeit des Ergebnisses für die Grundgesamtheit getroffen werden.

### **1.7.7 Fehler und Fehlerfortpflanzung**

Zur Beurteilung der Verlässlichkeit eines Studienergebnisses muss abgeschätzt werden, in welchem Maße ein möglicher Fehler in den erhobenen Daten das Ergebnis beeinflusst haben könnte. Tabelle 4 zeigt exemplarisch die Auswirkung eines Fehlers auf das relative Risiko und das Odds Ratio in zwei verschiedenen Fällen. In der linken Hälfte handelt es sich um einen Fall mit kleinen relativen Häufigkeiten bei Patienten (4/100) und Kontrollpersonen (2/100), während in der rechten Hälfte 40/100 Patienten und 20/100 Kontrollpersonen betroffen sind. Das relative Risiko beträgt in beiden Fällen 2,0. Berücksichtigt man jedoch einen gewissen Fehler, beispielsweise im Rahmen der Datenerhebung (falsche Diagnose, falsche Antwort im Interview etc.), so verändern sich die beiden Werte auf sehr unterschiedliche Weise.

Im Beispiel gehen wir davon aus, dass 1% der Kontrollpersonen eine falsch positive Antwort gegeben hat. Die tatsächliche Anzahl exponierter Kontrollpersonen reduziert sich damit also um 1. Im Falle großer relativer Häufigkeiten hat dieser Fehler einen eher kleinen Effekt (RR = 2,11 statt 2,0). Bei kleinen relativen Häufigkeiten kommt es jedoch zur Verdopplung des relativen Risikos (RR = 4,0 statt 2,0). Für das Odds Ratio verhält es sich sehr ähnlich.

Dieses numerische Beispiel lässt folgende Schlussfolgerungen zu:

1. Eine Fehlerabschätzung sollte zur Beurteilung der Reliabilität der berechneten Effektgröße durchgeführt werden.

2. Je größer die relative Häufigkeit exponierter Personen, desto verlässlicher der Wert der errechneten Effektgröße. Oder andersherum: bei geringen relativen Häufigkeiten reagiert der Effektschätzer sehr sensibel auf Fehler.
3. Eine allgemeine Abschätzung des Fehlers ermöglicht das Gauß'sche Fehlerfortpflanzungsgesetz (Bronštejn and Semendjaev, 1989)

	geringe rel. Häufigkeiten		große rel. Häufigkeiten	
	Patienten	Kontrollpers.	Patienten	Kontrollpers.
<b>exp. Fälle n</b>	4	2 (1)	40	20 (19)
<b>gesamt N</b>	100	100	100	100
<b>Risiko p</b>	0,04	0,02 (0,01)	0,4	0,2 (0,19)
<b>Odds o</b>	0,04	0,02 (0,01)	0,67	0,25 (0,23)
<b>rel. Risiko RR</b>	2,0 (4,0)		2,0 (2,11)	
<b>Odds Ratio OR</b>	2,04 (4,13)		2,67 (2,84)	

**Tabelle 4: Auswirkung eines Fehlers von -1% (Zahlen in Klammern) bezüglich der Anzahl exponierter Kontrollpersonen auf relatives Risiko und Odds Ratio für kleine und große relative Häufigkeiten**

### 1.7.8 Reliabilität und Validität

Reliabilität und Validität sind zwei wichtige Kriterien zur Beurteilung der Güte wissenschaftlicher Untersuchungen.

Die Reliabilität bezieht sich auf die Ergebnisse wissenschaftlicher Messungen bzw. Tests und dient als Maß für deren Verlässlichkeit. Ein Ergebnis ist dabei umso verlässlicher, je weniger es von (zufälligen) Fehlern beeinflusst wurde. Ein besonders reliables Ergebnis würde durch Wiederholung der Messung bzw. des Tests (unter gleichen Bedingungen) genau reproduziert werden können. Ist dagegen im Rahmen einer Untersuchung ein großer Fehler bzw. eine große Fehleranfälligkeit des Ergebnisses zu erwarten (oder gar beides zugleich), so ist von einer geringen Reliabilität auszugehen.

Die Validität hingegen ist ein Kriterium für die Belastbarkeit der Annahmen bzw. Schlussfolgerungen, die auf Basis von Untersuchungsergebnissen getroffen wurden. Beurteilt wird also weniger das Ergebnis selber als vielmehr dessen Interpretation seitens der Untersucher. Entsprechend kann der Grad der Validität diskutiert, nicht

jedoch bewiesen werden. Im Rahmen der Beurteilung der Belastbarkeit von Annahmen bezüglich eines Kausalzusammenhangs werden in der Regel drei Formen der Validität unterschieden. Die *statistische Validität* ist hoch, wenn die Untersuchungsergebnisse eine hohe Reliabilität aufweisen, die entsprechenden Annahmen also auf verlässlichen Werten beruhen. Können des Weiteren alternative Erklärungen für das Zustandekommen der vorliegenden Effekte bzw. deren Größe ausgeschlossen werden, so spricht man von *interner Validität*. Das dritte Kriterium für die Belastbarkeit gezogener Schlussfolgerungen ist die *externe Validität*. Diese ist hoch, wenn die Ergebnisse auf die Grundgesamtheit übertragbar sind, also allgemeine Gültigkeit besitzen.

### **1.7.9 Epidemiologische Studien in der wissenschaftlichen Diskussion**

In der Literatur wird die Verlässlichkeit von Ergebnissen epidemiologischer Studien immer wieder thematisiert und diskutiert. Eine Abhandlung von John P. A. Ioannidis mit dem Titel “Why most published research findings are false“ (Ioannidis, 2005) fasst die Problematik in folgenden Punkten zusammen:

Studienergebnisse seien laut Ioannidis umso wahrscheinlicher nicht wahr, je

1. kleiner die Studie (gemessen am Stichprobenumfang)
2. kleiner der untersuchte Effekt
3. größer die Anzahl getesteter Zusammenhänge
4. größer innerhalb eines wissenschaftlichen Gebietes die Variationen im Studiendesign, in der Definition von Parametern und Endpunkten und in den verwendeten Analysemodellen
5. größer die Voreingenommenheit gegenüber dem Gegenstand der Untersuchung
6. brisanter das Thema

Ein grundlegendes Problem epidemiologischer Studien seien außerdem die verschiedenen Formen der statistischen Verzerrung (Bias). So müssten speziell die besonders stark positiven und sehr signifikanten Ergebnisse in der Regel als Zeichen für eine besonders große statistische Verzerrung angesehen werden.

## 1.8 Metaanalyse

Als Metaanalyse wird die Kombination von Daten und Informationen zu einem im Vorfeld definierten wissenschaftlichen Thema bezeichnet. Sie ist somit die „Analyse der Analyse“ (Glass, 1976). Die Quellen (Studien) sollten dabei möglichst unabhängig sein. Ziel der Metaanalyse ist die Schätzung einer Effektgröße und damit die Beantwortung der Frage, ob tatsächlich ein Effekt vorliegt und wie groß dieser ist.

Das grundsätzliche Vorgehen kann in fünf Schritte gegliedert werden (DeCoster, 2009):

1. Definition des Gegenstands der Analyse
2. Erhebung der Daten (Literaturrecherche)
3. Aufbereitung der gesammelten Informationen
4. Analyse der zusammengetragenen Daten
5. Präsentation und Interpretation der Ergebnisse

Die Festlegung von Ein- bzw. Ausschlusskriterien im Rahmen der Literatursauswahl ist dabei von besonderer Bedeutung, da nur so gewährleistet werden kann, dass die gesammelten Daten und Effektgrößen möglichst homogen sind.



## 2 Material und Methode

### 2.1 Literaturrecherche

Ausgangspunkt für die Literaturrecherche war die Studie „Dental X-Rays and Risk of Meningioma“ (Claus et al., 2012), da diese auch die primäre Motivation für die hier vorliegende Arbeit darstellt. Von besonderem Interesse waren dabei von Claus et al. zitierten Publikationen, welche ebenfalls den Zusammenhang zwischen dentalem Röntgen und erhöhtem Meningeom-Risiko zum Thema hatten. Im Sinne des Schneeballsystems wurden diese Quellen ihrerseits auf relevante Literatur hin durchsucht.

Neben den Literaturverzeichnissen wissenschaftlicher Arbeiten wurde auch mittels der medizinischen Datenbank *PubMed* recherchiert. Verwendete Suchbegriffe können Tabelle 5 entnommen werden.

Strahlung/Risikofaktor	Meningeom	Röntgen	Zahnärztlich
radiation	meningioma	x-ray	dental
ionizing radiation	central nervous system tumor	radiography	low-dose
radiation induced	tumor of the brain	exposure	
risk			

**Tabelle 5: verwendete Suchbegriffe bei der Literaturrecherche (*PubMed*) geordnet nach Oberbegriffen und entsprechenden Synonymen**

Abgesehen von Literatur zum primären Thema dieser Arbeit wurde darüber hinaus auch nach verlässlichen Hintergrundinformationen gesucht. Folgende Themengebiete sollten dabei abgedeckt werden:

- Grundlagen zur Strahlenphysik und -biologie sowie evidenzbasierte Daten zum Strahlenrisiko
- Fakten zur durchschnittlichen Strahlenexposition der Bevölkerung
- Informationen zur Häufigkeit dentalen Röntgens und zu den dabei verwendeten Strahlendosen
- epidemiologische Daten zu Krebs allgemein und zu Hirntumoren und Meningeomen im Speziellen
- epidemiologische und statistische Methoden (Schwerpunkt: „Fall-Kontroll-Studie“)

Als Quellen dienten hier Stellungnahmen, Leitlinien und Berichte nationaler und internationaler Fachgesellschaften sowie staatlicher Behörden, Fachliteratur und groß angelegte epidemiologische Studien wie die Life-Span-Study (Radiation Effects Research Foundation). Auch in diesem Zusammenhang wurde die PubMed-Datenbank verwendet.

## **2.2 Literatúrauswahl**

In die engere Auswahl kamen nur Studien, die sich zumindest unter anderem mit der dentalen Röntgendiagnostik als möglichem Risikofaktor für die Entwicklung eines intrakraniellen Meningeoms beschäftigt haben. Es sollte sich außerdem um epidemiologische Studien mit entsprechender Datenerhebung und Berechnung eines Effektschätzers handeln und nicht etwa um reine Schätzungen oder statistische Extrapolationen. Dabei konnten bedingt durch die Seltenheit der Krankheit und den geringen zu erwartenden Effekt des möglichen Risikofaktors, nur retrospektive Fall-Kontroll-Studien gefunden werden.

Aufgrund der stetigen technischen Weiterentwicklung radiologischer Verfahren wäre es wünschenswert gewesen, nur Publikationen jüngeren Datums in diese Arbeit einzuschließen. Dies war jedoch nicht realisierbar, da es insgesamt nur recht wenige klinische Studien bezüglich des Zusammenhangs zwischen Meningeom-Entstehung und dentalem Röntgen gibt.

### **2.3 Methodik der Evaluation**

Die Analyse der in diese Arbeit eingeschlossenen Studien zielt in erster Linie auf die Beurteilung der Validität und Reliabilität ab. Das bedeutet, die jeweiligen Ergebnisse und Schlussfolgerungen werden auf ihre Belastbarkeit und allgemeine Gültigkeit hin überprüft. Die Berechnung einer gemeinsamen Effektgröße auf Basis der Daten aller hier untersuchten Studien wird nicht vorgenommen. Verantwortlich hierfür ist in erster Linie das so genannte „Äpfel-Birnen-Problem“ (Bortz and Döring, 2006). Demnach ist die Zusammenfassung von Ergebnissen, welche auf der Untersuchung sehr heterogener Kriterien basieren, wenig sinnvoll.

Zunächst werden im Folgenden die in diese Arbeit eingeschlossenen Studien vorgestellt und deren Ergebnisse sowie die daraus seitens der jeweiligen Autoren abgeleiteten Schlussfolgerungen wiedergegeben. Anschließend folgt ein Vergleich der Ergebnisse, wobei mögliche Gemeinsamkeiten und Widersprüche herausgestellt werden sollen. Daraufhin werden die in den jeweiligen Studien ermittelten Effektschätzer grafisch dem jeweils entsprechenden Anteil exponierter Kontrollpersonen zugeordnet, um einen Eindruck von der Reliabilität der Ergebnisse zu gewinnen.

Schließlich sollen allgemeine Schwächen der hier untersuchten Studien aufgezeigt und die Gültigkeit ihrer Ergebnisse vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Fakten und evidenzbasierter Erkenntnisse kritisch diskutiert werden. Dies wird anhand von vier wesentlichen Gesichtspunkten geschehen:

1. Studiendesign und -durchführung
2. Statistische Methodik
3. Interpretation und Präsentation der Ergebnisse

#### 4. Übereinstimmungen und Widersprüche in den Ergebnissen

Im letzten Teil dieser Arbeit soll dann zusammenfassend eine Einschätzung des aktuellen Kenntnisstands zur möglichen Erhöhung des Meningeom-Risikos durch dentale Röntgenuntersuchungen erfolgen.

##### **2.3.1 Vergleich der Studienergebnisse**

Wie oben beschrieben kann für die hier analysierten Studien kein gemeinsamer Effektschätzer ermittelt werden, da die im Rahmen der Datenerhebung abgefragten Parameter von Studie zu Studie deutlich variieren. Ein inhaltlicher Vergleich der Ergebnisse dagegen ist durchaus möglich, da alle Studien grundsätzlich die gleiche Thematik behandeln, nämlich den möglichen Zusammenhang zwischen dentalem Röntgen und der Entstehung von Meningeomen. Hier sollen also nicht statistische Werte und deren Ausprägung, sondern die Kernaussagen der verschiedenen Studien verglichen werden. Dazu finden sich zwischen den Studien insbesondere hinsichtlich der untersuchten Expositionsformen (also der Art der untersuchten Röntgenuntersuchung), aber auch hinsichtlich einiger anderer inhaltlicher Aspekte, mehrere Gemeinsamkeiten. Dementsprechend werden für den Vergleich thematische Kategorien gebildet, unter denen sich alle für diese Arbeit relevanten Ergebnisse zusammenfassen und vergleichen lassen. Folgende Kategorien konnten definiert werden:

- Risikoerhöhung in Abhängigkeit vom Alter bei Exposition
- Risikoerhöhung durch dentales Röntgen allgemein
- Risikoerhöhung durch Zahnstatusaufnahmen
- Risikoerhöhung durch Panoramaaufnahmen
- Risikoerhöhung durch Bissflügelaufnahmen
- Assoziation zwischen der Frequenz dentaler Röntgenaufnahmen und der Tumorlokalisierung

- Gliomrisiko durch dentales Röntgen

Der Vergleich besteht letztlich aus der Gegenüberstellung der zum jeweiligen Themengebiet passenden Erkenntnisse der hier untersuchten Studien. Zur Veranschaulichung werden schließlich die entsprechenden Studienergebnisse auch in Tabellenform dargestellt.

### **2.3.2 Darstellung der Reliabilität der Effektschätzer**

Zur grafischen Darstellung der Reliabilität der in den jeweiligen Studien ermittelten Effektgrößen (Abschnitt 3.3), werden in dieser Arbeit Streudiagramme verwendet. Dabei wird die Effektgröße auf der Y-Achse gegen die Reliabilität auf der X-Achse aufgetragen. Die Reliabilität wird dabei an der relativen Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen gemessen. Hintergrund ist die Überlegung, dass die ermittelte Effektgröße umso fehleranfälliger und damit weniger verlässlich ist, je geringer die relative Häufigkeit exponierter Personen.

Außerdem lässt sich in diesen Grafen darstellen, wie sich relatives Risiko und Odds Ratio in Abhängigkeit von der relativen Häufigkeit zueinander verhalten.

Die in den Streudiagrammen dargestellten Effektgrößen basieren auf den in der jeweiligen Studie angegebenen Zahlen. Dies sind die relativen Häufigkeiten exponierter Kontrollpersonen, sowie die dazugehörigen Effektschätzer. Dabei wird außer in einer Studie (Rodvall et al., 1998) als Effektschätzer das Odds Ratio verwendet, während das relative Risiko nicht angegeben wird. Um aber beide Werte mit einander vergleichen zu könne, wird über die absoluten Häufigkeiten für jedes Odds Ratio auch das relative Risiko berechnet. Des Weiteren wird auch das Odds Ratio noch einmal auf Basis der relativen Häufigkeiten berechnet, um den möglichen Unterschied zu den in den Studien mittels logistischer Regression ermittelten Werten darzustellen. Dieser Unterschied ergibt sich daraus, dass die im Rahmen einer Studie durch multiple logistische Regression ermittelten Werte im Nachhinein nicht genau reproduziert werden können, da die Primärdaten der jeweiligen Untersuchung nicht vorliegen.

Folgendes Beispiel soll zeigen, wie die für die grafischen Darstellungen verwendeten Werte zustande kommen:

In Tabelle 6 sind die Werte der absoluten Häufigkeiten für „Cases“ und „Controls“, sowie das jeweilige Odds Ratio (OR) direkt der Studie (hier: Claus et al., 2012) entnommen. Die relativen Häufigkeiten lassen sich nun aus den absoluten Häufigkeiten ableiten ( $p = \frac{\text{Anzahl exponierter Personen}}{\text{Gesamtzahl der Personen}}$ ). Diese dienen dann zur Berechnung des relativen Risikos ( $RR = \frac{p_1}{p_2}$ ) und des „alternativen“ Odds Ratios ( $OR' = \frac{p_1(1-p_2)}{(1-p_1)p_2}$ ).

Variable („Ever had bitewing“)	Cases (n=1319)	Cases in % (p <sub>1</sub> )	Controls (n=1290)	Controls in % (p <sub>2</sub> )	OR	RR	OR'
Aged < 10 y	239	18	209	16	1,3	1,1	1,1
Aged 10 - 19 y	682	52	620	48	1,4	1,1	1,2
Aged 20 - 49 y	1048	79	964	75	1,7	1,1	1,3
Aged ≥ 50 y	698	53	677	52	1,2	1,0	1,0
Any age	1127	85	1043	81	2,0	1,1	1,4

**Tabelle 6: Beispiel für die Ermittlung von RR und OR'. Werte für „Cases“, „Controls“ und „OR“ aus: Claus et al. 2012**

Tabelle 7 zeigt schließlich die Werte, welche zur Erstellung der grafischen Darstellung der Reliabilität der Effektschätzer und deren Vergleich untereinander verwendet werden. Relative Häufigkeiten und OR entstammen dabei direkt der jeweiligen Studie, während RR und OR' wie oben beschrieben ermittelt werden. In der Grafik werden dann die Werte der Effektschätzer (OR, RR und OR') auf der X-Achse den entsprechenden relativen Häufigkeiten auf der Y-Achse zugeordnet.

Variable („Ever had bitewing“)	Controls in %	OR	RR	OR'
Aged < 10 y	23,3	1,3	1,1	1,1
Aged 10 - 19 y	61,2	1,4	1,1	1,2
Aged 20 - 49 y	87,5	1,7	1,1	1,3
Aged ≥ 50 y	82,7	1,2	1,0	1,0
Any age	92,2	2,0	1,1	1,4

**Tabelle 7: Beispielwerte für grafische Darstellung der Reliabilität der Effektschätzer und deren Vergleich untereinander**

Eine Besonderheit des vorliegenden Beispiels (Claus et al., 2012) ist, dass die in der Studie angegebenen relativen Häufigkeiten (vgl.: Tabelle 7 „Controls in %“) aus unerklärlichen Gründen nicht mittels der ebenfalls angegebenen absoluten Häufigkeiten (vgl.: Tabelle 6 „Controls“) reproduziert werden können. Daher unterscheiden sie sich von den zur Berechnung von RR und OR<sup>1</sup> verwendeten relativen Häufigkeiten (vgl.: Tabelle 6 „Controls in %“). In den entsprechenden Grafiken werden in diesem Fall die in der Studie veröffentlichten relativen Häufigkeiten verwendet.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 In die Arbeit eingeschlossene Studien**

Sieben Fall-Kontroll-Studien aus dem Zeitraum 1980-2012 wurden bei der Literaturrecherche ermittelt und in die Analyse eingeschlossen:

1. “Case-Control Study of Intracranial Meningiomas in Women in Los Angeles County, California” (Preston-Martin et al., 1980)
2. “Risk Factors for Meningiomas in Men in Los Angeles County” (Preston-Martin et al., 1983)
3. “Risk Factors for Gliomas and Meningiomas in Males in Los Angeles County” (Preston-Martin et al., 1989)
4. “Amalgam Fillings, Diagnostic Dental X-rays and Tumours of the Brain and Meninges” (Ryan et al., 1992)
5. “Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumours of the central nervous system” (Rodvall et al., 1998)
6. “Dental X-Rays and the Risk of Intracranial Meningioma” (Longstreth et al., 2004)
7. “Dental X-Rays and Risk of Meningioma” (Claus et al., 2012)

Diese Studien beschäftigen sich alle mit dem Zusammenhang zwischen dentalem Röntgen und der Entstehung von intrakraniellen Meningeomen. Gleichzeitig werden häufig jedoch auch andere mögliche Risikofaktoren untersucht. Dies sind zum Beispiel Kopfverletzungen, häufiger Verzehr nitrithaltigen Fleisches, Amalgamfüllungen oder berufliche Schadstoffexposition. Einige Studien befassen sich außerdem mit der intrakraniellen Lokalisation der Meningeome und der Frage, ob dentales Röntgen eine Tumorinduktion insbesondere unterhalb des Tentorium cerebelli zur Folge haben könnte.



Nachfolgend werden zunächst die einzelnen Studien mit ihren Ergebnissen und Schlussfolgerungen vorgestellt.

### **3.1.1 “Case-Control Study of Intracranial Meningiomas in Women in Los Angeles County, California” (Preston-Martin et al., 1980)**

Diese Fall-Kontroll-Studie wurde im Jahr 1980 unter Frauen in Los Angeles County durchgeführt. Es sollte die Verbindung zwischen Meningeomen und allen Faktoren überprüft werden, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit der Meningeom-Entstehung in Zusammenhang gebracht worden waren. Zu diesen Faktoren zählten ionisierende Strahlung, der Konsum nitrithaltiger Fleischprodukte und Kopfverletzungen. Der Schwerpunkt wurde auf die Auswirkungen des medizinischen und zahnmedizinischen diagnostischen Röntgens gelegt. Neben der Tumorentstehung interessierte dabei auch dessen Lokalisation. Daher wurden Patientinnen mit tentorial oder subtentorial gelegenen Meningeom mit Patientinnen, deren Tumor an anderer Stelle im Gehirn lokalisiert war, hinsichtlich der Anzahl an bisher im Leben angefertigter Zahnstatusaufnahmen verglichen.

Als Teilnehmerinnen kamen alle Frauen unter 65 Jahren aus Los Angeles in Frage, bei denen zwischen dem 18. und 64. Lebensjahr ein Meningeom diagnostiziert worden war. Die Diagnose sollte dabei zwischen 1972 und 1975 gestellt worden sein. Als Kontrollperson wurde jeweils eine Nachbarin ausgewählt, welche nicht mehr als 5 Jahre jünger oder älter als die entsprechende Patientin sein durfte. Die Datenerhebung erfolgte mittels Telefoninterview und einem schriftlich zu beantwortenden Fragebogen zum Thema Röntgenexposition durch Zahnstatusaufnahmen. Zur Auswertung standen schließlich Informationen von insgesamt 185 Patientin-Nachbarin-Paaren zur Verfügung. Der zusätzliche Fragebogen zum Thema Zahnstatusaufnahmen wurde allerdings nur von 101 Paaren vollständig ausgefüllt. Die Auswertung erfolgte mittels multipler logistischer Regression und als Effektschätzer wurde das Odds Ratio mit entsprechendem p-Wert (P) berechnet.

Knapp über die Hälfte aller Patientinnen und Kontrollpersonen waren zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 50 Jahre.

Die gesammelten Informationen ergaben, dass mehr Patientinnen als Kontrollpersonen im Leben bereits mindestens 10-mal dental geröntgt wurden (OR = 1,4; p = 0,18) und auch häufiger anderen diagnostischen Röntgenuntersuchungen des Kopf-Hals-Bereiches unterzogen worden waren (OR = 1,5; p = 0,10). Außerdem fand die erste Röntgenuntersuchung im Leben bei mehr Patientinnen als Kontrollpersonen bereits vor dem 20. Lebensjahr statt (OR = 1,5; p = 0,19).

Was den Zahnstatus betrifft, so gab es mehr Patientinnen als Kontrollpersonen, bei denen im Leben bereits mehr als 5 Zahnstatusaufnahmen angefertigt wurden (OR = 1,6; p = 0,14). Auch in diesem Zusammenhang war eine erste Exposition vor seinem 20. Lebensjahr bei den Patientinnen häufiger als bei den Kontrollpersonen (OR = 4,0; p < 0,01). Außerdem hatten mehr Patientinnen die erste Zahnstatusaufnahme bereits vor 1945 (OR = 2,1; p = 0,03).

Die Häufigkeit von Zahnstatusaufnahmen wurde darüber hinaus auch mit der Tumorlokalisierung in Verbindung gebracht. So wiesen mehr Patientinnen mit tentorial oder subtentorial gelegenen Meningeomen in ihrer Historie 10 oder mehr Zahnstatusaufnahmen auf als Patientinnen mit einem Meningeom an anderer Stelle im Gehirn (OR = 4,9; p = 0,01).

Weitere Unterschiede traten im Zusammenhang mit medizinisch behandelten Kopfverletzungen (OR = 2,0; p = 0,01) und dem Verzehr von stark nitrithaltigem Fleisch zweimal oder häufiger pro Woche (OR = 2,8; p < 0,01) auf.

In der Diskussion werden schließlich drei Risikofaktoren genannt, die stark mit der Meningeom-Entstehung assoziiert seien:

1. Eine medizinisch versorgte Kopfverletzung in der Vergangenheit
2. Der Konsum bestimmter stark nitrithaltiger Lebensmittel
3. Die Strahlenexposition des Kopfes im Rahmen (zahn-) medizinischer diagnostischer Röntgenaufnahmen

Das herausragendste Ergebnis sei dabei das erhöhte Risiko, wenn der erste Zahnstatus schon vor dem 20. Lebensjahr angefertigt wurde (OR = 4,0).

Es wird jedoch zu bedenken gegeben, dass Ergebnisse, die auf via Interview gewonnenen Daten basieren, stets nur schwer beurteilbar seien. Die meist sehr eingeschränkte Fähigkeit von Studienteilnehmern, sich an zurückliegende medizinische und dentale Röntgenuntersuchungen zu erinnern, sei nur eines von vielen Problemen, die eine Interpretation erschweren.

Außerdem werden Zweifel geäußert, ob die Studienergebnisse auf die moderne Zeit zu übertragen seien, da die Strahlenexposition durch dentale Röntgenaufnahmen in früheren Jahren deutlich höher gewesen sei. Dafür spreche auch die Tatsache, dass mehr Patienten als Kontrollpersonen bereits vor 1945 exponiert worden seien.

Abschließend weisen die Autoren darauf hin, dass die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse nicht ausreichen würden, um die Unsicherheit bezüglich des kanzerogenen Potenzials niedrig dosierter Strahlung zu reduzieren.

### **3.1.2 “Risk Factors for Meningiomas in Men in Los Angeles County” (Preston-Martin et al., 1983)**

Im Gegensatz zur vorangegangenen Studie, befasst sich diese 1983 veröffentlichte Arbeit mit der Meningeom-Entstehung bei Männern. Auch diesmal sollten mögliche Risikofaktoren aus der Umwelt untersucht werden. Hierzu zählten in erster Linie Strahlenexposition durch medizinisches und zahnmedizinisches diagnostisches Röntgen, Kopfverletzungen und der Verzehr nitrithaltigen Fleisches. Außerdem wurden Parameter wie Job-Historie, Fälle von Krebs bzw. Hirntumoren in der Familie und der Konsum von Zigaretten und Alkohol erhoben.

Die Teilnehmer dieser Fall-Kontroll-Studie sollten in Los Angeles County beheimatet sein und zwischen 1972 und 1979 die Erstdiagnose Meningeom erhalten haben. Zum Zeitpunkt dieser Diagnose sollten die Patienten zwischen 25 und 69 Jahre alt sein. Die Kontrollgruppe bestand aus Nachbarn, welche bezüglich Geschlecht, Alter und Rasse auf den jeweiligen Patienten abgestimmt wurden. Die Teilnehmer wurden schließlich per Telefon interviewt. Insgesamt konnten Daten von 105 Patient-Nachbar-Paaren erhoben und ausgewertet werden. Die Analyse der gesammelten Informationen erfolgte

mittels multipler logistischer Regression. Die Risikoabschätzung erfolgte über das Odds Ratio, wobei die Signifikanz jeweils durch den p-Wert angegeben wurde.

Das mittlere Geburtsjahr von Patienten und Kontrollpersonen war 1921 und das mittlere Alter bei Diagnose 52,0 Jahre (Patienten) bzw. 51,9 Jahre (Kontrollpersonen).

Die erhobenen Daten zeigten, dass sieben Patienten und eine Kontrollperson schon vor dem 20. Lebensjahr einer Strahlentherapie im Bereich des Kopfes unterzogen worden waren (OR = 7,0; p = 0,04). Außerdem waren bei mehr Patienten als Kontrollpersonen mehr als fünf Zahnstatusaufnahmen vor 1945 angefertigt worden (OR = 2,7; p = 0,11). Der Zusammenhang zwischen der Tumorentstehung und der Exposition durch mehr als fünf Zahnstatusaufnahmen war dabei auf tentorial oder subtentorial gelegene Meningeome beschränkt und umso stärker, je früher diese Expositionen stattgefunden hatten.

Mehr Patienten als Kontrollpersonen hatten jemals den Boxsport ausgeübt (OR = 2,0; p = 0,03) und mehr Patienten gaben eine ernsthafte Kopfverletzung (nicht mit Boxen assoziiert) an, die eine Bewusstlosigkeit oder permanente Narbe zur Folge hatte (OR = 1,9; p = 0,01).

Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Meningeomen und dem Verzehr aller Arten nitrithaltigen Fleisches insgesamt konnte nicht festgestellt werden. Allerdings hatten mehr Patienten als Kontrollpersonen mehr als zwei Hot-Dogs pro Woche gegessen (OR = 2,6; p = 0,02).

Tabak- und Alkoholkonsum, sowie eine positive Familienanamnese bezüglich Krebs bzw. Hirntumoren konnten nicht mit einem erhöhten Meningeom-Risiko in Verbindung gebracht werden.

In der Diskussion stellen die Autoren insbesondere Kopfverletzungen und (zahn-)medizinische Röntgenexposition als mögliche Risikofaktoren heraus. So wird ein Odds Ratio von 3,5 (p = 0,02) für Patienten angegeben, die vor dem 20. Lebensjahr einer Strahlentherapie des Kopfes ausgesetzt waren und/oder die vor 1945 bereits fünf oder mehr Zahnstatusaufnahmen haben anfertigen lassen. Es wird aber angemerkt, dass

Zahnstatusaufnahmen vor 1945 mit ähnlich hohen Strahlendosen einhergegangen seien, wie sie heutzutage nur noch in der Strahlentherapie eingesetzt würden.

### **3.1.3 “Risk Factors for Gliomas and Meningiomas in Males in Los Angeles County” (Preston-Martin et al., 1989)**

1989 veröffentlichten Preston-Martin et al. diese Fall-Kontroll-Studie über Gliome und Meningeome bei Männern aus Los Angeles County. Zweck der Studie war es, die Bedeutung verschiedener Expositionen am Arbeitsplatz für die Entwicklung einer dieser Tumorarten, sowie die Bedeutung anderer bereits als potentiell kanzerogen identifizierter Faktoren zu untersuchen.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei welchen in den Jahren 1980-1984 ein Gliom oder Meningeom diagnostiziert worden war. Das Alter bei Diagnose durfte zwischen 25 und 69 Jahren liegen. Die Kontrollgruppe wurde aus je einem Nachbarn des jeweiligen Patienten gebildet, der diesem in Alter, Geschlecht und Rasse entsprechen sollte. Die Interviews wurden per Telefon geführt. Insgesamt wurden die Daten von 272 Patient-Nachbar-Paaren in die Analyse einbezogen. Dabei teilten sich die Fälle in 202 Gliompatienten und 70 Meningeompatienten. Die Auswertung erfolgte mittels multipler logistischer Regression. Zur Abschätzung des Risikos wurde das Odds Ratio mit entsprechenden p-Werten und Konfidenzintervallen (KI) berechnet.

In der Gruppe der Gliom-Fälle betrug das mittlere Geburtsjahr bei Patienten und Kontrollpersonen 1938, bei den Meningeom-Fällen dagegen etwa 1925. Das mittlere Alter bei Diagnose lag in der Gliom-Gruppe bei etwa 45 Jahren, in der Meningeom-Gruppe bei ca. 55 Jahren.

Im Ergebnisteil sprechen die Autoren von einer Erhöhung des Gliom-Risikos mit steigender Frequenz von Zahnstatusaufnahmen nach dem 25. Lebensjahr und einem ähnlichen Trend für das Meningeom-Risiko. Außerdem sei das Risiko für Gliome und Meningeome, unabhängig von der Art der Untersuchung, auch bei steigender Expositionsfrequenz vor dem 25. Lebensjahr erhöht, wenn auch nicht statistisch signifikant. Bezüglich der Häufigkeit nicht zahnmedizinischer Röntgenaufnahmen des

Kopfes konnten keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen festgestellt werden.

Abgesehen von der ionisierenden Strahlung, sei das Meningeom-, nicht aber das Gliomrisiko, zudem für Männer erhöht, welche sich 20 Jahre oder länger vor Diagnose eine schwere Kopfverletzung zugezogen hatten (OR = 2,3; KI = 1,1-5,4). Es wird weiterhin eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Kopfverletzungen und der Entwicklung von Meningeomen angenommen. So steige das Risiko mit zunehmender Verletzungshäufigkeit an.

Zigaretten- und Alkoholkonsum, der Verzehr nitrithaltigen Fleisches sowie Krebsfälle in der Familie konnten nicht mit der Entstehung eines Hirntumors in Verbindung gebracht werden.

Die Autoren unterstellen den eigenen Ergebnissen im Diskussionsteil eine eingeschränkte Generalisierbarkeit, da nur lebende Patienten eingeschlossen und interviewt werden konnten. Außerdem habe der Recall Bias ein Problem dargestellt. Sowohl bezüglich Kopfverletzungen als auch dentaler Röntgenaufnahmen sei der Recall befragter Personen generell eher schwach. Hinzu komme, dass Tumorpatienten sich häufig besser an solche Ereignisse erinnern könnten als die Kontrollpersonen, da sie zum Teil bereits nach einer möglichen Ursache für ihre Erkrankung geforscht haben könnten.

Hinsichtlich dentalen Röntgens wird schließlich herausgestellt, dass scheinbar die Häufigkeit von Zahnstatusaufnahmen nach dem 25. Lebensjahr mit einer Erhöhung des Risikos sowohl für Meningeome als auch für Gliome einhergehe. Diese Aussage findet sich auch im Abstract. Darüber hinaus würden die Ergebnisse auf eine mögliche Verbindung zwischen beiden Tumorarten und der Häufigkeit dentalen Röntgens (unabhängig von der Art der Untersuchung) vor dem 25. Lebensjahr hindeuten.

### **3.1.4 “Amalgam Fillings, Diagnostic Dental X-rays and Tumors of the Brain and Meninges” (Ryan et al., 1992)**

Diese Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 1992 befasst sich mit dem möglichen Einfluss von quecksilberhaltigen Amalgamfüllungen und diagnostischen zahnärztlichen Röntgenaufnahmen auf die Entstehung von Meningeomen und Gliomen.

Als Fälle kamen Patienten zwischen 25 und 74 Jahren in Frage, bei welchen im Studienzeitraum zwischen 1987 und 1990 ein Meningeom oder Gliom diagnostiziert worden war und die in der Metropolregion Adelaide (Australien) beheimatet waren. Die Kontrollpersonen wurden aus dem australischen Wählerverzeichnis entsprechend der erwarteten Verteilung des Alters ( $\pm 2$  Jahre), Geschlechts und der Postleitzahl von Hirntumor-Fällen in der Region ausgewählt. Nach Personen, die auf individueller Basis zu den jeweiligen Patienten gepasst hätten, wurde nicht gesucht. Die Stichprobe umfasste schließlich insgesamt 170 Patienten (110 Gliome und 60 Meningeome) und 417 Kontrollpersonen. Alle Studienteilnehmer wurden mittels eines standardisierten Fragebogens interviewt. Das Odds Ratio wurde zur Schätzung des relativen Risikos mit der multiplen logistischen Regression berechnet. Außerdem wurde das 95% Konfidenzintervall ermittelt. Als Signifikanzniveau wurden 5% festgelegt.

Weniger Gliompatienten als Kontrollpersonen sind mindestens einmal im Leben zahnärztlich geröntgt worden. Das entsprechende Odds Ratio beträgt 0,42 und ist statistisch signifikant. Hingegen war die Anzahl der Meningeompatienten, die mindestens einmal im Leben vom Zahnarzt geröntgt wurden, größer als die der Kontrollpersonen (OR = 1,37). Wurden aber nur die Frauen betrachtet (80% der Meningeompatienten), so betrug das Odds Ratio lediglich 0,86. Bei den Männern wurden dagegen 10 von 10 Patienten und 106 von 176 Kontrollpersonen jemals zahnärztlich geröntgt. Die Berechnung des Odds Ratio ist für diesen Fall nicht möglich.

Für dentale Strahlenexpositionen vor dem 25. Lebensjahr konnte weder ein erhöhtes Risiko für Gliome, noch für Meningeome festgestellt werden.

Panorama- und Zahnstatusaufnahmen wurden gesondert betrachtet. Für Gliompatienten, die im Leben mindestens einem OPG oder Zahnstatus ausgesetzt waren, ergab sich ein

nicht signifikantes Odds Ratio von 1,98. Dieses Ergebnis gilt jedoch nur für den Vergleich mit Personen, bei denen zwar im Leben niemals ein OPG oder Zahnstatus, jedoch durchaus andere dentale Röntgenaufnahmen angefertigt wurden. Das Odds Ratio könne laut den Autoren nun deshalb erhöht sein, weil das Gliomrisiko bei den Vergleichspersonen, die mindestens einmal im Leben zahnärztlich geröntgt wurden, scheinbar erniedrigt war (OR = 0,42). Es wurde daher zusätzlich eine Vergleichsgruppe aus Personen gebildet, die niemals dentalen Röntgenuntersuchungen ausgesetzt waren. In diesem Fall ergab sich ein Odds Ratio von 1,07.

Eine Assoziation zwischen Panorama- bzw. Zahnstatusaufnahmen und Meningeomen konnte nicht nachgewiesen werden.

Quecksilberhaltige Amalgamfüllungen schienen das Risiko für Gliome ebenfalls zu vermindern. Mehr Kontrollpersonen als Gliompatienten gaben an, mindestens eine Amalgamfüllung zu besitzen (OR = 0,47). Selbst in der Kategorie mit 14 oder mehr Füllungen ergab sich ein herabgesetztes Gliom-Risiko. Bei den Meningeom-Patienten zeigte sich ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für Personen mit 1-5 Amalgamfüllungen (OR = 1,36). Hingegen lag das Odds Ratio in allen Kategorien mit mehr als 6 Füllungen wieder unter 1,0. Keines der Ergebnisse zum Meningeom-Risiko durch Amalgamfüllungen erreichte statistische Signifikanz.

In der Diskussion stellen die Autoren die Vermutung auf, das verringerte Gliomrisiko durch Amalgamfüllungen könne auf unbekannte Einflussfaktoren und Recall Bias zurückzuführen sein. Gleiches gelte auch für den „protektiven“ Effekt dentalen Röntgens hinsichtlich der Gliom-Entstehung. Es sei nicht anzunehmen, dass ein biologischer Mechanismus existiere, der diesen Effekt möglicherweise erklären könnte.

Das erhöhte Meningeomrisiko für Männer durch dentale Röntgenuntersuchungen sei dagegen trotz geringer Fallzahlen statistisch signifikant.

Schließlich wird auch bezüglich der Panorama- und Zahnstatusaufnahmen auf die ebenfalls sehr geringen Fallzahlen und den bereits beschriebenen Einfluss, welchen die Wahl der Vergleichsgruppe auf das Odds Ratio ausübe, hingewiesen. Das erhöhte Gliom-Risiko (OR = 1,98) sei letztlich statistisch nicht signifikant.



Zusammenfassend heißt es, dass diese Studie keine Evidenz für die Annahme liefere, dass quecksilberhaltige Amalgamfüllungen, gewöhnliche Zahnaufnahmen, Panorama- oder Zahnstatusaufnahmen zur Entwicklung von Hirntumoren führen könnten. Davon ausgenommen sei das möglicherweise erhöhte Meningeomrisiko durch dentales Röntgen bei Männern.

### **3.1.5 “Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumours of the central nervous system” (Rodvall et al., 1998)**

1998 veröffentlichten Rodvall et al. die Ergebnisse ihrer Untersuchung über die Bedeutung von Amalgamfüllungen und zahnärztlichem Röntgen als Risikofaktoren für die Entstehung von Tumoren des Zentralen Nervensystems.

Für die Teilnahme an dieser Studie kamen alle Individuen zwischen 25 und 74 Jahren in Frage, die von März 1987 bis Februar 1990 im Einzugsgebiet der Neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Uppsala in Schweden wohnhaft waren. Aus dieser Population wurden Patienten mit der kürzlich histologisch bestätigten Diagnose eines primären intrakraniellen Glioms, Meningeoms oder Akustikusneurinoms ausgewählt. Die Kontrollgruppe wurde aus hinsichtlich Geschlecht, Geburtsdatum und Wohnbezirk zum jeweiligen Patienten passenden Individuen gebildet. Insgesamt konnten Informationen von 236 Patienten und 339 Kontrollpersonen gesammelt werden. Die Gruppe der Patienten setzte sich aus 126 Fällen von Gliomen, 74 Meningeomen und 36 Akustikusneurinomen zusammen. Die Datenerhebung erfolgte mittels Fragebogen. Dieser wurde vom jeweiligen Teilnehmer zu Hause ausgefüllt und anschließend an die Untersucher zurückgesendet. War der Patient selber zu krank zum Beantworten der Fragen, so wurde ein Verwandter gebeten, den Fragebogen auszufüllen. Im letzten Teil der Studie nahm ein verblindeter Zahnarzt Einsicht in die zahnärztlichen Unterlagen (des zuletzt besuchten Zahnarztes) von 89 Patienten und 131 Kontrollpersonen zur Überprüfung derer Angaben. Schließlich wurden das relative Risiko und das 95% Konfidenzintervall mittels multipler logistischer Regression berechnet. Dies stellt im Vergleich mit den sechs anderen hier untersuchten Studien eine Besonderheit dar, da Rodvall et al. als Einzige das relative Risiko, nicht aber das Odds Ratio berechnet bzw. angegeben haben.

Basierend auf den aus den Fragebögen gewonnenen Informationen wurden mehr Meningeompatienten als Kontrollpersonen ab dem 25. Lebensjahr mindestens einmal im Jahr vom Zahnarzt geröntgt (RR = 2,1). Das relative Risiko für Gliome lag dagegen bei 1,0 und für Akustikusneurinome bei 0,7. Für alle ZNS-Tumoren zusammengenommen ergab sich ein relatives Risiko von 1,1. Die Daten bezüglich Röntgenuntersuchungen vor dem 25. Lebensjahr seien sehr spärlich gewesen und daher nicht in die Analyse einbezogen worden.

Eine Risikoerhöhung durch quecksilberhaltige Amalgamfüllungen konnte nicht nachgewiesen werden. Das relative Risiko eines ZNS-Tumors lag für Patienten mit 6 - 15 Amalgamfüllungen bei 0,7 und für Patienten mit mehr als 15 Füllungen bei 0,9. Auch die relativen Risiken der einzelnen Tumorarten für sich genommen wiesen nicht auf ein erhöhtes Risiko hin. Zusätzlich fand eine Auswertung zahnärztlicher Unterlagen statt. Zwar waren die Fallzahlen relativ gering, aber auch auf Grundlage dieser Daten konnte kein Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und ZNS-Tumoren hergestellt werden.

In der Diskussion weisen die Autoren auf wichtige Einschränkungen ihrer Studie hin. Zu diesen zählen einerseits der Ausschluss der Daten bezüglich Röntgenexpositionen vor dem 25. Lebensjahr und andererseits das Fehlen von Angaben zur genauen Anzahl dentaler Röntgenuntersuchungen.

Weiter ist neben den immer geringeren Röntgendosen in der Zahnmedizin auch von anderen potentiellen Quellen für Bias die Rede, welche bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden müssten. Insbesondere wird hier der Recall Bias und damit die Qualität der erhobenen Daten genannt. So sei nicht ausreichend erforscht, wie der Wahrheitsgehalt von Patientenangaben bezüglich dentaler Röntgenexpositionen in Fall-Kontroll-Studien einzuschätzen bzw. zu überprüfen sei. In dieser Studie sei eine Validierung der zur Häufigkeit dentaler Röntgenuntersuchungen gemachten Angaben jedenfalls aufgrund des überwiegend mangelhaften Informationsgehalts der zahnärztlichen Akten nicht möglich gewesen.

Eine zusätzliche Fehlerquelle sei durch unbekannte Einflussfaktoren gegeben, die eine mögliche Rolle bei der Berechnung des Effektschätzers gespielt haben könnten.

Es wird schließlich geschlussfolgert, dass die vorgestellten Ergebnisse auf eine mögliche Risikoerhöhung für Meningeome durch regelmäßiges dentales Röntgen nach dem 25. Lebensjahr hinwiesen. Dieses Ergebnis sei jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Für einen Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und ZNS-Tumoren liefere die Studie keinerlei Evidenz.

### **3.1.6 “Dental X-Rays and the Risk of Intracranial Meningioma” (Longstreth et al., 2004)**

Diese Studie von Longstreth et al. aus dem Jahre 2004 untersucht den möglichen Zusammenhang zwischen der Entstehung intrakranieller Meningeome und der Strahlenexposition durch dentale Röntgenuntersuchungen. Genauer wurde bei den Untersuchungsmethoden zwischen der posterioren Bissflügelaufnahme, dem Zahnstatus, der lateralen kephalometrischen Schädelaufnahme (Fernröntgenseitenaufnahme) und der Panoramaschichtaufnahme unterschieden. Patienten, deren Meningeom auf oder unterhalb des Tentoriums lokalisiert war, wurden zusätzlich separat analysiert. Schließlich wurden auch zahnmedizinische Therapieformen und Diagnosen, die mit Röntgenaufnahmen assoziiert seien können (z.B. Extraktionen, Kronen, Brücken, Zahntraumata, Wurzelkanalbehandlungen usw.), hinsichtlich ihres Risikopotenzials bewertet.

Geeignet für die Teilnahme an dieser Fall-Kontroll-Studie waren Individuen, die mindestens 18 Jahre alt und in den Landkreisen (*counties*) King, Pierce oder Snohomish im Bundesstaat Washington (USA) beheimatet waren. Voraussetzung für die Einbeziehung in die Patientengruppe war weiterhin ein zwischen Januar 1995 und Juni 1998 diagnostiziertes intrakranielles Meningeom. Pro Fall wurden zwei Kontrollpersonen ermittelt, welche dem Patienten hinsichtlich Alter ( $\pm 5$  Jahre) und Geschlecht entsprechen mussten. Insgesamt standen für die Analyse die Daten von 200 Patienten und 400 Kontrollpersonen zur Verfügung. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 56,4 Jahre in der Patienten- und 55,4 Jahre in der Kontrollgruppe. Die Datenerhebung erfolgte mittels Telefoninterview. Zur Berechnung des Odds Ratio und dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall wurde die multiple logistische Regression eingesetzt.

Um mögliche Variationen des Risikos je nach Zeitpunkt der Strahlenexposition zu ermitteln, wurde die Anzahl an Untersuchungen in mehreren „10-Jahres-Zeitfenstern“ untersucht. So wurde beispielsweise die Anzahl an Zahnstatusaufnahmen eines Patienten in der 10-Jahres Periode zwischen 20 und 29 Jahren ermittelt und ein entsprechendes Odds Ratio berechnet. Dieses Zeitfenster wurde dann jeweils um ein Jahr verschoben, um dann wiederum das Odds Ratio zu bestimmen.

Die Auswertung des Datenmaterials ergab, dass bei mehr Patienten als Kontrollpersonen im Laufe ihres Lebens sechs oder mehr Zahnstatusaufnahmen angefertigt worden waren. Für diesen Fall ergab sich ein Odds Ratio von 2,06. Ein Nachweis für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte jedoch nicht erbracht werden. Alle anderen Formen von Röntgenuntersuchungen hatten keine statistisch signifikante Risikoerhöhung zur Folge. Das Odds Ratio war außerdem nicht erhöht, wenn der erste Zahnstatus bereits vor dem 20. Lebensjahr angefertigt worden war (Frauen: OR = 1,0; Männer: OR = 0,89). Eine Verbindung zwischen dentalem Röntgen und der Tumorlokalisation konnte ebenfalls nicht hergestellt werden.

Die Analyse der 10-Jahres-Zeitfenster zeigte ein erhöhtes Risiko mit steigender Frequenz von Zahnstatusaufnahmen im Zeitabschnitt 15 - 40 Jahre vor der Diagnose. Die Untergrenze der Konfidenzintervalle lag allerdings nur für die Zeitfenster, die 22 - 30 Jahre vor der Diagnose begannen, über 1,0. Für Bissflügel- und Panoramaaufnahmen ergab die Zeitfenster-Analyse keine Risikoerhöhung und die 95% Konfidenzintervalle schlossen immer den Wert 1,0 mit ein.

Schließlich zeigte sich auch im Zusammenhang mit zahnmedizinischen Prozeduren, die möglicherweise mit der Anfertigung von Röntgenaufnahmen in Verbindung stehen, keinerlei Risikoerhöhung.

Die Autoren sehen eine Übereinstimmung ihrer Ergebnisse mit denen von Preston-Martin et al., die von einem möglichen Risiko durch Zahnstatusaufnahmen berichtet hatten. Im Gegensatz zu Preston-Martin et al. habe man jedoch keinen Beweis für ein erhöhtes Risiko durch Expositionen in jungem Alter gefunden.

Als eine potentielle Quelle für Bias wird die unerwartet geringe Bereitschaft zur Teilnahme seitens möglicher Kontrollpersonen genannt. Darüber hinaus seien auch unbekannte Einflussfaktoren denkbar. Außerdem sei sowohl aufgrund der vielen untersuchten Röntgenmethoden als auch aufgrund der Zeitfenster-Analyse die Durchführung sehr vieler statistischer Tests nötig gewesen. Es sei daher denkbar, dass die wenigen statistisch signifikanten Ergebnisse lediglich Zufallsprodukte sein könnten.

Alles in allem würden die Ergebnisse der Studie auf eine mögliche Assoziation zwischen niedrig dosierter Strahlung, wie sie in der Zahnmedizin zum Einsatz komme, und der Entwicklung eines Meningeoms mehrere Dekaden nach Exposition hinweisen. Dabei sei aber nur der Zahnstatus mit einer Risikoerhöhung assoziiert. Allerdings nehme sowohl die Häufigkeit von Zahnstatusaufnahmen als auch die damit verbundene Strahlenexposition stetig ab. Demzufolge sei zu erwarten, dass die Zahl der (wenn überhaupt) durch Zahnstatusaufnahmen induzierten Meningeome zukünftig weiter abnehme.

### **3.1.7 “Dental X-Rays and Risk of Meningioma” (Claus et al., 2012)**

Ziel der 2012 veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie von Claus et al. war es, den Zusammenhang zwischen dentaler Röntgenexposition und dem Risiko eines intrakraniellen Meningeoms zu überprüfen. Dazu wurden die Studienteilnehmer nach der Häufigkeit von Bissflügelaufnahmen, Zahnstatusaufnahmen, Panoramaschichtaufnahmen und Kopf-CTs sowie zum jeweiligen Alter bei Exposition befragt. Zusätzlich wurden Informationen über die Häufigkeit verschiedener zahnärztlicher Behandlungen gesammelt. Hierzu zählten Wurzelkanalbehandlungen, dentale Implantate, das Anfertigen von Totalprothesen und kieferorthopädische Behandlungen. Ein weiterer Fokus wurde schließlich auf die Radiotherapie zur Behandlung benignen oder malignen Läsionen im Bereich des Gesichts, Kopfes oder Halses gelegt.

Für die Teilnahme an dieser Studie kamen alle Individuen in Frage, bei denen zwischen 1. Mai 2006 und 28. April 2011 ein intrakranielles Meningeom diagnostiziert und histologisch bestätigt wurde. Zur Zeit der Diagnose sollten die Patienten zwischen 20 und 79 Jahre alt sein und in Connecticut, Massachusetts, North Carolina oder aber in

einem von 6 bestimmten Landkreisen (*counties*) in Kalifornien bzw. 8 Landkreisen in Texas wohnen. Mögliche Kontrollpersonen wurden via Zufallstelefonanruf (Random-Digit-Dialing) kontaktiert und sollten den Patienten hinsichtlich Alter ( $\pm 5$  Jahre), Geschlecht und Heimatstaat entsprechen. Die Stichprobe umfasste letztlich 1433 Patienten und 1350 Kontrollpersonen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 57,4 Jahren und das der Kontrollpersonen bei 57,5 Jahren. Unter den Teilnehmern gab es mehr Frauen als Männer. Alle Teilnehmer wurden per Telefon anhand eines zuvor entwickelten Fragebogens interviewt.

Um aus den gesammelten Daten das Odds Ratio sowie das 95% Konfidenzintervall zu berechnen, wurde ein multiples logistisches Regressionsmodell verwendet. Um zu vermeiden, dass der Effekt einer therapeutischen Röntgenexposition die Ergebnisse bezüglich der dentalen Exposition beeinflusst, wurden alle therapeutisch exponierten Individuen von dentalröntgenologischen Analysen ausgeschlossen.

Der Großteil aller Teilnehmer gab mindestens eine Bissflügelaufnahme im bisherigen Leben an (95,8% der Patienten und 92,2% der Kontrollpersonen). Das entsprechende Odds Ratio beträgt 2,0. Unabhängig vom Alter des Patienten stieg das Odds Ratio mit steigender Häufigkeit von Bissflügelaufnahmen (weniger als jährlich vs. jährlich oder mehr) an. Beim Zahnstatus zeigte sich insbesondere bei jüngeren Patienten eine ähnliche Tendenz, jedoch weniger stark ausgeprägt und ohne statistische Signifikanz. Die Anzahl an Patienten und Kontrollpersonen, bei denen, unabhängig von Häufigkeit und Alter, im Leben mindestens ein Zahnstatus angefertigt wurde, ist im Verhältnis nahezu gleich (OR = 1,0).

Die Panoramaschichtaufnahme kam unter den Studienteilnehmern insgesamt seltener vor als Bissflügel- und Zahnstatusaufnahmen. Das Odds Ratio für Individuen, die unabhängig vom Alter von mindestens einer Panoramaaufnahme im Leben berichteten, lag bei 1,0. Dagegen betrug das Odds Ratio 4,9 für Personen, die bereits im Alter von unter 10 Jahren einer solchen Untersuchung unterzogen worden waren. Für alle Altersklassen war das Odds Ratio bei mindestens jährlicher Panoramaaufnahme größer als bei weniger häufigen Aufnahmen.

Die Anzahl an Kopf-CT-Aufnahmen im Zeitraum vor der Meningeom-Diagnose unterschied sich zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe nicht (OR = 1,0).

Außerdem konnte kein Zusammenhang zwischen zahnärztlichem Röntgen und einer Tumorlokalisierung unterhalb des Tentorium cerebelli festgestellt werden.

Die Auswertung der Angaben zur Radiotherapie ergab, dass mehr Patienten als Kontrollpersonen aufgrund einer malignen oder benignen Läsion im Kopf-, Hals- oder Gesichtsbereich behandelt wurden (OR = 1,8).

Schließlich berichteten mehr Patienten als Kontrollpersonen über dentale Implantate (OR = 1,3). Für alle anderen zahnärztlichen Prozeduren zeigten sich keine Anzeichen einer Risikoerhöhung.

In der Diskussion beschreiben die Autoren ihre Arbeit als bis dahin größte ihnen bekannte Fall-Kontroll-Studie zum Thema dentale Röntgenexposition und Meningeom-Risiko. Der große Stichprobenumfang sei eine Stärke, da dieser im Gegensatz zu Studien mit geringeren Teilnehmerzahlen eher das Erkennen kleiner Effekte, wie sie bei Exposition mit niedrigen effektiven Dosen zu erwarten seien, ermögliche. Außerdem habe die Studie den Vorteil, dass die untersuchten Strahlendosen aufgrund des technischen Fortschritts im Vergleich zu früheren Studien wesentlich geringer seien. Damit hätten die vorliegenden Ergebnisse einen größeren Bezug zur aktuellen Praxis.

Die Studie weise allgemein auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dentaler Röntgenexposition und einem erhöhten Risiko für intrakranielle Meningeome hin. Dies gelte insbesondere für häufige Expositionen in jungen Jahren.

Statistisch signifikante Ergebnisse würden eine Risikoerhöhung durch Bissflügel- und Panoramaaufnahmen zeigen. Genauer gesagt suggerieren die Autoren, das Risiko sei durch eine einzige Bissflügelaufnahme im Leben verdoppelt und durch eine Panoramaaufnahme vor dem 10. Lebensjahr sogar verfünffacht. Die Risikoschätzungen für den Zahnstatus seien zwar nicht signifikant, würden jedoch durchweg in die gleiche Richtung weisen wie die zwei anderen Untersuchungsarten.

Eine Einschränkung der Studie sei durch die nur schwer abschätzbaren Folgen des Recall Bias gegeben. Um diesen Fehler etwas zu minimieren habe man im Rahmen der Datenerhebung nicht nach der genauen Anzahl von Röntgenuntersuchungen gefragt, sondern stattdessen nach „jährlich oder mehr“ bzw. „weniger als jährlich“.

Abschließend wird die Wichtigkeit der Ergebnisse dieser Studie betont. Grund hierfür sei, dass das zahnärztliche Röntgen immer noch die häufigste artifizielle Quelle für die Exposition des Menschen mit ionisierender Strahlung sei. Außerdem werde fortlaufend nachgewiesen, dass die ionisierende Strahlung der primäre Umwelt-Risikofaktor für die Meningeom-Entstehung sei. So sei die dentale Radiografie zwar bei entsprechender Indikation ein wertvolles diagnostisches Werkzeug, jedoch könnten Patienten vermutlich von einer Verringerung der Strahlenexposition des Kopfes profitieren.



### 3.2 Studienergebnisse im Vergleich

Die vorgestellten Ergebnisse sollen nun inhaltlich untereinander verglichen werden. Insbesondere soll geprüft werden, inwieweit sich die jeweiligen Ergebnisse zum Thema zahnärztliches Röntgen und Meningeom-Risiko untereinander stützen oder widersprechen. Dabei wird allerdings noch keine Bewertung der jeweiligen Ergebnisse vorgenommen.

Für den Vergleich der Studienergebnisse ist es zunächst wichtig, kurz gewisse Unterschiede bezüglich der jeweiligen Studienpopulationen und der im Rahmen der Studien untersuchten Parameter aufzuzeigen. Tabelle 8 zeigt die Altersspanne der in die jeweilige Studie eingeschlossenen Personen, sowie das Durchschnittsalter der entsprechenden Studienpopulation (sofern angegeben). In Tabelle 9 ist der Umfang der einzelnen Stichproben aufgeführt. Die Anzahl der von den jeweiligen Autoren festgelegten und schließlich im Rahmen des Patienteninterviews erhobenen Parameter bezüglich des Zusammenhangs zwischen ionisierender Strahlung und dem Risiko eines Hirntumors kann Tabelle 10 entnommen werden. Schließlich werden in Tabelle 11 die erhobenen Parameter zusammenfassend dargestellt.

<b>Studie</b>	<b>Alter bei Diagnose in Jahren</b>	<b>Durchschnittsalter in Jahren</b>
Preston-Martin et al. (1980)	18-64	/*
Preston-Martin et al. (1983)	25-69	52
Preston-Martin et al. (1989)	25-69	45
Ryan et al. (1992)	25-74	/*
Rodvall et al. (1998)	25-74	/*
Longstreth et al. (2004)	18-70+	56,3
Claus et al. (2012)	20-79	57,4

**Tabelle 8: Altersspanne und Durchschnittsalter der Studienteilnehmer; \* kein Durchschnittsalter angegeben**

<b>Studie</b>	<b>Stichprobenumfang</b>
Preston-Martin et al. (1980)	370
Preston-Martin et al. (1983)	210
Preston-Martin et al. (1989)	544
Ryan et al. (1992)	587
Rodvall et al. (1998)	575
Longstreth et al. (2004)	600
Claus et al. (2012)	2783

**Tabelle 9: Größe des Stichprobenumfangs**

<b>Studie</b>	<b>Anzahl der Parameter</b>
Preston-Martin et al. (1980)	18
Preston-Martin et al. (1983)	30
Preston-Martin et al. (1989)	12
Ryan et al. (1992)	18
Rodvall et al. (1998)	12
Longstreth et al. (2004)	20
Claus et al. (2012)	63

**Tabelle 10: Anzahl im Rahmen der jeweiligen Studie erhobener Parameter**

<b>Studie</b>	<b>Untersuchter Aufnahmetyp</b>	<b>Definierte Parameter</b>
Preston-Martin et al. (1980)	Dentales Röntgen	- mehr als 10 Aufnahmen im Leben - 10 oder weniger Aufnahmen
	Zahnstatus	- mindestens eine Aufnahme im Leben - mehr als 5 Aufnahmen im Leben - erste Aufnahme vor 20. LJ - erste Aufnahme vor 1945
Preston-Martin et al. (1983)	Zahnstatus	- mehr als 5 Aufnahmen im Leben
	Zahnstatus (bezgl. Tumorlokalisation)	Zeitperioden: gesamtes Leben, vor 1960, vor 1945 - niemals exponiert - 1-4 Aufnahmen - mindestens 5 Aufnahmen
Preston-Martin et al. (1989)	Dentales Röntgen (vor 25.LJ) und Zahnstatus (nach 25. LJ)	- nie oder seltener als alle 5 Jahre - alle 2-5 Jahre - jedes Jahr
Ryan et al. (1992)	Dentales Röntgen und Panoramaschichtaufnahme/ Zahnstatus	- jemals exponiert - jemals vor 25. LJ exponiert - noch nie exponiert
Rodvall et al. (1998)	Dentales Röntgen (nach 25. LJ)	- nie oder seltener als alle 5 Jahre - seltener als jährlich, aber häufiger als alle 5 Jahre - mindestens einmal im Jahr
Longstreth et al. (2004)	Bissflügelaufnahme	- noch nie exponiert - 1-10 Aufnahmen - mehr als 11 Aufnahmen
	Zahnstatus	- noch nie exponiert - 1-5 Aufnahmen - mehr als 6 Aufnahmen
	Panoramaaufnahme	- noch nie exponiert - 1-2 Aufnahmen - Mehr als 3 Aufnahmen
Claus et al. (2012)	Bissflügelaufnahme, Zahnstatus, Panoramaaufnahme	Alter: <10, 10-19, 20-49, >49, jedes Alter - jemals exponiert - nicht exponiert - seltener als jährlich - mindestens jährlich

**Tabelle 11: Im Rahmen der Patienteninterviews erhobene Parameter**

Eine Schwierigkeit des Vergleichs der Studienergebnisse ergibt sich aus der inhaltlichen Heterogenität der einzelnen Studien (vgl. Tabelle 11), denn obwohl sich alle Untersuchungen grundsätzlich mit der gleichen Fragestellung auseinandersetzen, sind doch die im Rahmen der Datenerhebung abgefragten Parameter sehr unterschiedlich. Die größten Variationen finden sich hinsichtlich der Frage nach dem Alter des Individuums bei Exposition, der Anzahl bzw. der Häufigkeit der Expositionen sowie der Differenzierung verschiedener Röntgenuntersuchungen.

### **3.2.1 Risikoerhöhung in Abhängigkeit vom Alter bei Exposition**

Bis auf Preston-Martin et al. (1983) untersuchten alle Studien unter anderem den Zusammenhang zwischen dem Tumorrisiko und dem Alter des jeweiligen Individuums bei Röntgenexposition. Dabei waren besonders Expositionen im Kindes- bzw. Jugendalter von Interesse. Entsprechend wurde zwischen Expositionen vor und nach dem 20. bzw. dem 25. Lebensjahr unterschieden. Claus et al. befragten die Studienteilnehmer hinsichtlich des Zeitpunkts verschiedener Röntgenaufnahmen als einzige noch differenzierter (unter 10 Jahren, 10-19 Jahre, 20-49 Jahre und über 50 Jahre).

Eine Risikoerhöhung durch Röntgenuntersuchungen vor dem 20. Lebensjahr zeigt sich in der Studie von Preston-Martin et al. 1980. Hier findet sich außerdem, wie auch in der folgenden Untersuchung von 1983, ein positiver Zusammenhang mit Expositionen vor 1945. Dabei lässt sich hier jedoch nicht direkt auf das Alter des Individuums bei Exposition schließen. Später beschreiben auch Claus et al. (2012) ein erhöhtes Risiko durch dentales Röntgen in frühen Jahren (insbesondere durch Panoramaaufnahmen vor dem 10. Lebensjahr).

Ryan et al. sehen 1992 zwar einen allgemeinen Zusammenhang zwischen dentalem Röntgen und Meningeomen (zumindest bei Männern), finden jedoch keine signifikante Assoziation mit einer Exposition vor dem 25. Lebensjahr. Schließlich untersuchen Longstreth et al. 2004 in Anlehnung an die Ergebnisse von Preston-Martin et al. (1980) die Auswirkungen einer Exposition vor dem 20. Lebensjahr. Ein positiver Zusammenhang mit der Meningeom-Entstehung kann in ihrer Studie diesbezüglich jedoch nicht festgestellt werden.

1989 sprechen Preston-Martin et al. von einem nachweislich gesteigerten Risiko erst nach dem 25. Lebensjahr. Gleiches gilt für die Studie von Rodvall et al. (1998). Hier kann keine Aussage zur Gefährdung durch Expositionen vor dem 25. Lebensjahr getroffen werden, da die entsprechenden Patientenangaben unzureichend seien, sodass diese letztlich von der Analyse ausgeschlossen wurden.

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zusammen.

<b>Studie</b>	<b>Risiko erhöht vor 20./25.LJ?</b>	<b>Risiko erhöht nach 20./25.LJ?</b>
Preston-Martin (1980)	ja	nicht signifikant
Preston-Martin (1983)	/	/
Preston-Martin (1989)	nicht signifikant	ja
Ryan (1992)	nein	/
Rodvall (1998)	/	ja
Longstreth (2004)	nein	/
Claus (2012)	ja	ja

**Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Meningeomrisiko und Alter des Individuums bei Exposition**

### **3.2.2 Risikoerhöhung durch dentales Röntgen allgemein**

Gemeint sind hier alle möglichen Formen dentalen Röntgens. In diesen Fällen haben die jeweiligen Autoren keine weitere Unterscheidung verschiedener Aufnahmearten vorgenommen.

Eine für beide Geschlechter statistisch signifikante Risikoerhöhung durch dentale Röntgenuntersuchungen allgemein ergibt sich bei Rodvall et al. (1998). Dagegen beschreiben Ryan et al. (1992) ein erhöhtes Meningeom-Risiko nur für Männer. Ähnliche Tendenzen zeigen sich auch in zwei Studien von Preston-Martin et al. (1980 und 1989). Die entsprechenden Ergebnisse sind jedoch in beiden Fällen statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus betrifft die Studie von 1980 nur Frauen. In den drei verbleibenden Studien finden sich keine Angaben zum Einfluss zahnärztlicher Röntgenuntersuchungen allgemein. Tabelle 13 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse.

Studie	Risiko durch dentales Röntgen erhöht?	Kritische Expositionshäufigkeit	Betroffenes Geschlecht
Preston-Martin (1980)	nicht signifikant	mehr als 10 Expositionen im Leben	Frauen
Preston-Martin (1983)	/	/	/
Preston-Martin (1989)	nicht signifikant	eine Exposition pro Jahr vor 25.LJ	Männer
Ryan (1992)	ja	min. eine Exposition im Leben	beide
Rodvall (1998)	ja	min. eine Exposition im Jahr	beide
Longstreth (2004)	/	/	/
Claus (2012)	/	/	/

**Tabelle 13: Meningeomrisiko durch dentales Röntgen allgemein**

### 3.2.3 Risikoerhöhung durch Zahnstatusaufnahmen

Da die Zahnstatusaufnahme mit der verhältnismäßig höchsten Strahlenexposition aller zahnärztlichen Röntgenuntersuchungen (abgesehen vom CT) einhergeht, erscheint es nur logisch, dass diese Art der Röntgenuntersuchung am häufigsten mit einem erhöhten Meningeom-Risiko in Verbindung gebracht wird.

Sowohl in allen drei Studien von Preston-Martin et al. als auch bei Longstreth et al., zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko. Bei näherer Betrachtung fällt jedoch auf, dass die Voraussetzungen unter denen die Zahnstatusaufnahme das Meningeom-Risiko erhöhen soll stark variieren. So ist das Risiko in der frühesten Studie bereits durch eine einzige Exposition vor dem 20. Lebensjahr bzw. vor 1945 erhöht (Preston-Martin et al., 1980), während dagegen laut der folgenden Studie erst fünf Expositionen, welche alle noch vor 1945 erfolgt sein müssen, zu einem signifikant erhöhten Risiko führen (Preston-Martin et al., 1983). Bei Longstreth et al. zeigt sich schließlich eine Risikoerhöhung ab sechs Zahnstatusaufnahmen, die über das gesamte Leben verteilt sein können. 1989 postulieren Preston-Martin et al. dann ein erhöhtes Risiko mit steigender Häufigkeit von Zahnstatusaufnahmen nach dem 25. Lebensjahr, wobei das Ergebnis statistisch nicht signifikant ist. Auch bei Claus et al. zeigen sich lediglich nicht

signifikante Tendenzen für ein erhöhtes Risiko durch Zahnstatusaufnahmen. Ryan et al. (1992) können schließlich gar keinen entsprechenden Zusammenhang feststellen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

<b>Studie</b>	<b>Risiko durch Zahnstatus erhöht?</b>	<b>Kritische Expositionshäufigkeit</b>
Preston-Martin (1980)	ja	erste Exposition vor 20.LJ
Preston-Martin (1983)	ja	min. 5 Expositionen vor 1945
Preston-Martin (1989)	nicht signifikant	eine Exposition im Jahr ab 25.LJ
Ryan (1992)	nein	/
Rodvall (1998)	/	/
Longstreth (2004)	ja	min. 6 Expositionen im Leben
Claus (2012)	nicht signifikant	/

**Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Meningeomrisiko und Strahlenexpositionen im Rahmen von Zahnstatusaufnahmen**

### 3.2.4 Risikoerhöhung durch Panoramaschichtaufnahmen

Nur drei der vorliegenden Studien untersuchen Panoramaschichtaufnahmen als möglichen Risikofaktor für die Entstehung von Meningeomen.

Sowohl Ryan et al. (1992) als auch Longstreth et al. (2004) können im Zusammenhang mit dieser Untersuchungsmethode kein erhöhtes Risiko feststellen. Lediglich Claus et al. (2012) beschreiben eine Risikozunahme durch Panoramaschichtaufnahmen, insbesondere bei Exposition in jungen Jahren und mit steigender Frequenz.

Tabelle 15 zeigt noch einmal die entsprechenden Ergebnisse.

Studie	Risiko durch OPG erhöht?	Kritische Expositionshäufigkeit
Preston-Martin (1980)	/	/
Preston-Martin (1983)	/	/
Preston-Martin (1989)	/	/
Ryan (1992)	nein	/
Rodvall (1998)	/	/
Longstreth (2004)	nein	/
Claus (2012)	ja	min. eine Exposition vor 20.LJ oder min. eine Exposition im Jahr (altersunabhängig)

**Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Meningeomrisiko und Strahlenexpositionen im Rahmen von Panoramaschichtaufnahmen**

### 3.2.5 Risikoerhöhung durch Bissflügelaufnahmen

Die Häufigkeit von Bissflügelaufnahmen wird nur bei Longstreth et al. (2004) und Claus et al. (2012) erfasst und analysiert.

Longstreth et al. können keine signifikante Risikozunahme durch Bissflügelaufnahmen feststellen. Dagegen nehme das Risiko laut Claus et al., unabhängig vom Alter des Individuums bei Exposition, mit steigender Häufigkeit zu und sei sogar bereits ab einer einzigen Aufnahme im Leben erhöht.

Tabelle 16 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Studie	Risiko durch Bissflügelaufnahme erhöht?	Kritische Expositionshäufigkeit
Preston-Martin (1980)	/	/
Preston-Martin (1983)	/	/
Preston-Martin (1989)	/	/
Ryan (1992)	/	/
Rodvall (1998)	/	/
Longstreth (2004)	nein	/
Claus (2012)	ja	min. eine Exposition im Leben und mit steigender Häufigkeit (altersunabhängig)

**Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Meningeomrisiko und Strahlenexpositionen im Rahmen von Bissflügelaufnahmen**



### 3.2.6 Assoziation zwischen Frequenz dentaler Röntgenaufnahmen und Tumorlokalisierung

Einige Studien untersuchen die intrakranielle Lokalisation der Meningeome (Tabelle 11). Dabei werden Tumoren unterhalb des Tentorium cerebelli von solchen an anderer Stelle im Gehirn unterschieden. Es sollte festgestellt werden, ob die subtentoriale Tumorumlage mit der Frequenz dentaler Röntgenuntersuchung in Verbindung steht. Hintergrund ist die Überlegung, dass sich die Teile des Gehirns, die unterhalb des Tentoriums liegen, eher im Strahlengang dentaler Röntgenuntersuchungen befinden könnten als andere Areale.

Im Rahmen der Untersuchungen von Preston-Martin et al. 1980 und 1983 findet sich tatsächlich ein Zusammenhang zwischen häufigen Röntgenexpositionen und der subtentorialen Lage von Meningeomen. Jüngere Studien von Longstreth et al. (2004) und Claus et al. (2012) bestätigen diese Ergebnisse jedoch nicht.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 17.

<b>Studie</b>	<b>Zusammenhang mit Tumorlokalisierung</b>
Preston-Martin (1980)	ja
Preston-Martin (1983)	ja
Preston-Martin (1989)	/
Ryan (1992)	/
Rodvall (1998)	/
Longstreth (2004)	nein
Claus (2012)	nein

**Tabelle 17: Zusammenhang zwischen der Frequenz dentaler Röntgenaufnahmen und der Tumorlokalisierung**

### 3.2.7 Gliomrisiko durch dentales Röntgen

Drei Studien befassen sich mit dem möglichen Einfluss zahnärztlichen Röntgens auf die Entstehung von Gliomen.

Preston-Martin et al. (1989) sehen ein statistisch signifikantes Gliom-Risiko durch Zahnstatusaufnahmen nach dem 25. Lebensjahr, welches mit steigender Expositionshäufigkeit zunimmt. Vor dem 25. Lebensjahr zeigt sich lediglich die Tendenz einer Risikoerhöhung durch zahnärztliches Röntgen allgemein, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Untersuchungen von Ryan et al. (1992) bringen insgesamt sogar eine Verringerung des Gliom-Risikos durch dentale Röntgenuntersuchungen hervor. In der Studie von Rodvall et al. (1998) kann schließlich ebenfalls kein positiver Zusammenhang aufgezeigt werden.

Tabelle 18 fasst die Ergebnisse zum Gliomrisiko durch dentales Röntgen zusammen.

<b>Studie</b>	<b>Gliom-Risiko erhöht?</b>	<b>Kritische Expositionshäufigkeit</b>
Preston-Martin (1980)	/	/
Preston-Martin (1983)	/	/
Preston-Martin (1989)	ja	Exposition min. alle 5Jahre ab 25.LJ
Ryan (1992)	nein	/
Rodvall (1998)	nein	/
Longstreth (2004)	/	/
Claus (2012)	/	/

**Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Gliomrisiko und dentalem Röntgen**

### 3.3 Vergleich von Effektgröße und Verlässlichkeit

Wie oben beschrieben (s. Abschnitt 1.7.7), können sich mögliche Fehler unter Umständen sehr stark auf den Wert des Effektschätzers auswirken. Das gilt insbesondere dann, wenn dessen Berechnung auf sehr geringen relativen Häufigkeiten basiert. Der Wert des Odds Ratio bzw. relativen Risikos ist in einem solchen Fall also nicht sehr verlässlich.

In den folgenden Streudiagrammen werden die Werte der in der jeweiligen Studie ermittelten Effektschätzer gegen die entsprechenden relativen Häufigkeiten exponierter Kontrollpersonen aufgetragen. Diese relative Häufigkeit kann dabei letztlich als Maß für die Verlässlichkeit des jeweiligen Effektschätzers angesehen werden (je größer die relative Häufigkeit, desto verlässlicher der Effektschätzer, da weniger anfällig für Fehler).

Zwei Besonderheiten müssen bei dieser Darstellungsform beachtet werden:

1. Wie bereits erwähnt ist das Odds Ratio bei großen relativen Häufigkeiten kein gutes Maß für das relative Risiko. Also ist im Bereich großer relativer Häufigkeiten, und damit hoher Verlässlichkeit, das Odds Ratio nicht gleichbedeutend mit einem um denselben Wert erhöhten Risiko.
2. Die in den Studien präsentierten Odds Ratios wurden alle mittels logistischer Regression berechnet und sind ohne Primärdaten nicht reproduzierbar. Dabei sind die so ermittelten Werte grundsätzlich (und zum Teil deutlich) größer, als wenn das Odds Ratio allein auf Basis der in den jeweiligen Studien angegebenen relativen Häufigkeiten berechnet wird. Hinzu kommt, dass das Odds Ratio immer dann gleich 1 gesetzt wurde, wenn kein Unterschied zu erwarten war (z.B. beim Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen ohne dentale Röntgenexposition).

Aus diesen Gründen werden die Odds Ratios zusätzlich mit den nicht durch logistische Regression adjustierten relativen Risiken und Odds Ratios (OR') verglichen. Wichtig ist, dass das „relative Risiko“ als Verhältnis der empirischen Wahrscheinlichkeiten verstanden werden muss. Daher ist der Begriff „Risiko“ hier sehr missverständlich.

Als Grundlage zur Berechnung der Parameter (RR und OR<sup>'</sup>) dienen die in der jeweiligen Publikation veröffentlichten relativen Häufigkeiten. Bei Preston-Martin et al. (1980) wurden diese nur für die Kontrollgruppe angegeben, sodass auf die entsprechenden Werte für die Patienten mit Hilfe des Odds Ratios rückgeschlossen werden musste, um ein relatives Risiko berechnen zu können. Ein alternatives, nicht adjustiertes Odds Ratio (OR<sup>'</sup>) wurde in diesem Fall daher nicht ermittelt.

Insgesamt zeigt sich in den folgenden Darstellungen der Trend, dass die Verlässlichkeit mit Zunahme der Effektgröße gegen Null geht. Gleichzeitig geht bei „verlässlichen“ Odds Ratios das relative Risiko tendenziell gegen 1. Beides wird besonders in Abbildung 30 deutlich, da hier der Vergleich zwischen den Odds Ratios aus sechs Studien (ohne Rodvall et al., da dort ausschließlich relative Risiken angegeben wurden) und ihren entsprechenden relativen Risiken dargestellt ist.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden alle Streudiagramme gleich skaliert.

### 3.3.1 Preston-Martin et al. (1980)

Diese Studie untersucht neben dem Einfluss (dentaler) diagnostischer Röntgenuntersuchungen auf die Meningeom-Entstehung bei Frauen auch diverse weitere mögliche Risikofaktoren (z.B. Kopfverletzungen, Ernährung, Tabakkonsum etc.). Die Abbildung 7 und 8 zeigen die Werte der jeweils ermittelten Effektgröße für jede dieser Expositionen.

Abbildungen 9 und 10 zeigen die Effektgrößen im Zusammenhang mit Röntgenexpositionen durch Zahnstatusaufnahmen. Aufgrund der groben Kategorisierung („Ever had a full-mouth dental X-ray series“ – „Had more than five full-mouth X-ray series“ – „First full-mouth X- ray series under age 20 yr“ – “First full-mouth X-ray series before 1945”) stehen hier nur vier Parameter zur Verfügung.

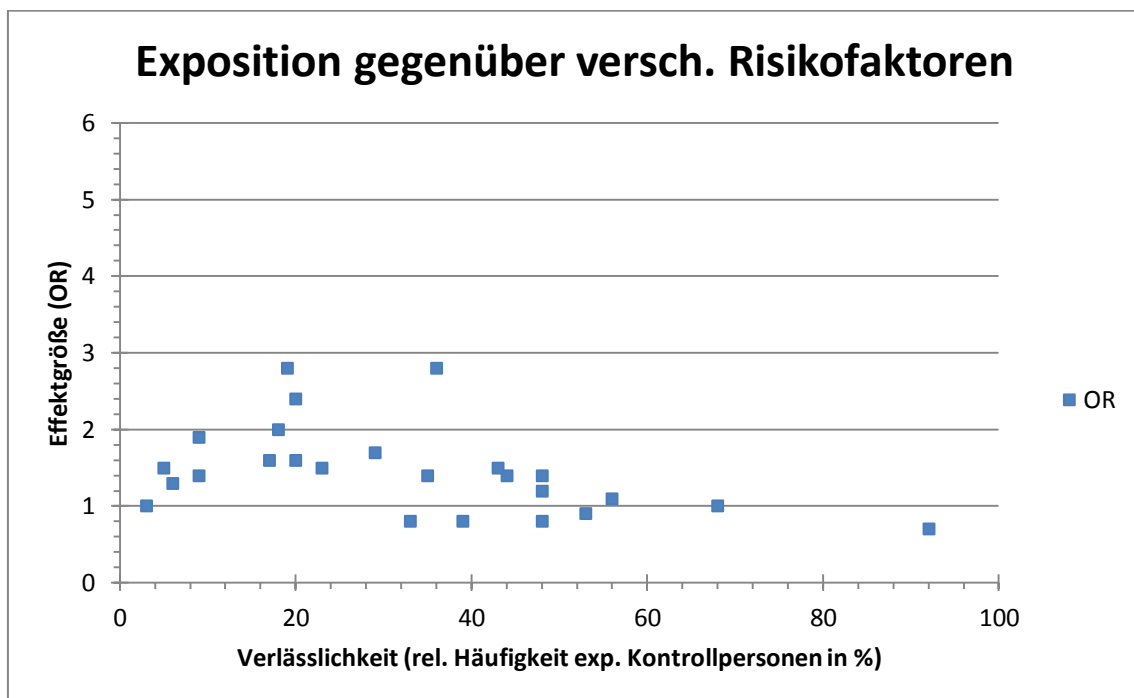


Abbildung 7: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, vgl. Preston-Martin et al. (1980), Tabelle 1: „Odds ratios for various exposures“

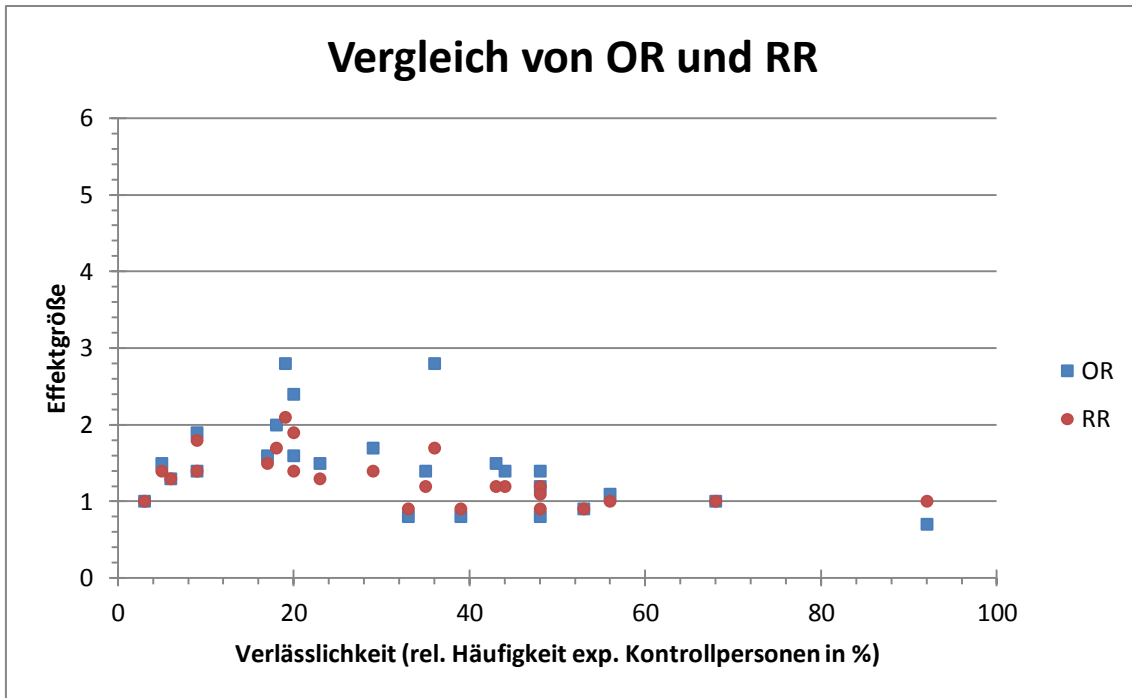


Abbildung 8: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, vgl. Preston-Martin et al. (1980), Tabelle 1: „Odds ratios for various exposures“

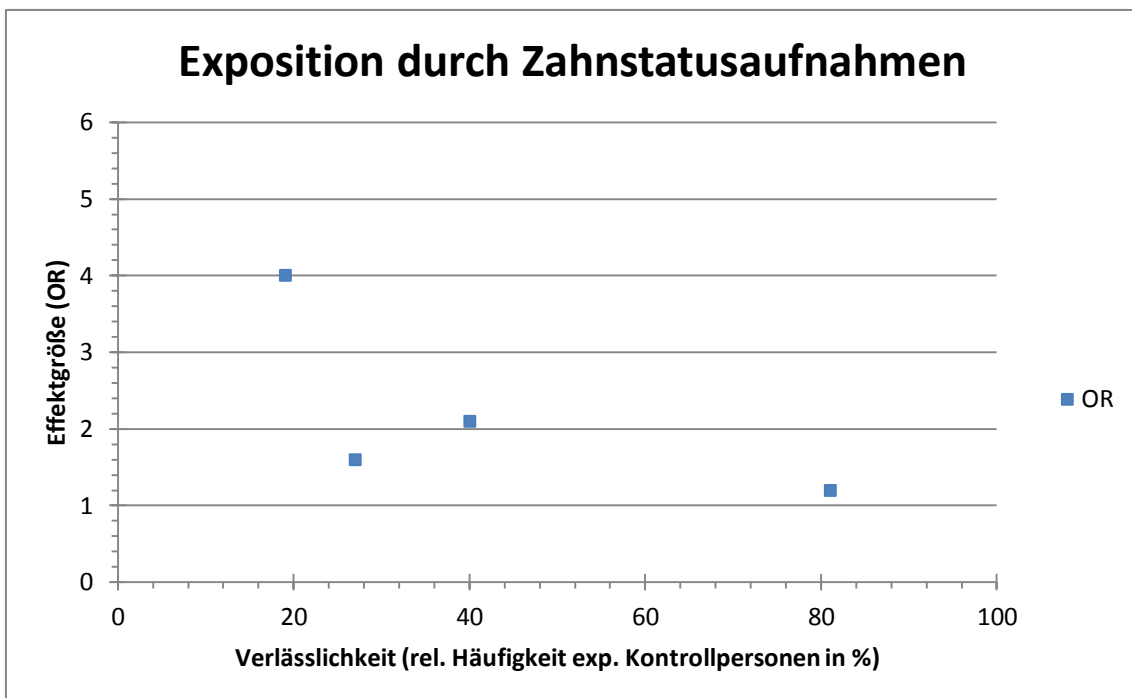
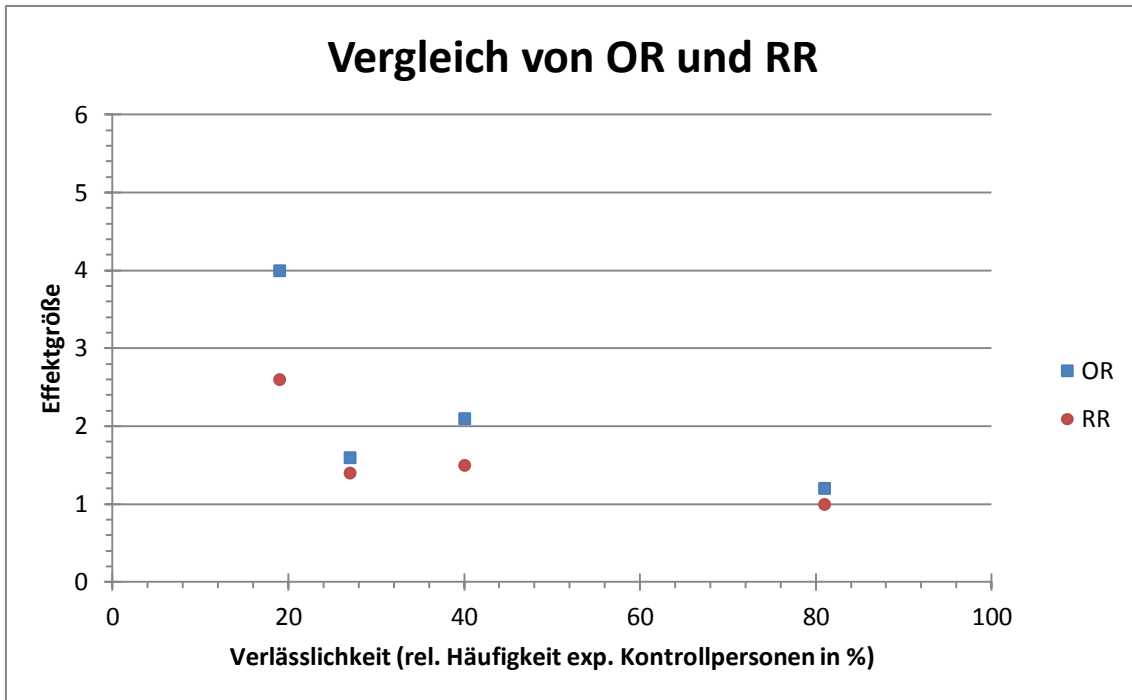


Abbildung 9: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, vgl. Preston-Martin et al. (1980), Tabelle 2: „Odds ratios for exposure to full-mouth dental X-rays“



**Abbildung 10: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, vgl. Preston-Martin et al. (1980), Tabelle 2: „Odds ratios for exposure to full-mouth dental X-rays“**

### 3.3.2 Preston-Martin (1983)

Hinsichtlich dentaler Röntgenuntersuchungen beschäftigt sich diese Studie nur mit dem Einfluss von Zahnstatusaufnahmen auf die Meningeom-Entwicklung bei Männern. Dabei wurde zwischen Zeitpunkt und Anzahl der Expositionen, sowie der Tumurlage im Gehirn unterschieden. Die Abbildungen 11-13 zeigen die entsprechenden Effektgrößen.

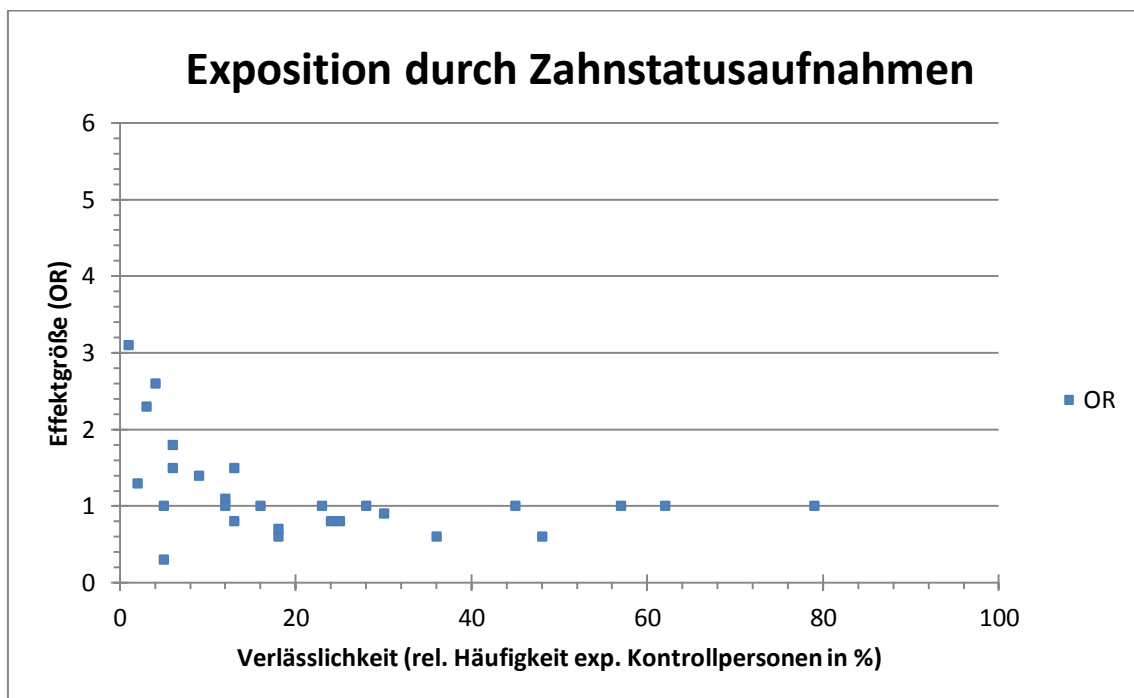


Abbildung 11: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, vgl. Preston-Martin (1983), Tabelle 2: „Exposure to full mouth dental X-rays during various time periods by tumor location of case“



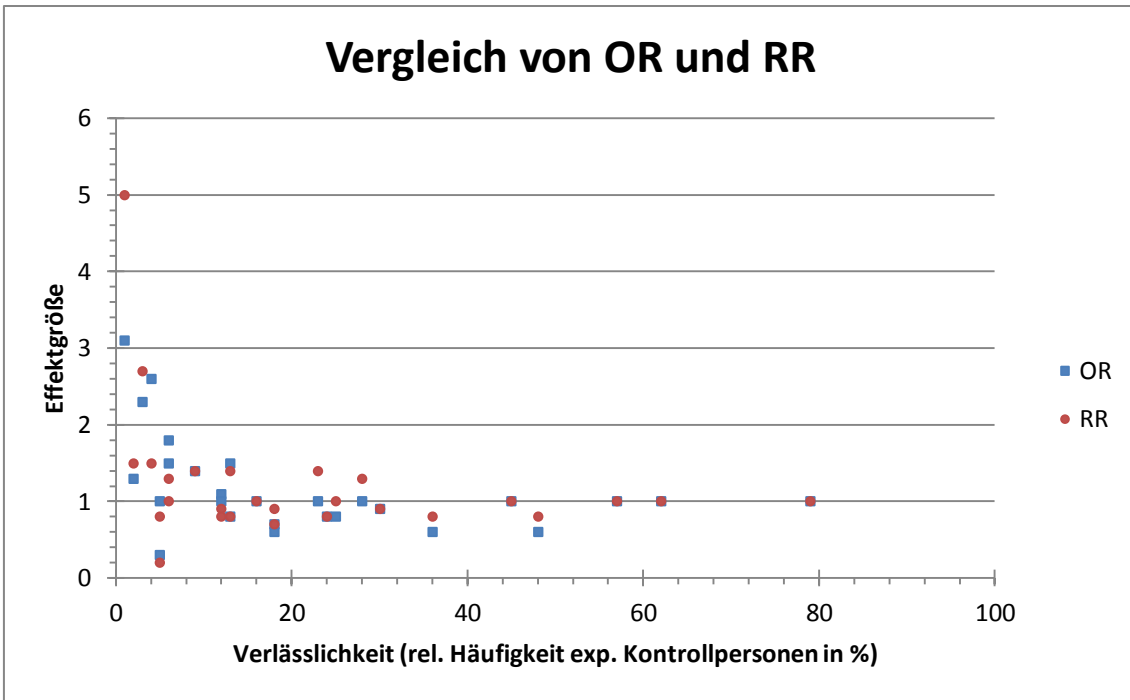


Abbildung 12: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, vgl. Preston-Martin (1983), Tabelle 2: „Exposure to full mouth dental X-rays during various time periods by tumor location of case“

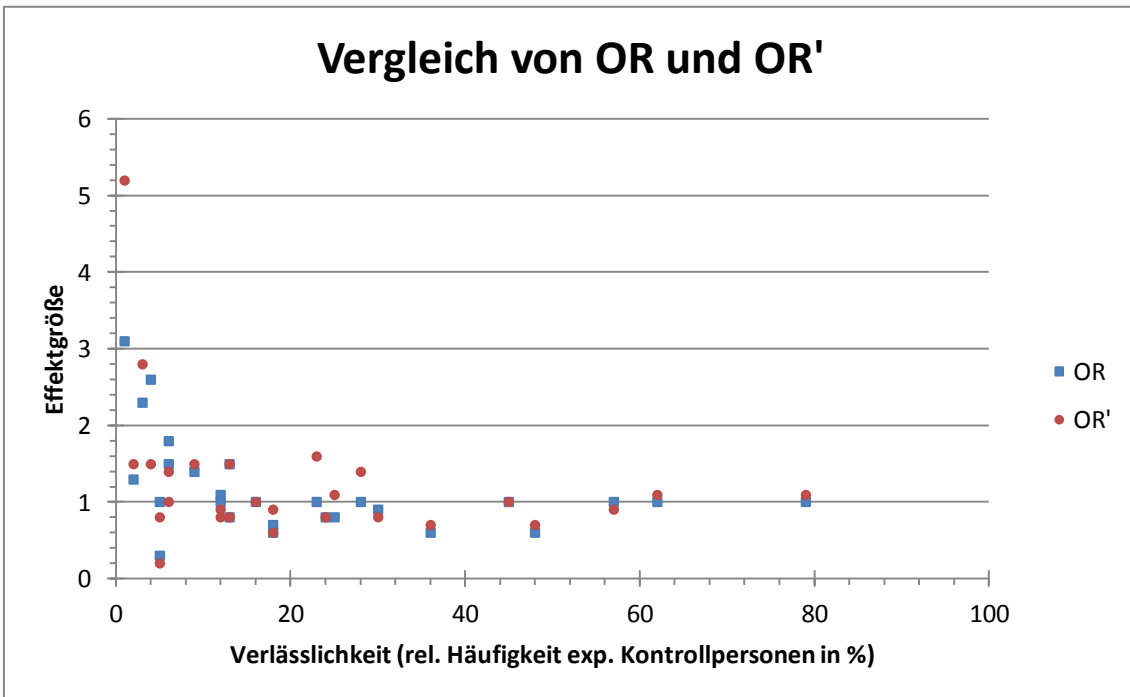
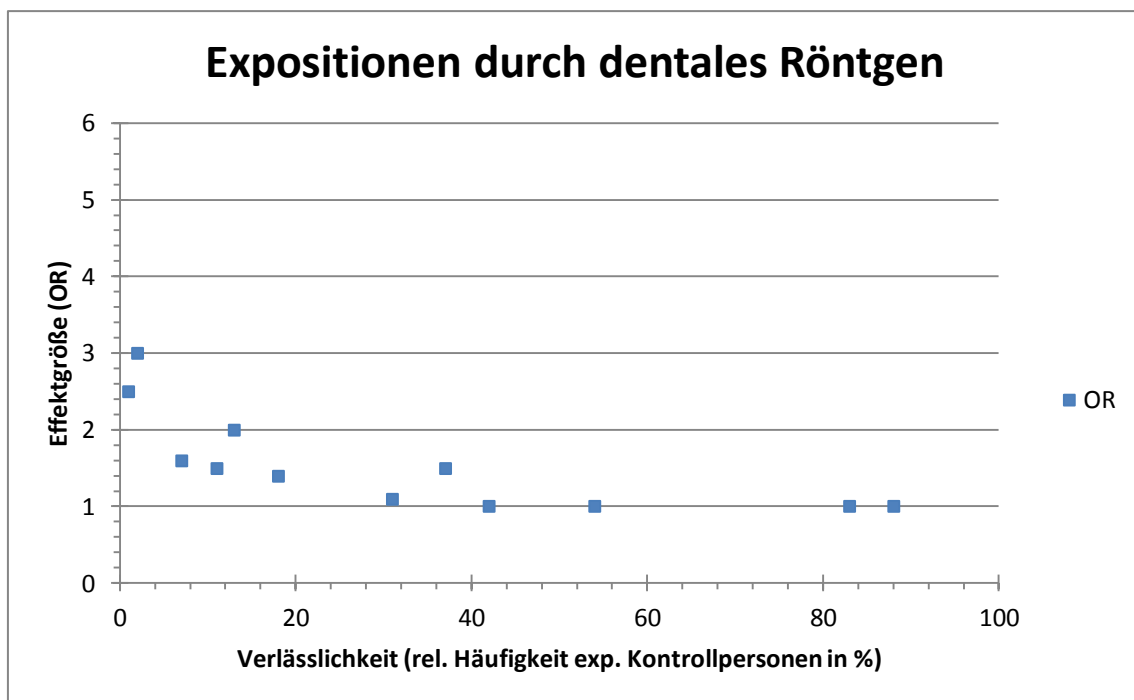


Abbildung 13: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, OR' = Odds Ratio ohne log. Regression, vgl. Preston-Martin et al. (1983), Tabelle 2: „Exposure to full mouth dental X-rays during various time periods by tumor location of case“

### 3.3.3 Preston-Martin (1989)

Diese Studie untersucht Kopfverletzungen, Expositionen am Arbeitsplatz und dentales Röntgen als mögliche Risikofaktoren für die Meningeom- bzw. Gliom-Entstehung. Abbildungen 14-16 zeigen die Effektgrößen, die im Zusammenhang mit der Häufigkeit zahnärztlichen Röntgens ermittelt werden konnten.



**Abbildung 14: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, vgl. Preston-Martin (1989), Tabelle 3: „Comparison of male brain tumor cases (glioma and meningioma) and controls on frequency of exposure to dental radiography, Los Angeles County, 1980-1984”**

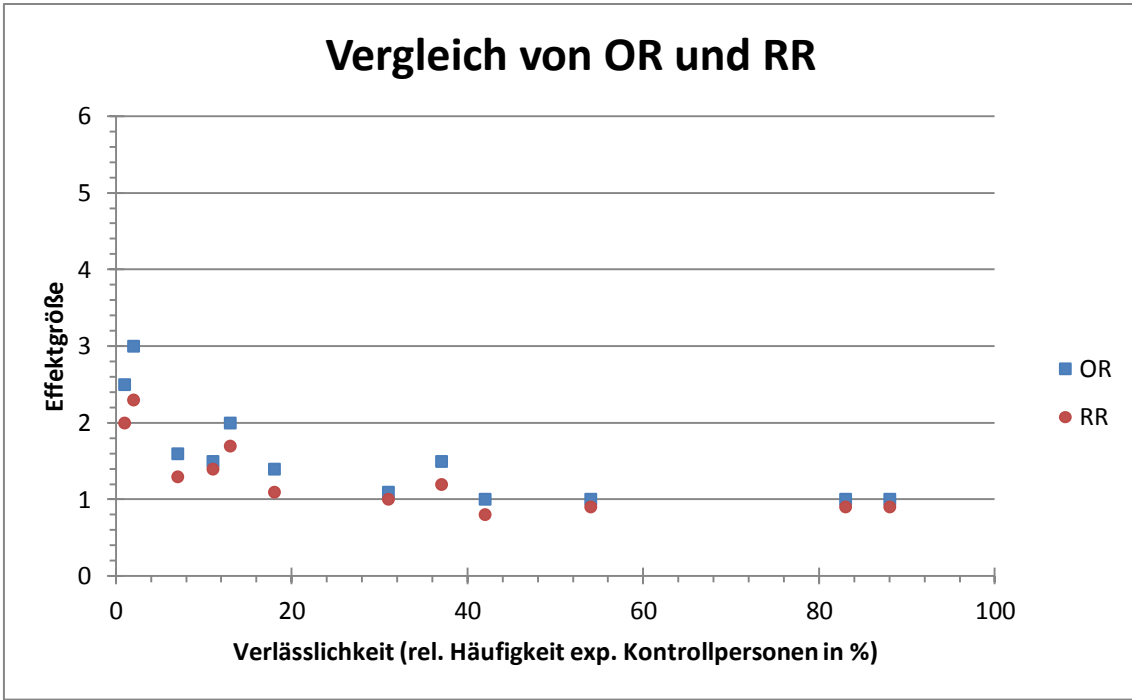


Abbildung 15: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, vgl. Preston-Martin (1989), Tabelle 3: „Comparison of male brain tumor cases (glioma and meningioma) and controls on frequency of exposure to dental radiography, Los Angeles County, 1980-1984”

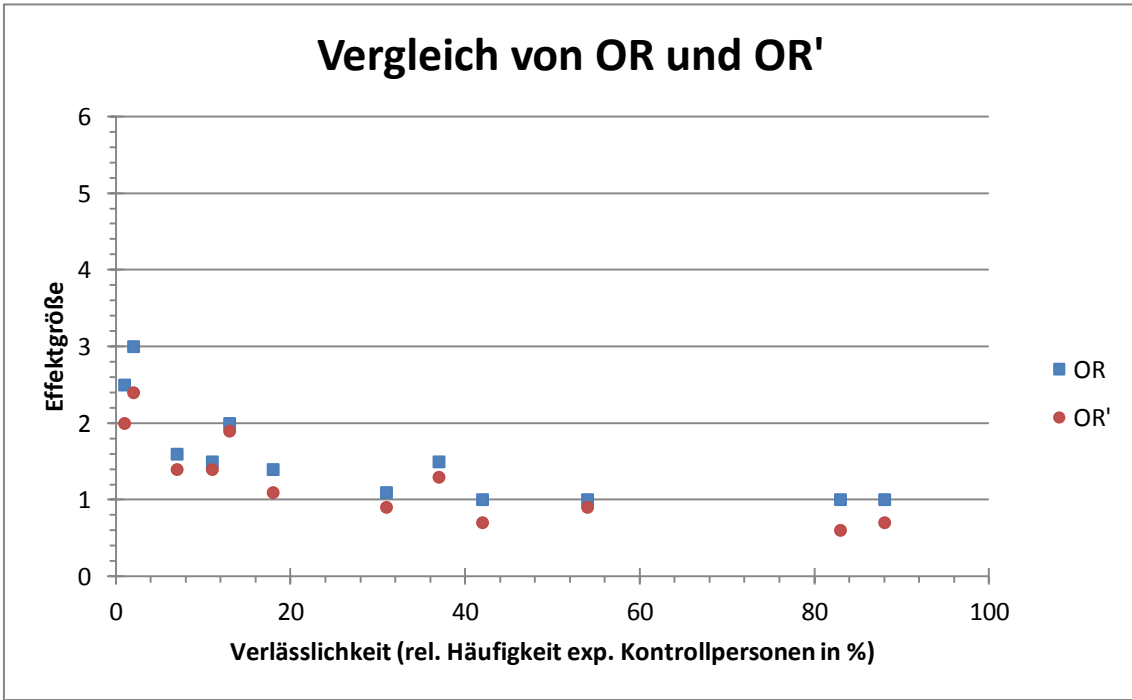
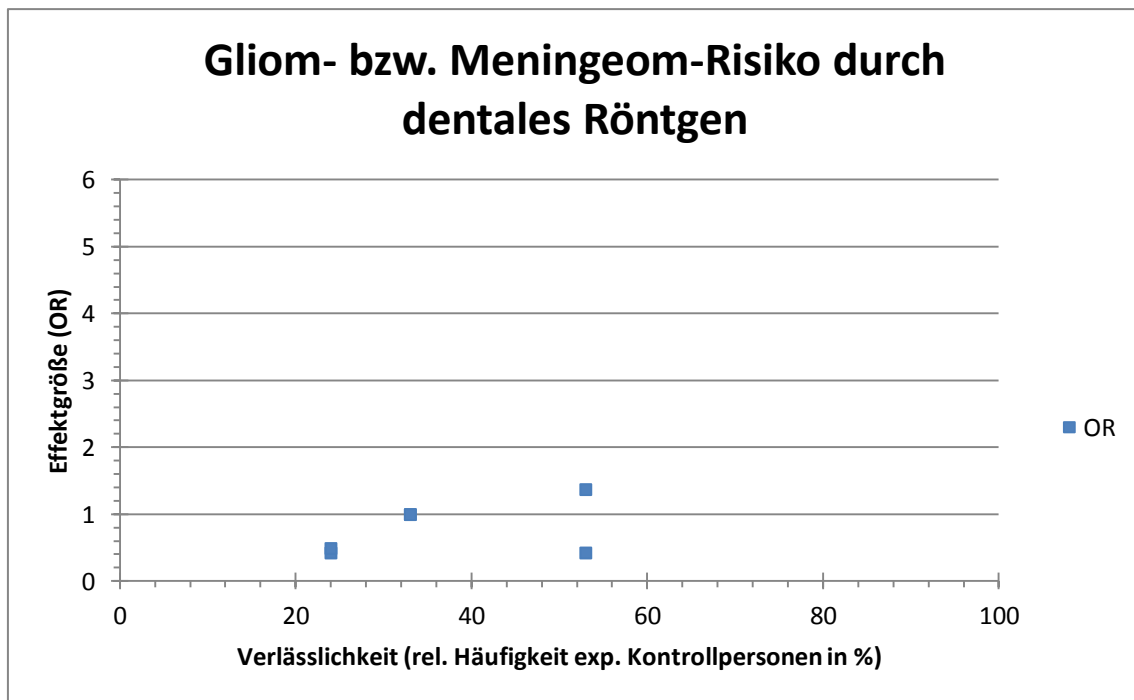


Abbildung 16: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, OR' = Odds Ratio ohne log. Regression, vgl. Preston-Martin et al. (1989), Tabelle 3: „Comparison of male brain tumor cases (glioma and meningioma) and controls on frequency of exposure to dental radiography, Los Angeles County, 1980-1984”

### 3.3.4 Ryan et al. (1992)

In dieser Studie werden neben dem dentalen Röntgen auch Amalgamfüllungen als möglicher Risikofaktor für Gliome und Meningeome untersucht. Abbildungen 17-19 zeigen nur die Effektgrößen für das dentale Röntgen. Es standen nur wenige Parameter zur Verfügung.



**Abbildung 17: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, vgl. Ryan et al. (1992), Tabelle 5ii: „Estimated risks of glioma [and meningioma], adjusted for age and sex, for (ii) exposure to ordinary dental X-rays, relative to subjects never exposed”**

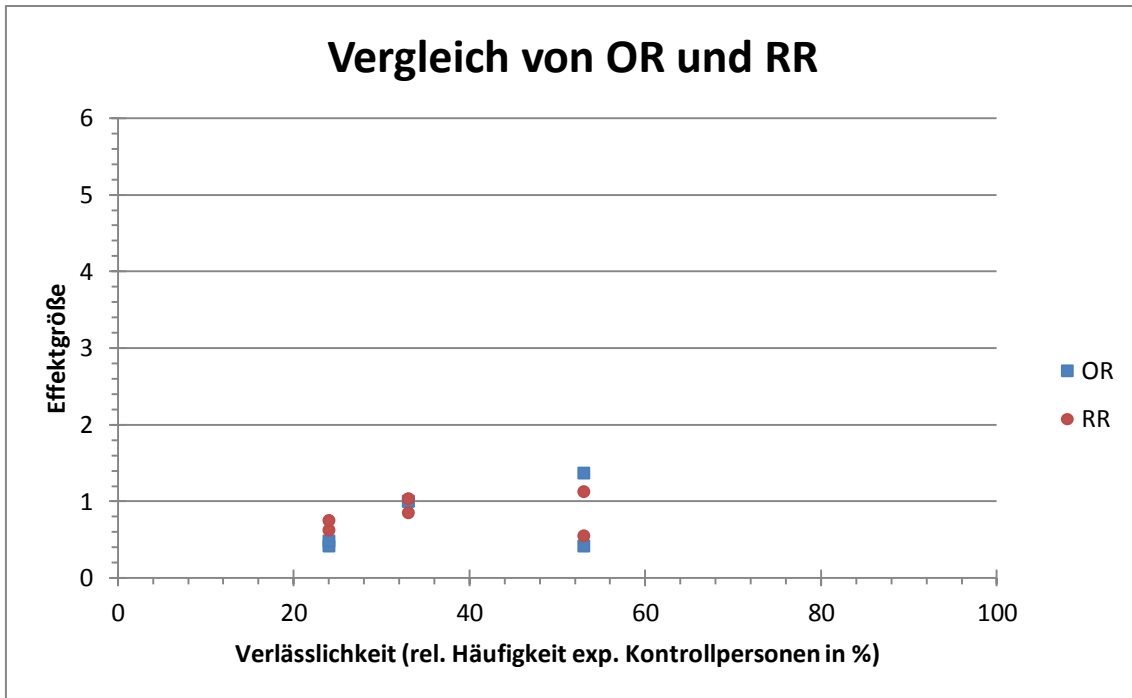


Abbildung 18: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, vgl. Ryan et al. (1992), Tabelle 5ii: „Estimated risks of glioma [and meningioma], adjusted for age and sex, for (ii) exposure to ordinary dental X-rays, relative to subjects never exposed”

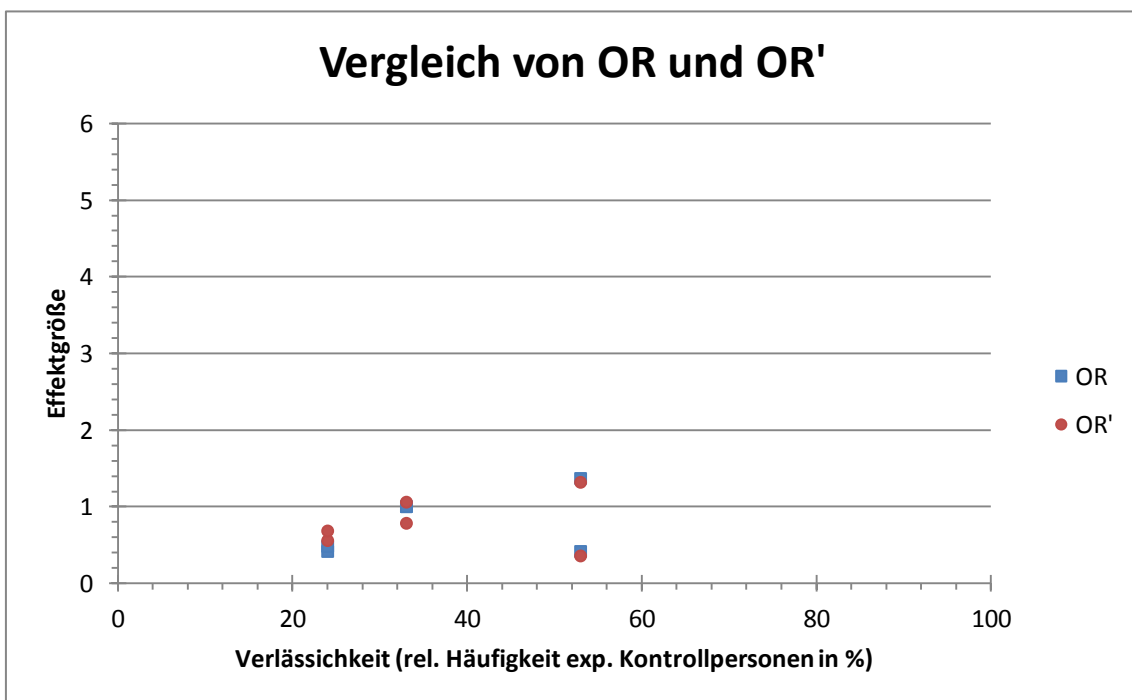


Abbildung 19: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, OR' = Odds Ratio ohne log. Regression, vgl. Ryan et al. (1992), Tabelle 5ii: „Estimated risks of glioma [and meningioma], adjusted for age and sex, for (ii) exposure to ordinary dental X-rays, relative to subjects never exposed”

### 3.3.5 Rodvall et al. (1998)

Diese Studie untersucht das Risiko eines ZNS-Tumors (Meningeom, Gliom und Akustikusneurinom) nach dentalem Röntgen, sowie den möglichen Einfluss von Amalgamfüllungen. Abbildungen 20 und 21 zeigen die Effektgrößen für den Zusammenhang zwischen dentalem Röntgen und den verschiedenen Arten von Tumoren des Zentralnervensystems. In der Studie werden lediglich die relativen Risiken angegeben, weshalb kein Vergleich mit dem Odds Ratio vorgenommen wird. Stattdessen wurde auf Grundlage der in der Studie angegebenen relativen Häufigkeiten noch einmal das relative Risiko ( $RR'$ ) berechnet und mit dem entsprechend mit den angegebenen Werten verglichen. Die besondere Form der Verteilung der Effektgrößen erklärt sich dadurch, dass die Kontrollgruppe nur entsprechend der Röntgenhäufigkeit in drei Gruppen unterteilt wurde, während sich die Patientengruppe zusätzlich noch den verschiedenen Tumorarten zuteilen lässt. Das relative Risiko für jeden Tumor wird also in den drei Häufigkeitskategorien mit immer der gleichen Anzahl von Kontrollpersonen berechnet.

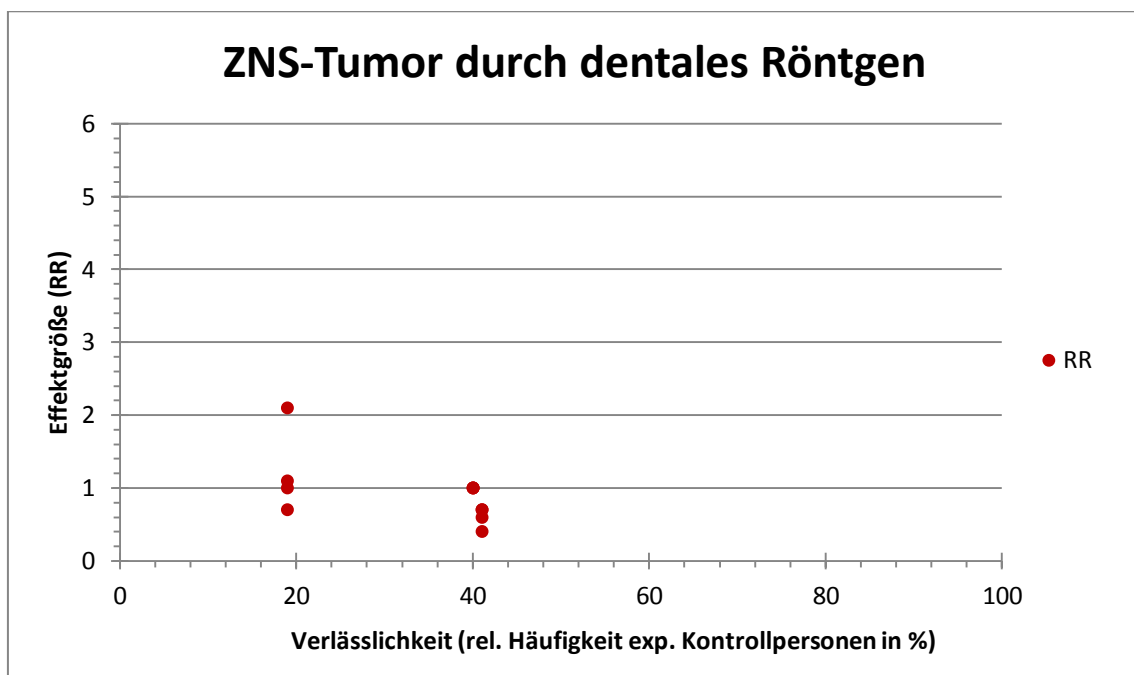
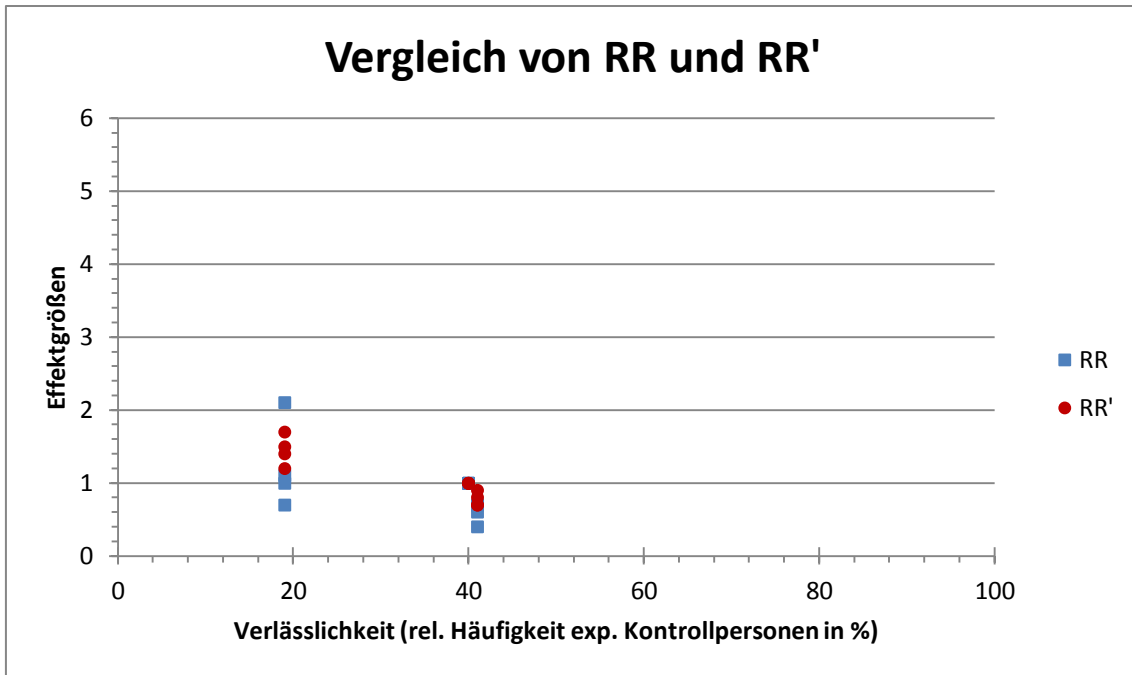


Abbildung 20: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers,  $RR$  = relatives Risiko, vgl. Rodvall et al. (1998), Tabelle 3: „Relative risk of central nervous system (CNS) tumours diagnosed 1987-1990, associated with dental radiography among subjects aged 25-74 years in the Uppsala region, Sweden”



**Abbildung 21: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, RR = relatives Risiko, RR' = nachträglich berechnetes relatives Risiko, vgl. Rodvall et al. (1998), Tabelle 3: „Relative risk of central nervous system (CNS) tumours diagnosed 1987-1990, associated with dental radiography among subjects aged 25-74 years in the Uppsala region, Sweden”**

### 3.3.6 Longstreth et al. (2004)

Diese Studie untersucht die mögliche Assoziation zwischen Meningeomen und der Exposition durch dentales Röntgen. Dabei wird zwischen Bissflügel-, Zahnstatus-, Panoramaschicht-, und Fernröntgenseitenaufnahmen unterschieden. Abbildungen 22-24 zeigen die entsprechenden Effektgrößen.

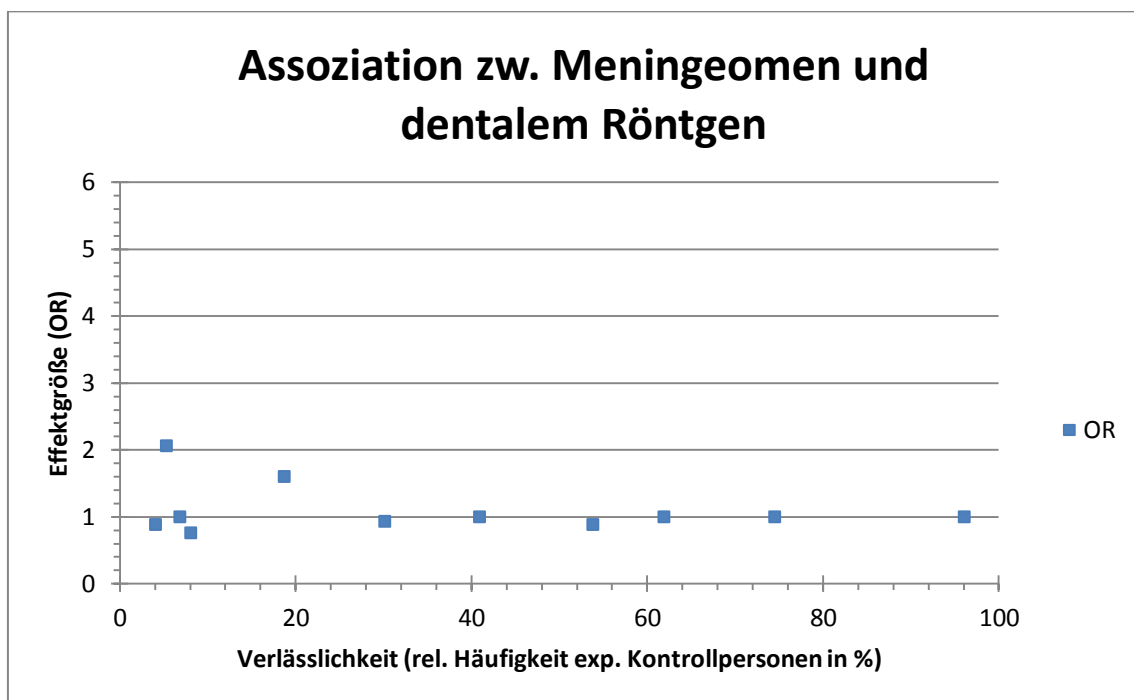


Abbildung 22: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, vgl. Longstreth et al. (2004), Tabelle 3: „Associations between Meningioma and Dental X-Rays during Participants' Lifetimes“



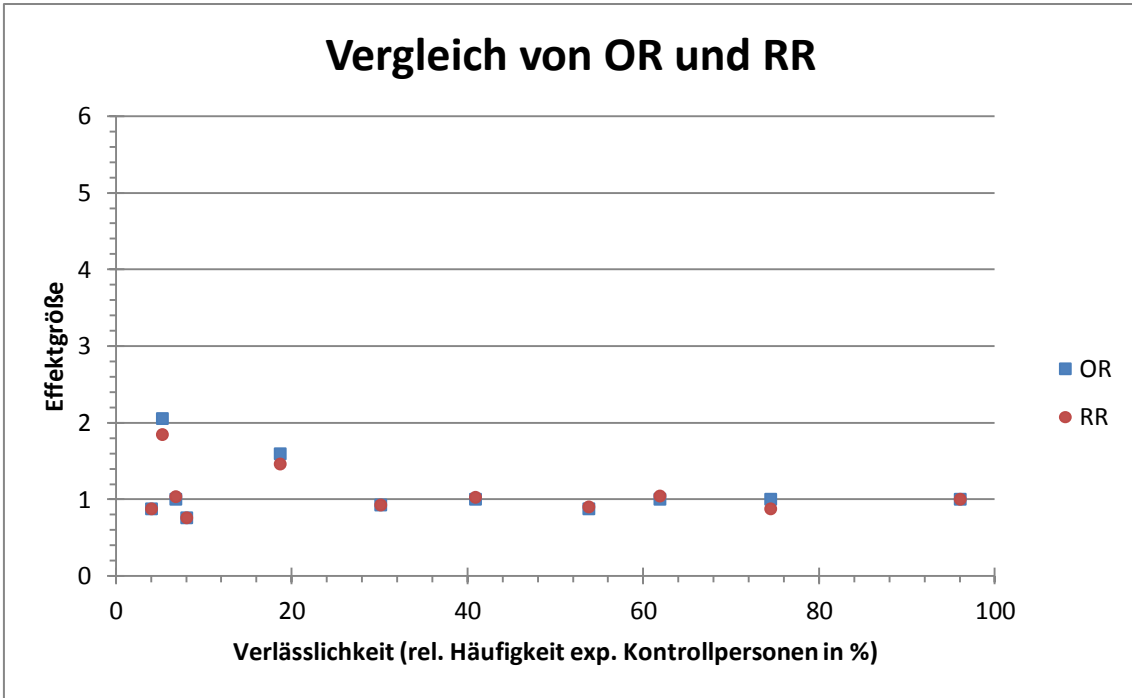


Abbildung 23: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, vgl. Longstreth et al. (2004), Tabelle 3: „Associations between Meningioma and Dental X-Rays during Participants‘ Lifetimes“

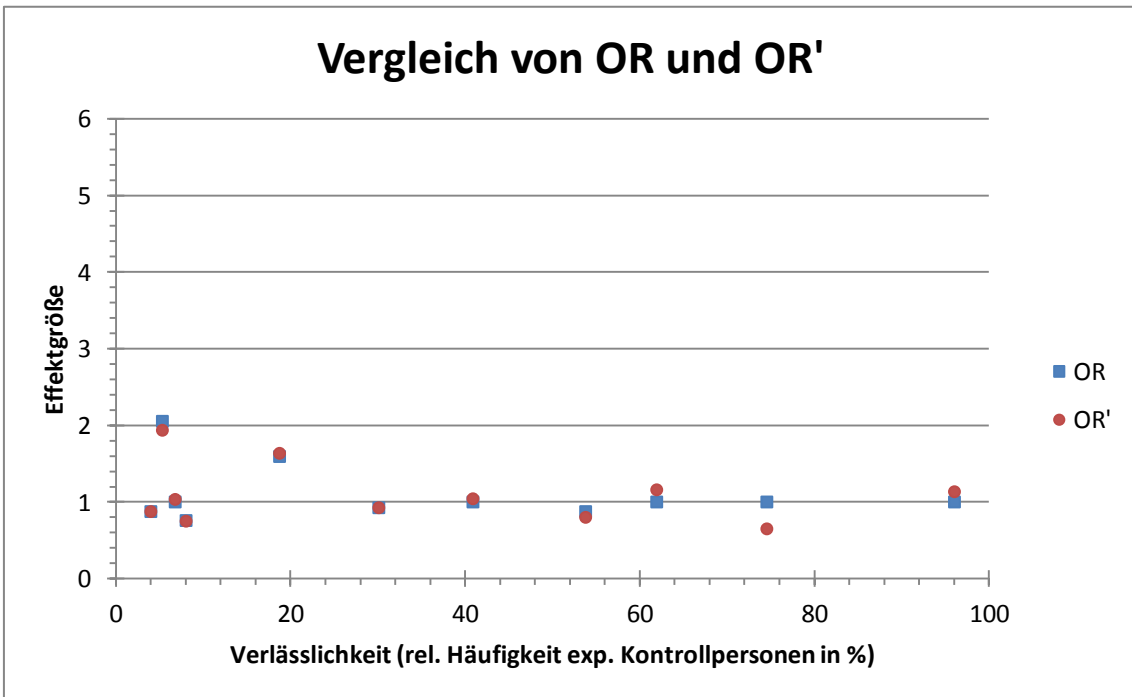


Abbildung 24: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, OR' = Odds Ratio ohne log. Regression, vgl. Longstreth et al. (2004), Tabelle 3: „Associations between Meningioma and Dental X-Rays during Participants‘ Lifetimes“

### 3.3.7 Claus et al. (2012)

Auch in dieser Studie werden Bissflügel-, Zahnstatus- und Panoramaschichtaufnahmen als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung eines Meningeoms untersucht. Die ermittelten Effektgrößen finden sich in den Abbildungen 25-27 wieder.

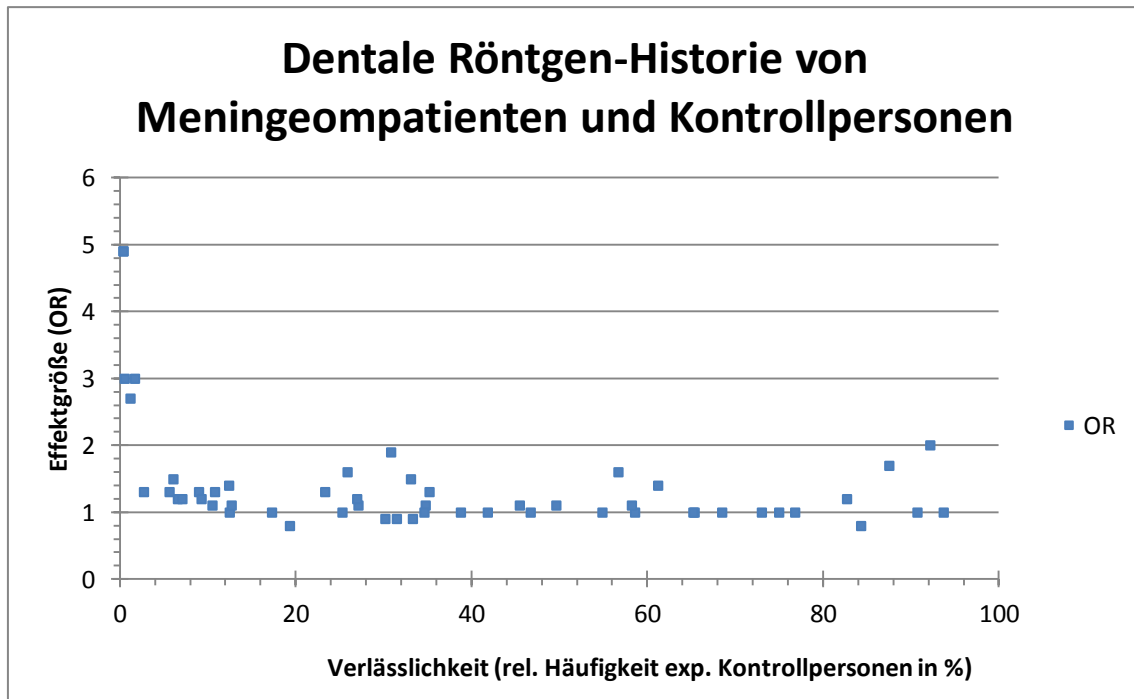


Abbildung 25: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, vgl. Claus et al. (2012), Tabelle 2: „Dental X-Ray Histories of Meningioma Cases and Controls“

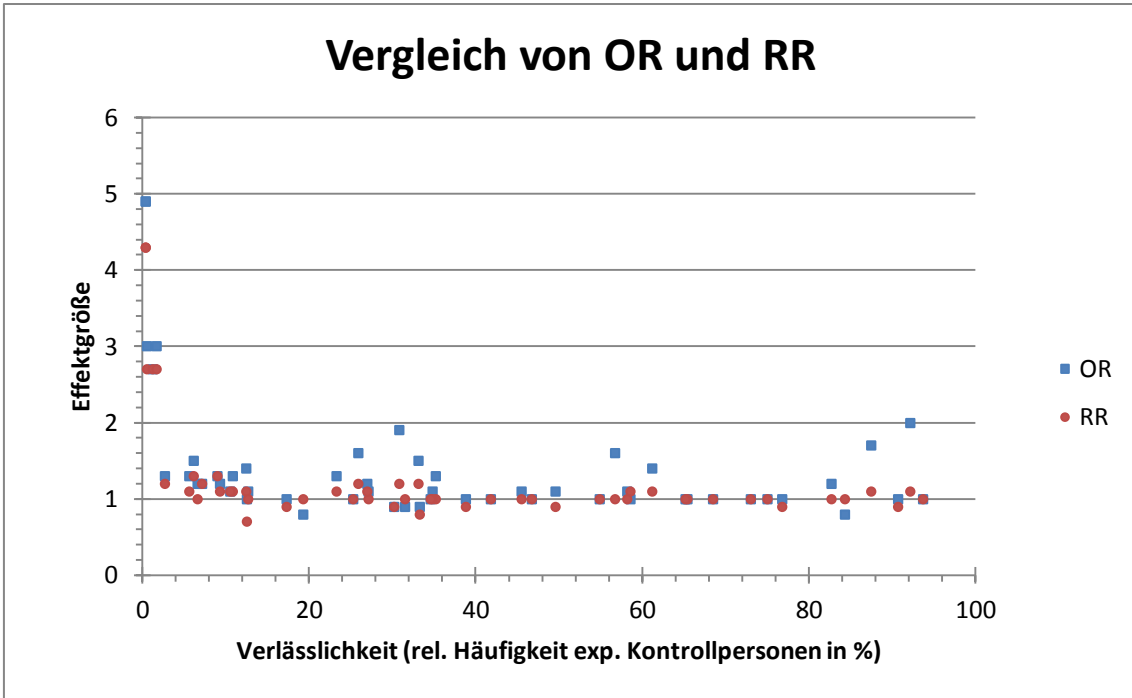


Abbildung 26: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, vgl. Claus et al. (2012), Tabelle 2: „Dental X-Ray Histories of Meningioma Cases and Controls“

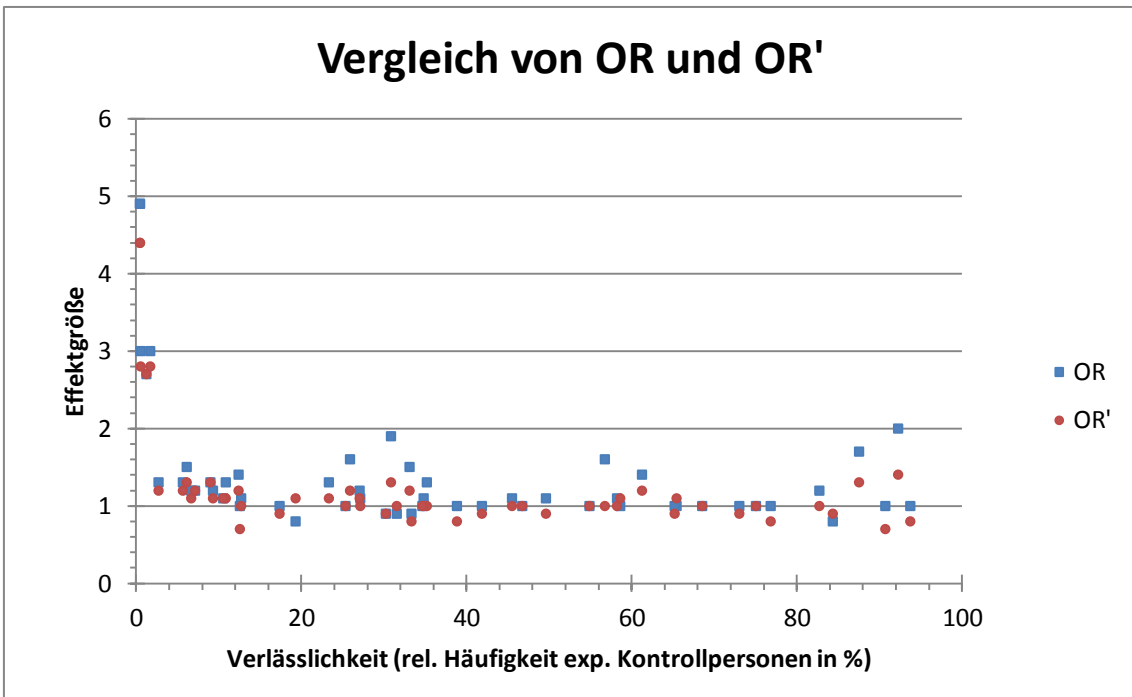


Abbildung 27: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, OR' = Odds Ratio ohne log. Regression, vgl. Claus et al. (2012), Tabelle 2: „Dental X-Ray Histories of Meningioma Cases and Controls“

### 3.3.8 Effektgrößen aus sechs Studien (ohne Rodvall et al.)

In den folgenden Abbildungen 28-30 werden nun jeweils die Effektschätzer aus sechs Studien zusammen in einem Streudiagramm dargestellt. Dies soll noch einmal den allgemeinen Trend der abnehmenden Verlässlichkeit bei zunehmender Effektgröße veranschaulichen. Zusätzlich wird in den Abbildungen 31-33 statt der relativen Häufigkeit die absolute Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit der Effektschätzer verwendet.

Die Ergebnisse der Studie von Rodvall et al. werden hier nicht berücksichtigt, da das Odds Ratio dort nicht angegeben wird und somit kein Vergleich zwischen relativem Risiko und Odds Ratio möglich ist. Außerdem sind alle Werte aus den Abbildungen 7 und 8 („Exposition gegenüber versch. Risikofaktoren“), welche keinen Bezug zum dentalen Röntgen haben, auch aus Gründen der Übersichtlichkeit in den folgenden Abbildungen nicht enthalten.

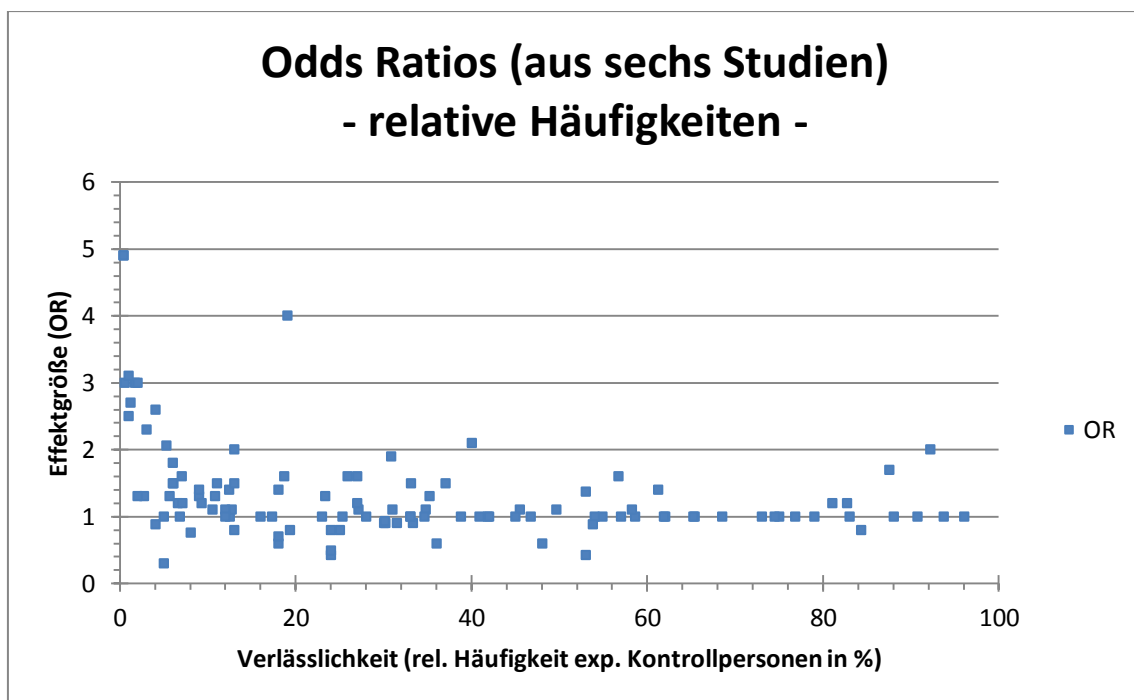


Abbildung 28: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio

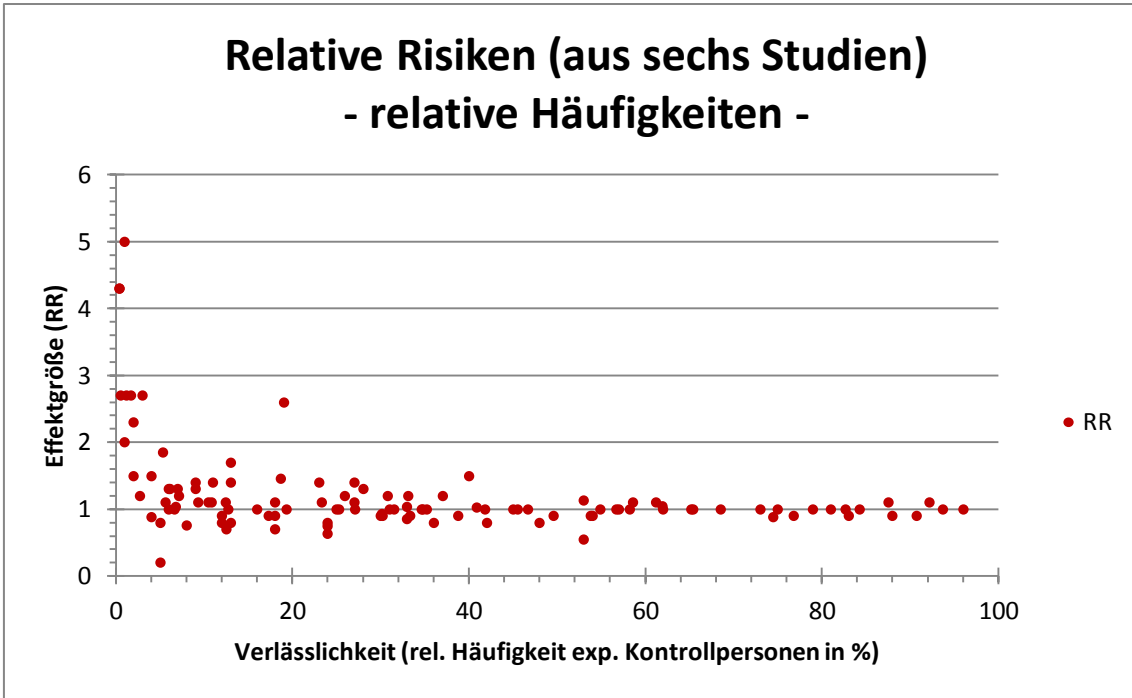


Abbildung 29: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, RR = relatives Risiko

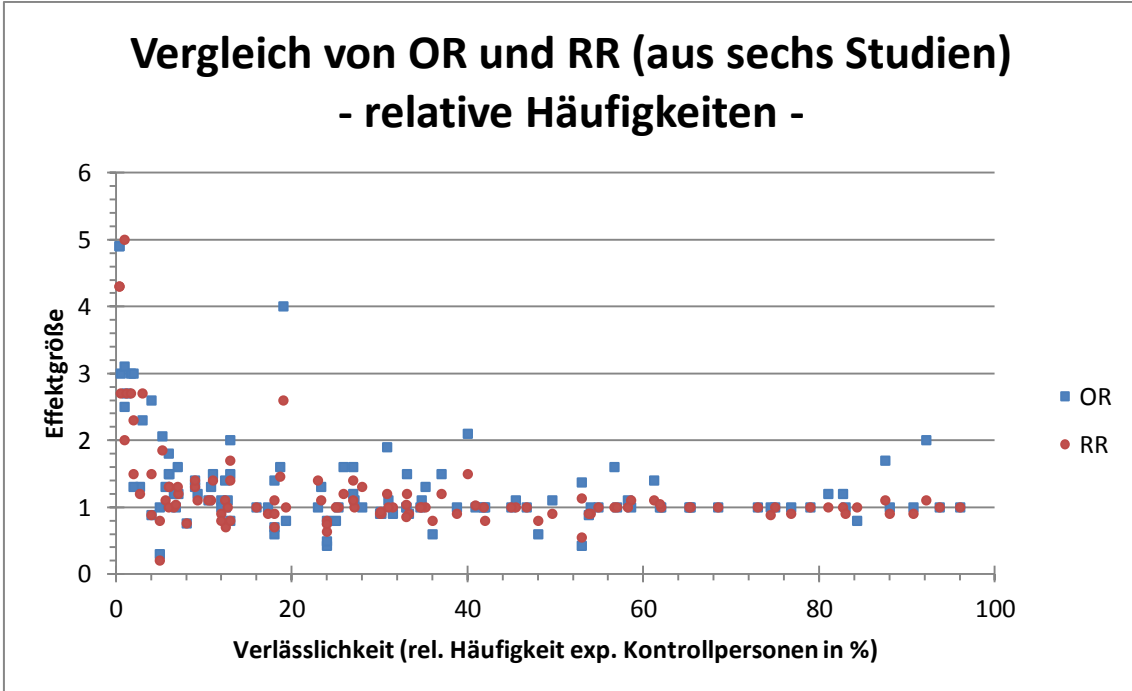


Abbildung 30: Relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko

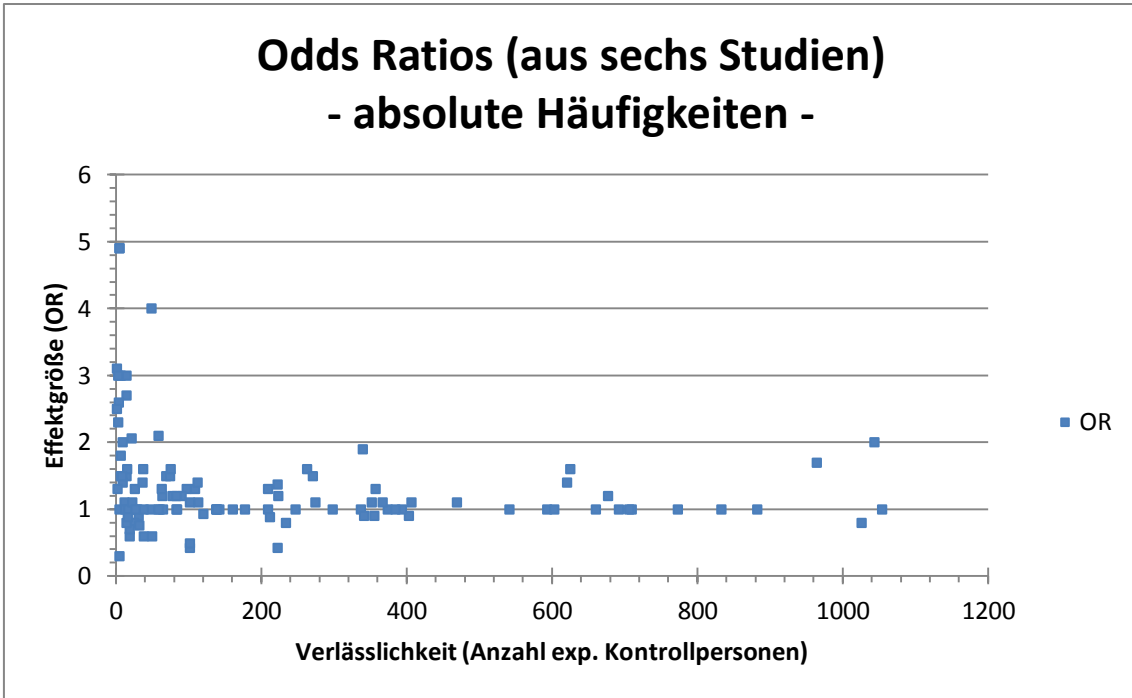


Abbildung 31: Absolute Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio

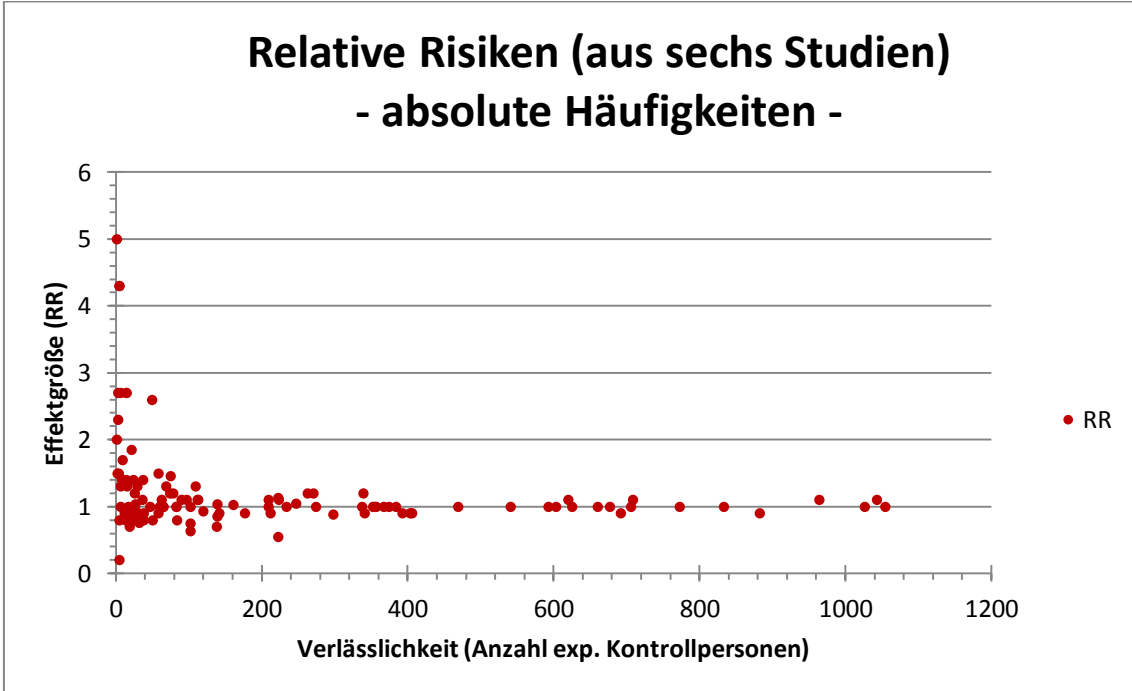
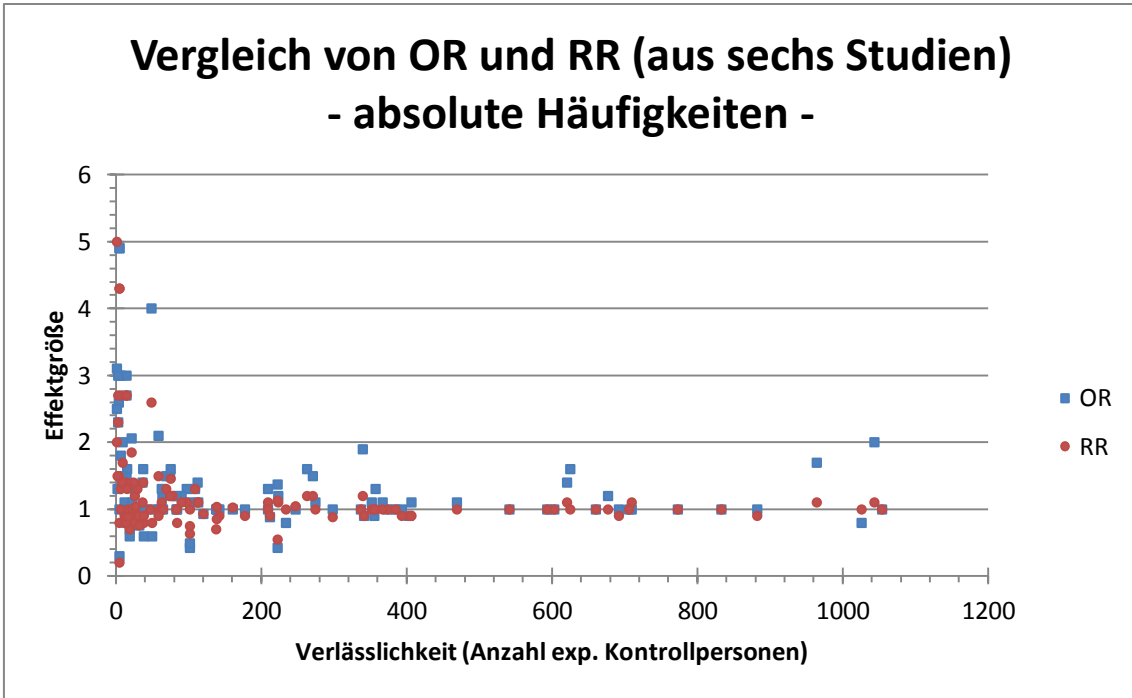


Abbildung 32: Absolute Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, RR = relatives Risiko



**Abbildung 33: Absolute Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen als Maß für die Verlässlichkeit des Effektschätzers, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko**

## **4 Diskussion**

Die in der Einleitung dargestellten Sachverhalte, sowohl bezüglich Strahlenphysik als auch bezüglich Epidemiologie und Statistik, machen bereits deutlich, wo die größten Fehlerquellen und Unsicherheiten liegen, wenn man versucht, den Effekt niedrigster Strahlendosen zu quantifizieren. Dazu zählt zum einen das Design der Studien, deren retrospektiver Charakter und geringer Stichprobenumfang sich in kaum abschätzbarem Maße auf die Reliabilität der Ergebnisse auswirken und zum anderen die Interpretation und Einordnung der Ergebnisse seitens der Autoren, insbesondere vor dem Hintergrund der allgemeinen Exposition des Menschen durch ionisierende Strahlung und der Größenordnung des im Zusammenhang mit weitaus höheren Strahlendosen bisher tatsächlich nachgewiesenen Krebsrisikos.

### **4.1 Diskussion der einzelnen Studien**

Im Folgenden sollen die in der jeweiligen Studie besonders hervorgehobenen Ergebnisse im Einzelnen kritisch geprüft werden. Dabei sind grundsätzlich alle Ergebnisse, insbesondere aufgrund der Unsicherheiten in der Datenerhebung und des geringen Stichprobenumfangs, als von eher zweifelhafter Reliabilität anzusehen.

#### **4.1.1 Preston-Martin et al. 1980**

Bei Preston-Martin et al. (1980) wird ein starker Zusammenhang zwischen der Meningeom-Entstehung und einer Exposition durch mindestens eine Zahnstatusaufnahme vor dem 20. Lebensjahr postuliert. Das Odds Ratio lag für diesen Fall bei 4,0. Dieses Ergebnis ist aus strahlenbiologischer Sicht insofern nachvollziehbar, als das Risiko einer Tumorinduktion durch ionisierende Strahlung bei Kindern und Jugendlichen generell höher ist, als bei Erwachsenen (Preston et al., 2003). Außerdem waren in dieser Studie mehr als die Hälfte der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Diagnose, d.h. zwischen 1972 und 1975, bereits über 50 Jahre alt. Eine Exposition vor dem 20. Lebensjahr dürfte somit in vielen Fällen bedeuten, dass die entsprechende Aufnahme zum Teil weit vor 1945 angefertigt worden ist. Die im Rahmen einer Zahnstatusaufnahme applizierten Dosen sind aber zur damaligen Zeit deutlich höher gewesen als heutzutage. Preston-Martin et al. sprechen gar von bis zu 2,5 Gy pro



Zahnstatusaufnahme (Preston-Martin et al., 1980). Eine Übersichtsarbeit über die Entwicklung der beim dentalen Röntgen durchschnittlich von den Hirnhäuten absorbierten Strahlendosen von 1920 bis 1993 bestätigte diesen extremen Wert jedoch nicht: Für die früheren Jahre wurde die bei einer Zahnstatusaufnahme von den Hirnhäuten absorbierte Organdosis im ungünstigsten Fall auf etwa 170 mGy geschätzt (Drangsholt, 2004). Dieser Wert unterschreitet die von Preston-Martin et al. genannten 2,5 Gy um mehr als das 14fache. Vor diesem Hintergrund und angesichts der im Vergleich zur damaligen Zeit heutzutage deutlich reduzierten Strahlendosen in der zahnärztlichen Röntgendiagnostik, hat der von Preston-Martin et al. beschriebene Zusammenhang zwischen dentalem Röntgen und der Meningeom-Entstehung für die heutige Praxis keine Relevanz.

Darüber hinaus sei noch einmal angemerkt, dass in diese Studie nur Frauen eingeschlossen wurden.

#### **4.1.2 Preston-Martin et al. 1983**

1983 untersuchten Preston-Martin et al. dann eine reine Männerpopulation. Der Grund für die separate Untersuchung von Frauen und Männer, und weshalb für beide Studien unterschiedliche Fragebögen entworfen wurden, ist nicht bekannt. Ergebnisse bezüglich der Exposition durch Zahnstatusaufnahmen vor dem 20. Lebensjahr, wurden hier, im Gegensatz zur Studie von 1980, gar nicht aufgeführt. Dagegen sei das Meningeom-Risiko bei Männern durch mehr als fünf vor 1945 angefertigte Zahnstatusaufnahmen erhöht. Betrachtet man jedoch den p-Wert des entsprechenden Ergebnisses, fällt auf, dass dieses gar keine statistische Signifikanz erreicht. Erst durch die rechnerische Kombination mit einer Gruppe von Teilnehmern, die in jungen Jahren einer Radiotherapie im Bereich des Kopfes unterzogen worden waren (OR = 7,0), ergibt sich auch für die Gruppe der Männer, die bereits vor 1945 mehr als fünf Zahnstatusaufnahmen hatten, ein signifikant erhöhtes Odds Ratio. Unabhängig davon gilt auch hier, wie bereits für die vorangegangene Studie von Preston-Martin et al., dass die Ergebnisse aufgrund der damals wesentlich höheren applizierten effektiven Dosen heutzutage wohl kaum noch relevant sind. Zumal sich eine Risikoerhöhung hier sogar erst ab fünf anstatt, wie in der Studie von 1980, bereits ab einer Zahnstatusaufnahme (in jungen Jahren) zeigt. Interessanterweise scheint der Zusammenhang mit der

Meningeom-Entstehung in der hier untersuchten Männerpopulation, trotz höherer applizierter Strahlendosen, auf den ersten Blick mit einem Odds Ratio von 2,7 schwächer als in der Frauenpopulation (Odds Ratio 4,0). Dies ist ein weiteres Beispiel für die Gefahr der Fehldeutung des Odds Ratio, denn berechnet man in beiden Fällen das relative Risiko, so wird deutlich, dass sich dieses im Falle der Männer nicht vom Odds Ratio unterscheidet ( $RR = 2,7$ ), während sich für die Frauen  $RR = 2,6$  ergibt.

#### **4.1.3 Preston-Martin et al. 1989**

In die folgende Studie von 1989 schlossen Preston-Martin et al. erneut nur Männer ein. Die Autoren sahen hier ein scheinbar erhöhtes Risiko für Meningeome (und auch Gliome) mit steigender Frequenz von Zahnstatusaufnahmen nach dem 25. Lebensjahr. Ein ähnlicher Trend habe sich auch für dentale Röntgenaufnahmen jeden Typs vor dem 25. Lebensjahr gezeigt. Bei genauer Betrachtung der angegebenen Werte, scheint aber keines der genannten Ergebnisse tatsächlich statistisch signifikant zu sein. Es handelt sich demnach wirklich nur um „Trends“. Darüber hinaus steht die Tatsache, dass hier kein erhöhtes Risiko durch Zahnstatusaufnahmen im Kindes- und Jugendalter festgestellt werden konnte, in direktem Gegensatz zu den hervorstechendsten Ergebnissen der beiden vorangegangenen Studien (Preston-Martin et al., 1980; Preston-Martin et al., 1983). Dies bleibt von den Autoren, bis auf die beiläufige Bemerkung, dass nur wenige der teilnehmenden Männer vor dem 25. Lebensjahr eine Zahnstatusaufnahme hatten, jedoch völlig unkommentiert.

#### **4.1.4 Ryan et al. 1992**

Die Stichprobe in der Studie von Ryan et al. bestand aus Männern und Frauen. Auffällig ist die insgesamt sehr geringe Häufigkeit dentalen Röntgens in der Studienpopulation: Der größte Teil der Probanden fällt in die Kategorien „weniger als eine Aufnahme alle 5 Jahre“ und „niemals zuvor exponiert“. Viele weitere Teilnehmer wurden darüber hinaus von der Analyse ausgeschlossen, da deren einzige bisherige dentale Röntgenexposition zum Zeitpunkt der Tumordiagnose bzw. des Interview weniger als zwei Jahre zurücklag. Entsprechend ist es hier besonders fraglich, ob die gewählte Stichprobe ausreichend repräsentativ ist.

Ein erhöhtes Meningeom-Risiko fand sich in dieser Studie nur für Männer, die im Leben mindestens einmal zahnärztlich geröntgt wurden, unabhängig von der Art der Aufnahme. Dieses Ergebnis erscheint aus verschiedenen Gründen zweifelhaft. Zum einen lässt das Wort „mindestens“ in keiner Weise auf die tatsächliche Anzahl der im Leben des jeweiligen Individuums angefertigten Röntgenaufnahmen schließen. Streng genommen müsste man bei dieser Formulierung davon ausgehen, dass bereits eine dentale Röntgenaufnahme im Leben das Meningeom-Risiko bei Männern signifikant erhöht, was jedoch kaum vorstellbar ist. Außerdem werden hier lediglich 10 männliche Meningeompatienten mit 176 männlichen Kontrollpersonen verglichen. Es ist wohl wenig aussagekräftig, dass alle 10 männlichen Patienten in ihrem Leben bereits mindestens einmal geröntgt wurden, während dies nur auf 106 der 176 Kontrollpersonen zutraf. Von einer repräsentativen Stichprobe kann hier nicht die Rede sein. Im Übrigen kann für diesen Fall gar kein Odds Ratio berechnet werden, da dabei durch 0 geteilt werden müsste. Daher kann auch nur gesagt werden, dass der Zusammenhang hier signifikant positiv ist (die untere Grenze des Konfidenzintervalls ist  $>1$ ), ohne das mögliche Risiko wirklich abschätzen zu können.

Bezüglich der weiteren Studienergebnisse ist erwähnenswert, dass kein Zusammenhang mit Panoramaschicht- oder Zahnstatusaufnahmen festgestellt werden konnte und dass das Gliom-Risiko durch dentales Röntgen nicht erhöht, sondern im Gegenteil sogar signifikant verringert war. Insgesamt sind die hier vorgestellten Ergebnisse also kaum mit den Gesetzmäßigkeiten der Strahlenbiologie vereinbar.

#### **4.1.5 Rodvall et al. 1998**

Bei Rodvall et al. war das Risiko eines Meningeom erhöht für Individuen, die ab dem 25. Lebensjahr mindestens einmal im Jahr zahnärztlich geröntgt wurden. Leider seien die Daten zu Expositionen vor dem 25. Lebensjahr zu spärlich gewesen, um diese in die Analyse einzubeziehen. Schon im „abstract“ folgern die Autoren, dass ihre Studie keinen klaren Beweis für eine Verbindung zwischen dentalem Röntgen und der Entwicklung von Hirntumoren erbringen könne. Im weiteren Verlauf der Veröffentlichung werden dann verschiedene Gründe genannt, weshalb die vorliegenden Studienergebnisse nur mit Vorsicht zu interpretieren seien. Folgende einschränkende Faktoren werden erwähnt: geringe Fallzahlen, die Tatsache, dass keine individuellen

Strahlendosen ermittelt werden konnten, die zweifelhafte Qualität der Expositionsdaten und die fehlende Möglichkeit der Validierung dieser Daten aufgrund des mangelhaften Informationsgehalts zahnärztlicher Patientenakten, sowie der mögliche Einfluss unbekannter Störfaktoren auf die Berechnung des Effektschätzers.

Besonders auffällig ist, dass die Ergebnisse in dieser Studie als relative Risiken präsentiert werden, obwohl gleichzeitig angegeben wird, zur statistischen Auswertung multiple logistische Regressionsmodelle verwendet zu haben. Folglich wurde das ermittelte Odds Ratio einfach mit dem relativen Risiko gleichgesetzt. Dies ist ein weiteres Beispiel für die Gefahr der Fehlinterpretation des Odds Ratio.

#### **4.1.6 Longstreth et al. 2004**

Longstreth et al. fanden, analog zu den Studien von Preston-Martin et al. 1980 und 1983, die einzige Assoziation zwischen dentalem Röntgen und Meningeomen im Zusammenhang mit Zahnstatusaufnahmen. Genauer gesagt soll das Risiko ab sechs Zahnstatusaufnahmen im Leben erhöht sein. Dabei führten nur Expositionen zu einer signifikanten Risikoerhöhung, die 22-40 Jahre vor der Tumor-Diagnose (zwischen 1995 und 1998) erfolgt waren. Auch Longstreth et al. weisen auf die wichtigsten Einschränkungen hinsichtlich der Reliabilität ihrer Ergebnisse selbst hin. So seien beispielsweise die genauen Strahlendosen im Einzelfall unbekannt gewesen. Damit war, wie bereits beschrieben, also keine konkrete Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung möglich. Außerdem sei es generell kaum möglich, Angaben zu Expositionen insbesondere in jungem Alter zu validieren, da nur wenige zahnärztliche Patientenakten aus den entsprechenden Lebensabschnitten verfügbar seien. Diese Tatsache ist schon alleine den gesetzlichen Bestimmungen geschuldet, wonach Zahnärzte die Patientenakten nur eine begrenzte Zeit (abhängig von der jeweiligen Gesetzgebung) aufbewahren müssen. Longstreth et al. mutmaßen abschließend, dass, falls tatsächlich ein Kausalzusammenhang zwischen Zahnstatusaufnahmen und der Bildung von Meningeomen bestehe, aufgrund der abnehmenden Häufigkeit dieses Aufnahmetyps und den immer geringeren Strahlendosen, ein stetiger Rückgang der Inzidenz Zahnstatus-induzierter Meningeome zu erwarten sei.

#### 4.1.7 Claus et al. 2012

In der Studie von Claus et al. ist das Meningeom-Risiko scheinbar sowohl durch Bissflügel- als auch Panoramaaufnahmen erhöht. Für Zahnstatusaufnahmen ergab sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang. Wie bereits beschrieben, beruht die Behauptung, das Risiko für ein Meningeom sei ab einer Bissflügelaufnahme im Leben um das Zweifache erhöht, allein auf der Fehlinterpretation des Odds Ratio (Tetradis et al., 2012). Dagegen entspricht im Falle des beinahe fünffach erhöhten Risikos durch eine Panoramaaufnahme vor dem 10. Lebensjahr das Odds Ratio aufgrund der geringen relativen Häufigkeiten tatsächlich in etwa dem relativen Risiko. Aber eben diese geringen relativen Häufigkeiten machen das Ergebnis sehr fehleranfällig und somit unverlässlich, denn nur 2,1% der Patienten gegenüber 0,4% der Kontrollpersonen berichteten von einer Panoramaaufnahme vor dem 10. Lebensjahr. Selbst ein Fehler von nur +1% in der Kontrollgruppe würde den Wert des Effektschätzers hier völlig verändern. Bei der Menge der bereits ausführlich beschriebenen Unsicherheitsfaktoren ist jedoch von einem wesentlich größeren Fehler auszugehen.

Schließlich liegt im fehlenden Nachweis einer Risikoerhöhung durch Zahnstatusaufnahmen, sowohl für Expositionen in jungen Jahren als auch bei hoher Frequenz, ein deutlicher Widerspruch, denn wenn bereits eine einzige Bissflügelaufnahme im Leben oder eine Panoramaaufnahme vor dem 10. Lebensjahr das Meningeom-Risiko deutlich erhöhen sollen, dann müsste dies umso mehr auch für die mit einer wesentlich höheren Strahlenexposition einhergehende Zahnstatusaufnahme gelten. Dieser Ansicht ist auch die Arbeitsgruppe um Stuart C. White vom Department of Oral and Maxillofacial Radiology der University of California in Los Angeles (White et al., 2013). Claus et al. selbst behaupten in ihrer Diskussion, dass das Risiko durch die Zahnstatusaufnahme zwar in keiner Altersklasse und egal bei welcher Expositionsfrequenz signifikant erhöht gewesen sei, es sich aber durchweg in die gleiche Richtung bewege, wie bei Bissflügel- und Panoramaaufnahmen. Diese Behauptung ist auf Basis der entsprechenden Odds Ratios und Konfidenzintervalle aber völlig haltlos und wohl eher ein Versuch, weiteren Diskussionen aus dem Wege zu gehen. Auch der ehemalige Präsident der American Dental Association (ADA) Dr. William R. Calnon bemängelt (neben der mit Unsicherheiten behaftete Datenerhebung

und der grundsätzlichen Inkonsistenz der Ergebnisse), dass die Größenordnung der von Claus et al. ermittelten Odds Ratios insgesamt sehr klein sei und dass die entsprechenden Konfidenzintervalle häufig (wenn überhaupt) nur grenzwertig signifikant seien (Calnon, 2013).

Zum Schluss begründen Claus et al. die Bedeutsamkeit ihrer Ergebnisse mit der Tatsache, dass das dentale Röntgen bis heute die häufigste Form der artifiziellen Exposition des Menschen gegenüber ionisierender Strahlung darstelle, welche einheitlich als primärer Risikofaktor für Meningeome identifiziert worden sei. Zwar entspricht dies tatsächlich den Tatsachen, doch den Autoren scheint nicht bewusst zu sein, dass das dentale Röntgen, trotz der verhältnismäßig häufigen Anwendung, von allen diagnostischen Röntgenuntersuchungen in der Medizin, den mit Abstand geringsten Teil der gesamten jährlichen effektiven Dosis pro Kopf ausmacht. Folglich muss man davon ausgehen, dass das dentale Röntgen auch das vergleichsweise geringste kanzerogene Potenzial birgt. Hinzu kommt, dass bei Claus et al. selbst im Zusammenhang mit Kopf-CTs, welche mit der mit Abstand höchsten Strahlenexposition im Bereich der Zahnmedizin einhergehen, kein erhöhtes Meningeom-Risiko festgestellt werden konnte. Wie bedeutsam die Ergebnisse dieser Studie also wirklich sind, ist äußerst fraglich.

## **4.2 Diskussion des Studiendesigns**

### **4.2.1 Datenerhebung und Recall Bias**

Zunächst soll noch einmal auf die Probleme eingegangen werden, die generell mit der Fall-Kontroll-Studie einhergehen. Dieser Studientyp kommt in allen sieben vorliegenden Untersuchungen zum Einsatz, was dem geringen zu erwartenden Effekt der Exposition und der Seltenheit der Erkrankung geschuldet ist. Die größte Schwäche dieses Studientyps besteht in der Verlässlichkeit der Datenerhebung, welche mittels Patientenbefragung erfolgt. Zu diesem Zweck muss im Vorfeld einer jeden Studie ein entsprechender Fragebogen erstellt werden. Schon dieser Schritt kann die Präzision der erhobenen Daten beeinflussen, denn je genauer die Beschreibungen der Exposition und Erläuterungen der Hintergründe, desto genauer auch die Antworten. Der größte Aufwand hinsichtlich des Patienteninterviews scheint bei Longstreth et al. betrieben

worden zu sein. Hier wurde mit jedem Teilnehmer ein Kalender erstellt, in welchem bisherige Wohnorte, wichtige Lebensereignisse, Phasen regelmäßiger Zahnarztbesuche (min. einmal im Jahr) und bedeutende zahnärztliche Maßnahmen (Kronen, Wurzelkanalbehandlungen, Zahntraumata, Extraktionen etc.) zusammengetragen wurden. Mit Hilfe dieses Kalenders und zusätzlichen visuellen Hilfen (Beispiele von Röntgenbildern und -geräten), schätzten die Teilnehmer schließlich die Anzahl verschiedener Röntgenaufnahmen und das Datum der jeweiligen Exposition. Ähnliche Anstrengungen sind in keiner der anderen hier analysierten Studien beschrieben worden.

Der wichtigste Einflussfaktor auf die Verlässlichkeit der via Interview erhobenen Daten ist wohl die kaum abschätzbare kognitive Verzerrung („Recall Bias“) der Befragten aufgrund des zum Teil sehr großen Zeitraums zwischen Exposition und Interview. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 18 und 79 Jahren. Das jeweilige Durchschnittsalter kann Tabelle 8 entnommen werden. Bei Preston-Martin et al. (1980), Ryan et al. und Rodvall et al. finden sich keine Angaben zum Altersdurchschnitt, wobei sich aus dem jeweiligen Kontext erschließt, dass die Teilnehmer bei Diagnose im Schnitt älter als 50 Jahre alt gewesen sind. Das Interview selbst wurde allerdings zum Teil erst lange Zeit nach der Diagnose durchgeführt. Zum Beispiel wurden bei Preston-Martin et al. (1983), bezogen auf das Datum der Diagnose, Patienten erst durchschnittlich 43,2 Monate und Kontrollpersonen erst 47,9 Monate später befragt. Bei Longstreth et al. vergingen zwischen Diagnose und Interview im Schnitt 212 Tage (Patienten) bzw. 870 Tage (Kontrollpersonen).

Nun ist es im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Tumorinduktion durch ionisierende Strahlung wohl grundsätzlich sinnvoll, ein eher älteres Patientengut zu untersuchen. Der Grund dafür ist die oft Jahrzehnte dauernde Latenzzeit zwischen der Exposition und der Entstehung des Tumors. Für das intrakranielle Meningeom liegt diese zwischen 14 und 34 Jahren, also durchschnittlich bei ca. 25 Jahren (Banerjee et al., 2009). Demnach erscheint es besonders unwahrscheinlich, dass beispielsweise das Meningeom eines 18-Jährigen durch zahnärztliches Röntgen induziert wurde. Andererseits liegt aber gerade im fortgeschrittenen Alter der Befragten ein enormer Schwachpunkt, denn man kann kaum davon ausgehen, dass sich ein Proband im Alter

von 50 Jahren (ebenso wie auch ein jüngerer oder noch älterer) an alle im Laufe seines Lebens angefertigten zahnärztlichen Röntgenaufnahmen erinnert. Zumal es ja nicht nur um die Anzahl, sondern auch um Art und Zeitpunkt der Aufnahme geht. Besonders ungenau dürften dabei Angaben zu Untersuchungen im Kindesalter sein (Claus et al. fragten nach Expositionen vor dem 10. Lebensjahr). Erschwert werden präzise Angaben außerdem durch die Tatsache, dass eine Röntgenaufnahme beim Zahnarzt in der Regel ein eher wenig bedeutsames und somit auch wenig erinnerungswürdiges Ereignis darstellt. Schließlich bleibt noch die Frage, ob Patienten motivierter an einer Studie, die mögliche Risikofaktoren für die eigene Erkrankung erforscht, teilnehmen als die Kontrollpersonen. Das könnte zu genaueren Angaben führen, da der Patient sich bereits mit der Krankheitsursache beschäftigt haben könnte. Aus demselben Grund könnte die Zahl der Röntgenaufnahmen jedoch gerade von den Patienten auch überschätzt werden. Besonders deutlich wird die Unzuverlässigkeit der Angaben auch dadurch, dass der Fragebogen zum Teil von Verwandten beantwortet wurde, wenn der eigentliche ausgewählte Teilnehmer entweder krankheitsbedingt nicht dazu in der Lage oder sogar bereits verstorben war. So stammen beispielsweise bei Preston-Martin et al. (1980) die Daten von 49 Patienten gar nicht von diesen selbst, sondern von den nächsten Verwandten. Insgesamt bestand die Patientengruppe jedoch aus nur 185 Individuen. Ein ähnliches Vorgehen wird auch in den anderen Studien beschrieben.

Timothy J. Jorgensen vom Department of Radiation Medicine der Georgetown University in Washington D.C. kritisiert im Rahmen einer Reaktion auf die Meningeom-Studie von Claus et al. ebenfalls besonders die Art der Datenerhebung, da nicht zu erwarten sei, dass sich die Studienteilnehmer genau an zum Teil weit zurückliegende Röntgenexpositionen erinnern könnten. Eine Einschätzung des potenziellen Recall Bias fehle jedoch bei Claus et al. völlig. Es wird in diesem Zusammenhang auf eine Studie verwiesen, welche zeigte, dass Patienten zum Teil fast doppelt so viele Röntgenuntersuchungen angegeben haben wie die Kontrollpersonen, obwohl die Anzahl laut medizinischer Unterlagen in beiden Gruppen sehr ähnlich war (Hallquist and Jansson, 2005).

Interessanter Weise scheinen sich alle fünf Autoren der mit dem Recall Bias einhergehenden Problematik im Rahmen der Datenerhebung mehr oder weniger



bewusst gewesen zu sein. Die Bedeutung dieses Faktors für die Verlässlichkeit der Ergebnisse wurde jedoch (wenn überhaupt) unterschiedlich bewertet. So ist bei Preston-Martin et al. zwar von einem sehr schwachen Recall zahnärztlicher Röntgenaufnahmen die Rede, dieser habe jedoch nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können, da Patienten und Kontrollpersonen gleichermaßen ungenaue Angaben gemacht hätten. Claus et al. geben zum Thema Recall Bias an, dessen Einfluss auf ihre Ergebnisse minimiert zu haben, indem Studienteilnehmer nicht nach der genauen Anzahl dentaler Röntgenaufnahmen gefragt wurden, sondern lediglich angeben mussten, ob sie innerhalb bestimmter Altersabschnitte jährlich oder weniger als jährlich beim Zahnarzt geröntgt wurden. Longstreth et al. geben sogar an, eine eigene Substudie zur Validierung der gesammelten Expositionsdaten durchgeführt zu haben. Dennoch werden letztlich keine eindeutigen Schlüsse bezüglich des Umfangs und der möglichen Auswirkungen des Recall Bias gezogen. Rodvall et al. sind der Ansicht, die Möglichkeit eines Recall Bias müsse durchaus berücksichtigt werden. Allerdings sei es unwahrscheinlich, dass der von ihnen festgestellte positive Zusammenhang zwischen Meningeomen und dentalem Röntgen hierauf zurückzuführen sei, da die Expositionsdaten bezüglich der ebenfalls untersuchten Gliome und Akustikusneurinome in gleichem Maße diesem Fehler hätten unterliegen und somit zu ähnlichen Ergebnissen hätten führen müssen. Bei Ryan et al. bleibt das Problem der Erinnerungsverzerrung schließlich sogar gänzlich unerwähnt.

Sowohl Preston-Martin et al. als auch Claus et al. scheinen zu versuchen, die Bedeutung des Recall Bias in ihren Studien herunterzuspielen. Aber weder die Annahme, dass der Recall bei Patienten und Kontrollpersonen ähnlich schlecht gewesen sein könnte, noch der Versuch, den Recall Bias durch das Erheben ungenauer Expositionsdaten möglichst gering zu halten, sorgen für eine erhöhte Verlässlichkeit der Studienergebnisse. Auch die Argumentation von Rodvall ist eher zweifelhaft. Immerhin haben Longstreth et al. mit einer eigenen Substudie versucht, die Richtigkeit der Angaben der Studienteilnehmer zu überprüfen. Eine solche Validierung ist jedoch ihrerseits äußerst problematisch, da nicht nachzuvollziehen ist, ob die benötigten zahnärztlichen Aufzeichnungen, falls diese überhaupt verfügbar sind, auch tatsächlich vollständig und lückenlos sind.

Insgesamt erfolgt in keiner der hier untersuchten Studie eine ausreichende Einschätzung, inwieweit sich die Unsicherheiten in der Datenerhebung auf die jeweiligen Ergebnisse ausgewirkt haben könnten, oder gar der Versuch einer genaueren Berechnung des möglichen Fehlers. Dies wäre aber besonders in Fällen, in denen der Wert des Effektschätzers auf geringen relativen Häufigkeiten beruht und damit entsprechend fehlersensibel ist, sinnvoll gewesen.

#### **4.2.2 Aussagekraft erhobener Parameter**

Das Problem beginnt nicht erst bei den durch den schwachen Recall vermutlich recht vagen Angaben zu Röntgenuntersuchungen in der Vergangenheit. Schon die Parameter, die im Vorfeld der Datenerhebung definiert wurden, bergen große Unsicherheiten. Entscheidend ist hier, wie detailliert nach Zeitpunkt, Anzahl, Häufigkeit und Art der Röntgenaufnahme gefragt wurde. So kann zum Beispiel anhand der Information, bei wie vielen der Studienteilnehmer jemals eine zahnärztliche Röntgenaufnahme angefertigt worden ist, kaum ein verlässliches Risikoverhältnis zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ermittelt werden, denn abgesehen davon, dass wohl ein Großteil sowohl der Patienten als auch der Kontrollpersonen schon einmal beim Zahnarzt geröntgt worden sein dürfte, kann man zur tatsächlichen bisher durch zahnärztliches Röntgen verursachten Strahlenexposition des einzelnen Individuums keine Aussage treffen. Im Idealfall müsste dafür die genaue Art und Anzahl an Röntgenaufnahmen und die jeweils damit verbundene Strahlendosis für jedes Individuum der Studienpopulation ermittelt werden. Diese Daten via Interview zu erheben ist jedoch utopisch. Das Dilemma liegt unter anderem darin, dass die Angaben der Befragten nicht präziser werden, wenn nach detaillierteren Informationen gefragt wird. Eher das Gegenteil ist der Fall (Preston-Martin et al., 1985). Aber nicht nur innerhalb einer Studie ist die Frage, welche Parameter definiert wurden, von Bedeutung. Zwar untersuchten alle Autoren (zumindest unter anderem) den gleichen Risikofaktor, doch unterscheiden sich die erhobenen Variablen von Studie zu Studie. So erhoben Preston-Martin et al. in allen drei ihrer Studien Daten zur Exposition durch dentales Röntgen allgemein (also unabhängig von der Art der Untersuchung) und durch Zahnstatusaufnahmen im Speziellen. Bei Ryan et al. wurde zusätzlich die Panoramaschichtaufnahme eingeschlossen, wobei jedoch nicht zwischen Zahnstatus- und Panoramaaufnahme unterschieden wurde. Rodvall et al.

hingegen unterschieden überhaupt nicht zwischen verschiedenen Aufnahmetypen. Diesbezüglich am differenziertesten gingen Longstreth et al. und Claus et al. vor: Hier wurde jeweils die Frequenz von Bissflügelaufnahmen, Zahnstatusaufnahmen und Panoramaaufnahmen ermittelt. Dabei ist zu bedenken, dass mit steigender Anzahl der erhobenen Parameter (vgl. Tabelle 10) auch das Risiko zufällig (stark) positiver Ergebnisse zunimmt (vgl. Tabelle 19 in Abschnitt 4.3).

Große Unterschiede zeigen sich auch in der Erfassung von Häufigkeit und Zeitpunkt dentaler Röntgenuntersuchungen sowie dem Alter des Individuums bei Exposition (Tabelle 11). Dabei lassen die zumeist sehr groben Kategorisierungen kaum einen Schluss auf die tatsächlich applizierten Strahlendosen zu. Die so erhobenen Expositionsdaten sind dementsprechend für eine adäquate Analyse und Risikoabschätzung unzureichend und ein Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien ist, letztlich auch aufgrund der Heterogenität der jeweils definierten Parameter, sehr schwierig.

#### **4.2.3 Fehlinterpretation des Effektschätzers**

Neben den erheblichen Unsicherheiten im Rahmen der Datenerhebung, die sich stark auf die Verlässlichkeit des Effektschätzers auswirken können, bringt dieser selbst ebenfalls Schwierigkeiten mit sich. Besonders das in Fall-Kontroll-Studien häufig verwendete Odds Ratio führt immer wieder zu Irritationen, da es nicht ohne weiteres mit dem relativen Risiko gleichzusetzen ist. So resultiert beispielsweise die Aussage von Claus et al., bereits eine Bissflügelaufnahme im Leben verdoppele das Risiko für ein Meningeom (Claus et al., 2012), aus der Fehlinterpretation des Odds Ratio, welches das tatsächliche Risiko im Bereich hoher relativer Häufigkeiten deutlich überschätzt (Mühlendahl, 1998), denn hier gaben 95,8% der Patienten und 92,2% der Kontrollpersonen an, dass in ihrem bisherigen Leben mindestens eine Bissflügelaufnahme angefertigt worden war. Es dürfte klar sein, dass ein Odds Ratio von 2,0 in diesem Zusammenhang nicht mit einem verdoppelten Risiko gleichzusetzen ist, da ja die relative Häufigkeit sowohl bei den Patienten als auch innerhalb der Kontrollgruppe sehr hoch ist. Besonders verwirrend ist eine im Abstract verwendete Formulierung: Hier heißt es, mehr als doppelt so viele Patienten wie Kontrollpersonen hätten angegeben, dass bei ihnen jemals eine Bissflügelaufnahme gemacht wurde (Claus et

al., 2012). Betrachtet man jedoch die relativen Häufigkeiten, so erweist sich diese Aussage schlicht als falsch. Die Behauptung, das Risiko für einen Hirntumor sei bereits ab einer Bissflügelaufnahme im Leben verdoppelt, basiert also allein auf der fehlerhaften Interpretation des Odds Ratio. Auch Ryan et al. ist offenbar der Unterschied zwischen Odds Ratio und relativem Risiko nicht bewusst gewesen. So wird hier im Abschnitt „materials and methods“ zunächst gesagt, man habe das Odds Ratio als Schätzwert für das relative Risiko berechnet. Im folgenden Ergebnisteil finden sich dann jedoch nur noch Formulierungen wie „The *estimated relative risk* for meningioma [...] was 1.37.“ (Ryan et al., 1992). Bei den angegebenen Werten handelt es sich aber eindeutig um die berechneten Odds Ratios und nicht etwa um relative Risiken. Die Bezeichnung „estimated relative risk“ ist somit zumindest sehr missverständlich und hätte näher definiert werden müssen. Bei Rodvall et al. ist schließlich vom Odds Ratio überhaupt keine Rede, auch hier heißt es lediglich „*Relative risks* [...] were *estimated* using multiple logistic regression models [...]“ (Rodvall et al., 1998). In den dort abgebildeten Tabellen werden die Effektschätzer sogar mit „RR“ eindeutig als relatives Risiko bezeichnet. Tatsächlich wurde aber offensichtlich sowohl bei Ryan et al. als auch bei Rodvall et al. das Odds Ratio als *Schätzwert* für das relative Risiko berechnet. Die Ergebnisse wurden dann fälschlicherweise einfach als relatives Risiko interpretiert. Diese Beispiele zeigen deutlich, welche Irritationen das Odds Ratio mit sich bringen kann.

Im Bereich geringer relativer Häufigkeiten liegt das Problem dagegen weniger in der Interpretation des Effektschätzers als in dessen Verlässlichkeit, da sich die großen Unsicherheiten, die sich aus der Art der Datenerhebung ergeben, hier besonders stark auswirken. In der Studie von Claus et al. findet sich auch für diesen Fall ein typisches Beispiel: Das Risiko eines Hirntumors sei demnach durch eine Panoramaaufnahme vor dem zehnten Lebensjahr um das 4,9fache erhöht (Claus et al., 2012). Dieses Ergebnis ist jedoch sehr anfällig für mögliche Fehler, da es auf sehr geringen relativen Häufigkeiten basiert. Nur 22 von 1319 Patienten ( $p=0,017$ ) und 5 von 1290 Kontrollpersonen ( $p=0,004$ ) gaben an, dass bei ihnen eine Panoramaaufnahme vor dem zehnten Lebensjahr angefertigt wurde. In Anbetracht des recht hohen Durchschnittsalters in der Studienpopulation, ist nun davon auszugehen, dass die Angaben zu diesem wenig erinnerungswürdigen Ereignis sehr unpräzise sind und dass der Fehler damit relativ

groß sein dürfte. Die Kombination aus fehlersensibler Effektgröße und großem anzunehmenden Fehler lässt schließlich stark an der Verlässlichkeit des Ergebnisses zweifeln.

#### **4.2.4 Stichprobenumfang**

Auch die Größe des Stichprobenumfangs wirkt sich auf die Reliabilität statistischer Werte aus. Um im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien statistisch verlässliche Aussagen treffen zu können, muss die Stichprobe umso größer sein, je geringer der mögliche Effekt der untersuchten Exposition. Beim dentalen Röntgen kommen effektive Dosen im Bereich von meist nur wenigen Mikrosievert zum Einsatz. Der bei Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung zu erwartende hirntumorinduzierende Effekt solch niedriger Strahlendosen dürfte nahezu verschwindend gering sein. Dies wird besonders deutlich, wenn man bedenkt, dass selbst in einer groß angelegten Kohortenstudie mit Atombombenüberlebenden, die zum Teil einer Strahlung von mehreren Gray ausgesetzt waren, innerhalb von 40 Jahren nur 29 gutartige Hirntumoren auftraten (Preston et al., 2007). Dabei muss man natürlich davon ausgehen, dass nicht jeder dieser 29 Tumoren durch Strahlung induziert wurde. Hinzu kommt, dass es selbst mit diesen riesigen Kohorten (bis über 100.000 Individuen) bisher nicht möglich war, eine Erhöhung des Tumorrisikos durch Strahlendosen kleiner als 100 mSv zu belegen; zum Teil wird sogar angezweifelt, dass bei Dosen unterhalb 200 mSv eine Risikoerhöhung festzustellen ist (Heidenreich et al., 1997). Mit abnehmender Dosis steigt nun aber der benötigte Stichprobenumfang überproportional an (Brenner et al., 2003; Mossman, 2012). Genauer gesagt sei der benötigte Stichprobenumfang näherungsweise umgekehrt proportional zum Quadrat der Dosis. Das heißt, dass beispielsweise bei einer Reduktion der Dosis um den Faktor 100 die Stichprobe um den Faktor  $100^2$  vergrößert werden müsste. Macht man sich nun (unter Voraussetzung der Gültigkeit dieser Gesetzmäßigkeit) bewusst, dass ein Patient während einer gewöhnlichen Zahnfilmaufnahme einer effektiven Dosis von etwa 0,005 mSv ausgesetzt ist, wird klar, dass wohl eine nicht realisierbare Anzahl von Personen nötig wäre, um ein möglicherweise erhöhtes Meningeom-Risiko sicher nachweisen zu können.

Tabelle 9 zeigt die Stichprobengrößen aller sieben Studien. Claus et al. selbst bezeichnen den Umfang ihrer Stichprobe als besondere Stärke ihrer Untersuchung, da dieser ihnen

ermöglicht habe, Effekte niedriger Strahlendosen nachzuweisen. Tatsächlich sind knapp 3000 Personen für diesen Zweck vermutlich nicht genug.

#### **4.2.5 Dosisabschätzung**

Eine weitere Schwäche aller sieben Untersuchungen ist die Tatsache, dass, wenn überhaupt, nur sehr grobe Schätzungen bezüglich der im Rahmen des dentalen Röntgens applizierten Dosen unternommen wurden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass eine solche Schätzung sehr schwierig ist, da die verwendete Dosis von vielen verschiedenen Faktoren abhängt. Dazu zählen unter anderem die Anzahl einzelner Aufnahmen pro Untersuchung, das Jahr der Untersuchung, die Empfindlichkeit des verwendeten Films, sowie die Eigenschaften des verwendeten Röntgengeräts. In den vorliegenden Fällen erfolgen dagegen lediglich Hinweise darauf, dass die verwendeten Strahlendosen über die vergangenen Jahre und Jahrzehnte stetig reduziert werden konnten und insbesondere vor 1945, aber auch noch in den 60er Jahren, deutlich höher gewesen seien als zum Zeitpunkt der Durchführung der jeweiligen Studie. Preston-Martin et al. verweisen konkret auf Veröffentlichungen aus den 1950er Jahren (Nolan, 1953) (McCall, 1957), wenn von einer Strahlenexposition von 250-315 Röntgen - das entspricht 2,5-3,15 Gray - pro Zahnstatusaufnahme in früheren Jahren die Rede ist.

Wichtig ist auch die Frage, ob und inwieweit das Gehirn bzw. die Meningen bei dentalen Röntgenaufnahmen überhaupt im Nutzstrahlenfeld liegen, also in dem Bereich, den die vom Fokus der Röntgenröhre ausgehende Primärstrahlung durchstrahlt. Es ist nämlich eher davon auszugehen, dass die genannten Gewebe zum überwiegenden Teil „nur“ der Streustrahlung ausgesetzt sind. Insbesondere bei orthoradialen Zahnfilmaufnahmen im Seitenzahnbereich bzw. Bissflügelaufnahmen dürften Gehirn und Meningen wenn überhaupt nur einem recht geringen Teil der Primärstrahlung ausgesetzt sein, denn hierbei wird der Tubus der Röntgenröhre (und somit der Zentralstrahl) senkrecht auf die Tangentialebene des Seitenzahnbereichs ausgerichtet. Unabhängig von der Ausrichtung des Primärstrahls, sollte bei ordnungsgemäßer Einblendung das Nutzstrahlenfeld ohnehin nur wenig größer sein als der zu belichtende Röntgenfilm, sodass ein Großteil der Primärstrahlung von diesem absorbiert wird. Eine Studie aus dem Jahr 1988 ermittelte die im Rahmen verschiedener dentaler Röntgenuntersuchungen absorbierten Organdosen für unterschiedliche Gewebe

(Underhill et al., 1988). Die Untersuchung ergab, dass das Gehirn verglichen mit der Schilddrüse, den Speicheldrüsen und dem Knochenmark stets der geringsten Strahlendosis ausgesetzt ist. Analog kommen auch Kiefer et al. im Jahr 2004 zu dem Ergebnis, dass das Gehirn, da es nicht im primären Strahlengang dentaler Röntgenaufnahmen liege, das am geringsten exponierte Gewebe im Kopf-Hals-Bereich sei (Kiefer et al., 2004).

Grundsätzlich wäre es also sehr sinnvoll (aber natürlich ungleich aufwendiger) gewesen, eine genauere Dosisabschätzung vorzunehmen, da in den vorliegenden Studien genau genommen lediglich die Chance eines Tumorpatienten gegenüber einer Kontrollperson ermittelt wird, in der Vergangenheit geröntgt worden zu sein. Eine Aussage zur Dosis-Wirkungs-Beziehung kann auf diese Weise aber nicht gemacht werden. Entsprechend kann hier auch nicht direkt auf das Risiko eines Hirntumors durch dentales Röntgen geschlossen werden. Theoretisch hätte man zu diesem Zweck für jeden Teilnehmer die individuelle Strahlenmenge ermitteln müssen, der dieser im Laufe seines Lebens insgesamt durch dentales Röntgen ausgesetzt war. Durch eine Abschätzung der bei den verschiedenen dentalen Röntgenuntersuchungen applizierten effektiven Dosen, hätte die Möglichkeit bestanden, zusammen mit den Angaben zu Häufigkeit und Zeitpunkt der jeweiligen Aufnahme, zumindest einen groben Wert für die individuelle Strahlenexposition eines jeden Teilnehmers zu ermitteln. Darüber hinaus ist es auch generell durchaus sinnvoll, sich über die Dosisunterschiede der verschiedenen Aufnahmetechniken bewusst zu sein. Claus et al. beispielsweise scheint es nicht zu wundern, dass schon eine einzelne Bissflügelaufnahme im Leben das Tumorrisiko signifikant erhöhen soll, während selbst jährliche (oder sogar noch häufigere) Zahnstatusaufnahmen das Risiko in keiner Altersklasse signifikant erhöhen (Claus et al., 2012). Dabei geht ein Zahnstatus, der in der Regel aus etwa 14 Einzelaufnahmen besteht, mit einem Vielfachen der Strahlenexposition einer Bissflügelaufnahme einher.

Schließlich hätte die Angabe der verwendeten Dosen auch für eine bessere Vergleichbarkeit der Studien untereinander gesorgt und für eine erleichterte Einschätzung, ob und inwieweit die vorgestellten Ergebnisse für die heutige Praxis überhaupt noch relevant sind.

#### 4.2.6 Vergleich mit Exposition durch andere Strahlungsquellen

Im Zusammenhang mit den beim dentalen Röntgen applizierten effektiven Dosen liegt der Vergleich mit anderen zivilisatorischen und natürlichen Strahlungsquellen nahe. Auf diese Weise bekommt man einen Eindruck vom Anteil des zahnärztlichen Röntgens an der gesamten jährlichen Strahlenexposition des Menschen und damit auch von dessen möglichem Stellenwert für die Induktion von Tumoren. Diese Einordnung der dentalen Strahlendosen kann besonders bei der Interpretation von Studienergebnissen von Bedeutung sein, wenn man Schlussfolgerungen vermeiden möchte, die im Widerspruch zur Strahlenbiologie stehen. Entsprechend spielen im Rahmen dieser Überlegungen die grundsätzlichen Mechanismen der Strahlenbiologie eine bedeutende Rolle, denn auch wenn die genaue biologische Wirkung niedrigster Dosen ionisierender Strahlung und die tatsächliche Dosis-Wirkungs-Beziehung in niedrigen Dosisbereichen bis heute nicht eindeutig bekannt sind, muss dennoch davon ausgegangen werden, dass das kanzerogene Potenzial mit steigender Strahlendosis immer zunimmt. Im Umkehrschluss wird also die niedrigere Strahlenexposition immer auch mit einem geringeren Risiko einhergehen.

Die zivilisatorische Strahlung, welche hauptsächlich aus der medizinischen Diagnostik und Therapie resultiert, führt in Deutschland im Durchschnitt zu einer jährlichen Exposition von etwa 2 mSv pro Kopf. Das zahnärztliche Röntgen stellt dabei mit etwa 0,6 Aufnahmen pro Person und Jahr die häufigste medizinische Strahlenanwendung dar. Dies ist auch einer der Gründe, weshalb gerade diese Expositionsform häufig im Verdacht steht, eine große Bedeutung für die Tumorinduktion zu haben. Betrachtet man aber die applizierten effektiven Dosen der verschiedenen anderen Anwendungen, so wird deutlich, dass das dentale Röntgen nur einen sehr kleinen Prozentsatz zur gesamten mittleren medizinischen Strahlenexposition beiträgt. Geht man bei durchschnittlich 0,6 Zahnaufnahmen im Jahr von einer effektiven Dosis von etwa 0,01 mSv pro Aufnahme aus, so liegt die mittlere effektive Dosis pro Kopf und Jahr lediglich bei ca. 0,006 mSv, was etwa 0,3% der kollektiven effektiven Dosis durch medizinische Röntgenmaßnahmen entspricht (Bernhard-Ströl et al., 2013). Natürlich sind dies nur theoretische Mittelwerte. Dennoch zeigt sich eindeutig, dass ein Individuum, welches im Vergleich zum Durchschnitt relativ häufig zahnärztlichen Röntgenexpositionen



ausgesetzt wäre, nur eine geringfügig höhere jährliche Strahlenbelastung zu erwarten hätte. Dagegen bewegt sich beispielsweise die mit der immer häufiger angewandten Computertomographie verbundene Strahlenbelastung in ganz anderen Größenordnungen: So ist ein Patient bei einer einzigen Aufnahme bereits einer effektiven Dosis von 1,7-2,3 mSv (Untersuchung des Hirnschädels) bis hin zu 8,8-16,4 mSv (Untersuchung des Bauchraumes) ausgesetzt (Bernhard-Ströl et al., 2013). Trotz der vergleichsweise hohen Strahlenexposition, konnte kein erhöhtes Meningeom-Risiko durch das Schädel-CT festgestellt werden (Phillips et al., 2005). Auch Claus et al. konnten in ihrer Studie keinen entsprechenden Zusammenhang nachweisen (Claus et al., 2012). An dieser Stelle sei auch nochmals darauf verwiesen, dass die Kohortenstudien über die Atombombenüberlebenden in Hiroshima und Nagasaki (Life-Span-Study) bisher selbst nach Expositionen bis zu 100 mSv kein erhöhtes Krebsrisiko nachweisen konnten.

Neben der zivilisatorischen Strahlung ist jeder Mensch auch permanent einer gewissen Menge natürlicher Hintergrundstrahlung ausgesetzt. In Deutschland liegt diese zurzeit bei etwa 2,1 mSv pro Kopf und Jahr und damit ebenfalls weit über der mittleren jährlichen Belastung durch zahnärztliches Röntgen. Eine Studie von Nair et al. verglich die Krebsinzidenz in einer Kohorte aus 69.958 indischer Individuen im Alter zwischen 30 und 84 Jahren, welche aus Gebieten unterschiedlicher und zum Teil extrem starker natürlicher Hintergrundstrahlung stammten (Nair et al., 2009). Die individuelle Strahlenexposition wurde für jeden Teilnehmer einzeln an dessen Wohnort ermittelt, wobei die Messungen sowohl außerhalb als auch innerhalb der jeweiligen Wohnung durchgeführt wurden. Als Referenz zur Berechnung des relativen Risikos diente eine Region mit einer mittleren jährlichen Strahlenexposition von etwa 2 mGy. Die Ergebnisse der Studie zeigen selbst für Regionen, in denen die mittlere natürliche Strahlenexposition über 9 mGy pro Kopf und Jahr liegt, keine erhöhte Tumorzinzidenz und somit auch kein signifikant erhöhtes relatives Risiko gegenüber der Referenzgruppe. Mit anderen Worten ist also eine Erhöhung der natürlichen Hintergrundstrahlung um 7 mSv (die Einheit Gray entspricht bei Ganzkörperexposition der Einheit Sievert) nicht mit einer Erhöhung des Tumorrisikos assoziiert. Bezieht man dieses Ergebnis wiederum auf die Zahnmedizin, so wären also, ausgehend von durchschnittlich 0,01 mSv pro Zahnaufnahme, selbst 700 solcher Aufnahmen im Jahr

unbedenklich. Bemerkenswert ist außerdem, dass Nair et al. Bedenken hinsichtlich der statistischen Verlässlichkeit ihrer Ergebnisse äußern, da sich die untersuchten Expositionen insgesamt in sehr niedrigen Dosisbereichen bewegen. Dies ist besonders vor dem Hintergrund interessant, dass im Zusammenhang mit dentalem Röntgen der Effekt von um ein Vielfaches niedrigeren Dosen untersucht wird. Entsprechende Studien dürften demnach erst recht nicht in der Lage sein, statistisch verlässliche Ergebnisse hervorzubringen. Unklar bleibt in diesem Zusammenhang, inwieweit eine Exposition mit einer geringen Dosis über einen längeren Zeitraum wirklich äquivalent zu einer kurzzeitig applizierten Dosis ist.

### **4.3 Diskussion der Verlässlichkeit der Effektschätzer**

Sind innerhalb einer Studienpopulation nur wenige Individuen von der interessierenden Exposition betroffen, so ist der Wert des berechneten Effektschätzers nur sehr wenig verlässlich. Hintergrund ist die Tatsache, dass bei entsprechend geringen relativen Häufigkeiten bereits kleine Fehler zu großen Veränderungen im Ergebnis führen können (vgl. Abschnitt 1.7.7). Die Grafiken in Abschnitt 3.3 dienen zur Veranschaulichung dieses Zusammenhangs.

Die Abbildungen 28-30 zeigen dabei besonders deutlich, dass der Effekt, unabhängig von der untersuchten Studie, mit zunehmender Verlässlichkeit sehr schnell gegen Null geht. Mit anderen Worten ist bei allen Ergebnissen, die ein erhöhtes Meningeom-Risiko durch dentales Röntgen anzeigen, von einer geringen Reliabilität auszugehen. Auf der anderen Seite liegen im Bereich hoher Verlässlichkeit ausschließlich solche Ergebnisse, die keinen oder zumindest einen nur sehr geringen Zusammenhang zwischen zahnärztlichem Röntgen und der Entstehung von Meningeomen nahelegen. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass das Odds Ratio besonders im Bereich hoher relativer Häufigkeiten nicht mit dem relativen Risiko gleichgesetzt werden kann. Betrachtet man nämlich Abbildung 28, so könnte man zu dem Schluss kommen, hier sei eine deutliche Risikoerhöhung im Bereich hoher Verlässlichkeit zu erkennen ( $x = 92,2$ ,  $y = 2$ ). Dieses Ergebnis stammt aus der Studie von Claus et al. und veranlasste die Autoren zu der Aussage, das Meningeom-Risiko werde bereits durch eine Bissflügelaufnahmen im Leben verdoppelt (Claus et al., 2012). Im Vergleich wird

jedoch deutlich, dass das tatsächliche Risiko hier (sowie auch in anderen Fällen) vom Odds Ratio deutlich überschätzt wird (vgl. Abbildung 30).

Zusammenfassend können anhand der Grafiken in Abschnitt 3.3 folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Mit zunehmender relativer Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen geht die gemessene Risikoerhöhung gegen Null (oder umgekehrt: je größer die vermeintliche Risikoerhöhung, desto geringer die relative Häufigkeit und somit auch die Verlässlichkeit des Ergebnisses).
- Das Odds Ratio überschätzt stets das tatsächliche Risiko der Meningeom-Entstehung nach dentalem Röntgen, das heißt das relative Risiko liegt immer näher an 1 als das entsprechende Odds Ratio. Dabei liegen beide Werte umso weiter auseinander, je größer die relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen.

Bei der Betrachtung der Grafiken muss unbedingt beachtet werden, dass diesen kein absoluter Wert für die Verlässlichkeit der jeweiligen Effektgröße entnommen werden kann. Die relativen Häufigkeiten exponierter Kontrollpersonen dienen lediglich als veranschaulichendes Maß für die Verlässlichkeit der Effektschätzer. Es darf also nicht davon ausgegangen werden, dass beispielsweise bei einer relativen Häufigkeit von 20% die Verlässlichkeit des entsprechenden Effektschätzers bei eben genau 20% liegt.

Nicht nur die geringen relativen Häufigkeiten, die der Berechnung der Effektschätzer zugrunde liegen, und die damit verbundene Fehleranfälligkeit der Effektgröße mindern die Verlässlichkeit der Studienergebnisse. Selbst unter idealen Studienbedingungen, besteht immer noch eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass ein Ergebnis durch bloßen Zufall statistische Signifikanz erreicht. Dabei erhöht sich diese Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Anzahl durchgeführter Tests (Beck-Bornholdt and Dubben, 2008).

Tabelle 19 zeigt für die sieben hier untersuchten Studien die jeweilige Wahrscheinlichkeit für mindestens ein zufällig signifikantes Ergebnis bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ . Die Wahrscheinlichkeit ( $p$ ) für mindestens ein zufällig

signifikantes Ergebnis steigt mit der Anzahl untersuchter Parameter (N) und berechnet sich  $p(N) = 1 - 0.95^N$  (Beck-Bornholdt and Dubben, 2008).

Studie	Anzahl der Parameter N	Wahrscheinlichkeit p für min. ein zufällig signifikantes Ergebnis
Preston-Martin et al. (1980)	18	60%
Preston-Martin et al. (1983)	30	79%
Preston-Martin et al. (1989)	12	46%
Ryan et al. (1992)	18	60%
Rodvall et al. (1998)	12	46%
Longstreth et al. (2004)	20	64%
Claus et al. (2012)	63	96%

**Tabelle 19: Wahrscheinlichkeit, mindestens ein signifikantes Zufallsergebnis zu finden, wenn N unabhängige Tests durchgeführt werden ( $\alpha \leq 0,05$ )**

Interessanter Weise hat keine der untersuchten Studien mehr als ein oder zwei signifikant positive Ergebnisse hervorgebracht, die für eine Erhöhung des Meningeom-Risikos durch dentales Röntgen sprechen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eben diese Ergebnisse Produkte des Zufalls sein könnten, ist also relativ groß.

Insgesamt lässt sich also folgendes festhalten: Bei den wenigen in den jeweiligen Studien hervorgehobenen Ergebnisse, die einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen dentalem Röntgen und der Entstehung von Meningeomen belegen sollen, könnte es sich durchaus lediglich um Zufallsergebnisse handeln. Dies erscheint umso wahrscheinlicher, wenn man sich bewusst macht, dass selbst unter Idealbedingungen - von welchen die hier untersuchten Studien weit entfernt sind - die Wahrscheinlichkeit für mindestens ein fälschlicherweise signifikantes Ergebnis erschreckend hoch ist. Darüber hinaus beruhen einige der Ergebnisse auf sehr geringen relativen Häufigkeiten,

wodurch deren Wert bereits auf kleine Fehler im zugrundeliegenden Datenmaterial sehr sensibel reagieren und sich somit schon bei geringen Abweichungen stark (in die eine oder andere Richtung) verändern würde. Dabei legt insbesondere der sehr wahrscheinlich starke Einfluss des Recall Bias auf die Angaben der befragten Studienteilnehmer erhebliche Unsicherheiten nahe. Alles in allem führen diese Zusammenhänge zu dem Schluss, dass die vorliegenden Studienergebnisse nur sehr wenig verlässlich sein können.

#### **4.4 Weitere wissenschaftliche Einschätzungen zum Röntgenrisiko**

Eine deutsche Arbeitsgruppe untersuchte den Zusammenhang zwischen der zunehmenden Häufigkeit von CT-Untersuchungen des Kopfes und der scheinbar gleichzeitig steigenden Inzidenz von Hirntumoren in einigen Industriestaaten (Pflugbeil et al., 2011). Die Autoren schätzen, dass durch 10.000 pädiatrische Schädel-CTs im Schnitt 2,4 zusätzliche Hirntumoren auftreten. Dabei läge die Rate strahlungsinduzierter Hirntumoren um 1-19% über der normalen Inzidenz. Das Meningeomrisiko hingegen wäre um 3-35% erhöht. Die Schätzungen basieren auf verschiedenen epidemiologischen Studien und der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Schwellenwert. Die grundsätzlich zu erwartende Erhöhung des Meningeomrisikos durch ionisierende Strahlung wird von den Autoren unter anderem auf die Ergebnisse einiger der in dieser Arbeit diskutierten Studien zurückgeführt (Preston-Martin and White, 1990; Rodvall et al., 1998; Longstreth et al., 2004). Dagegen wird der Tatsache, dass im Rahmen der Untersuchungen der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki keine statistisch signifikant erhöhte Meningeominzidenz verzeichnet werden konnte, hier weitaus weniger Bedeutung beigemessen. Interessanterweise werden schließlich die Ergebnisse einer Studie, die keinen Zusammenhang zwischen Meningeomen und medizinischem Röntgen feststellen konnte (Blettner et al., 2007), aufgrund der Art der Datenerhebung (nämlich via Interview) stark angezweifelt, wobei sich doch die Autoren der zuvor erwähnten Studien zum Meningeomrisiko durch dentales Röntgen derselben Methodik bedient haben.

## 5 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigt sich, dass bisher keine Studie in der Lage war, die Kausalität zwischen der Exposition durch ionisierende Strahlung im Rahmen der zahnärztlichen Röntgendiagnostik und der Entstehung von Meningeomen eindeutig zu belegen.

Die größte Schwäche aller hier untersuchten Studien ist die geringe Verlässlichkeit ihrer Ergebnisse. So konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass gerade solche Ergebnisse, die einen besonders starken Effekt dentaler Röntgenaufnahmen auf das Meningeomrisiko suggerieren, aufgrund der Tatsache, dass sie auf geringen relativen Häufigkeiten basieren, äußerst sensibel gegenüber möglichen Fehlern sind. Der grundsätzliche Trend einer zunehmenden Fehleranfälligkeit (und damit abnehmenden Verlässlichkeit) bei ansteigender Effektgröße konnte in der grafischen Darstellung bestätigt und veranschaulicht werden, indem der Wert der Effektschätzer gegen die jeweils entsprechende relative Häufigkeit exponierter Kontrollpersonen aufgetragen wurde. Die Fehleranfälligkeit der Effektgrößen ist schließlich insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass bei allen hier analysierten Studien von erheblichen Fehlern ausgegangen werden muss, vor allem, da die via Patienteninterview erhobenen Expositionsdaten, welche der Berechnung der jeweiligen Effektschätzer zugrunde lagen, aufgrund des mangelhaften Recalls dentaler Röntgenaufnahmen mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

Ein weiteres Problem aller Studien liegt im geringen Umfang der Stichproben. Dieser reicht nicht aus, um den geringen Effekt niedrigster Strahlendosen - falls überhaupt vorhanden - statistisch detektieren und quantifizieren zu können. Selbst die internationale Strahlenschutzkommission, deren Richtlinien und Empfehlungen zum Teil auf den groß angelegten Studien über die Atombombenüberlebenden in Hiroshima und Nagasaki (Life Span Study) basieren, gibt an, dass bisher keine signifikante Risikoerhöhung unterhalb von etwa 100 mSv nachgewiesen werden konnte (ICRP, 2007).

Auffällig ist, dass alle fünf Autoren selbst zum Teil deutlich auf die verschiedenen Einschränkungen ihrer Studien hinweisen. Am häufigsten wird dabei der möglicherweise sehr schwache Recall zahnärztlicher Röntgenaufnahmen genannt.

Gleichzeitig sei eine Validierung der erhobenen Daten kaum möglich gewesen, da entsprechende zahnärztliche Akten meist entweder unvollständig oder gar nicht erst verfügbar waren. In der Folge ist eine genaue Abschätzung der individuellen Strahlendosen kaum möglich gewesen. Auch die Problematik der geringen Fallzahlen wird seitens der Autoren erwähnt. Bei Ryan et al. heißt es schließlich, dass im Rahmen ihrer Untersuchung kein Beweis erbracht werden konnte, der die Sorge eines erhöhten Meningeom-Risikos durch dentales Röntgen rechtfertige. In ähnlicher Weise äußern sich Rodvall et al., die darauf hinweisen, dass man bei der Interpretation ihrer Ergebnisse mit einiger Vorsicht vorgehen sollte. Longstreth et al. geben sogar zu bedenken, dass jene Ergebnisse ihrer Studie, die statistische Signifikanz erreichten, aufgrund der Durchführung einer hohen Anzahl statistischer Tests, lediglich Produkte des Zufalls sein könnten.

Unabhängig von der statistischen Reliabilität der Ergebnisse, müssen diese darüber hinaus auch (strahlen-)biologisch oder zumindest anderweitig rational erklärbar sein. So ist beispielsweise nicht nachvollziehbar, dass bestimmte Röntgenuntersuchungen das Meningeom-Risiko signifikant und zum Teil deutlich erhöhen sollen, während gleichzeitig solche Aufnahmen, die mit wesentlich höheren effektiven Dosen einhergehen, nicht mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht werden können. Grundsätzlich ist unter rationalen Gesichtspunkten am ehesten eine Risikoerhöhung durch in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts angefertigte Zahnstatusaufnahmen denkbar. Doch selbst bei Gültigkeit eines solchen Zusammenhangs, hätte dieser, aufgrund der seither stark reduzierten effektiven Dosen in der diagnostischen Radiografie, für die heutige Praxis kaum Relevanz. Der strahlenbiologische Aspekt wirft außerdem die Frage auf, inwieweit die Annahme, dass das dentale Röntgen als Risikofaktor für die Meningeom-Entstehung von herausragender Bedeutung sei, überhaupt vertretbar ist, da beinahe jede andere natürliche oder artifizielle Strahlungsquelle mit einer deutlich höheren Strahlenexposition verbunden ist. Und selbst verhältnismäßig große Unterschiede in der jährlichen Strahlenbelastung, bedingt durch die je nach geographischer Lokalisation zum Teil stark variierende natürliche Hintergrundstrahlung, führen nicht zu einer erhöhten Tumorinzidenz in solchen Gebieten mit besonders hohen Strahlungswerten.

Letztlich bleibt ungewiss, ob je ein Beweis für den Kausalzusammenhang zwischen dentalem Röntgen und Meningeomen, beziehungsweise für das „linear no-threshold“-Modell allgemein, erbracht werden kann.

Ein nicht zu vernachlässigendes Problem im Hinblick auf die öffentliche Wahrnehmung von Risiken stellt der so genannte „Publikationsbias“ dar, also die bevorzugte Veröffentlichung positiver Resultate. Dieses Phänomen beschränkt sich dabei nicht nur auf die Fachliteratur, sondern gilt in noch sehr viel stärkerem Maße für die Rezeption in den Massenmedien. Hier kann eine unkritische Verbreitung besonders sensationsträchtiger Studienergebnisse schnell zu großer Besorgnis und Misstrauen in der Bevölkerung führen, obwohl sie im weiteren Verlauf des wissenschaftlichen Diskurses möglicherweise bald wieder relativiert werden.

Natürlich soll diese Arbeit das erwiesenermaßen kanzerogene Potenzial ionisierender Strahlung nicht verharmlosen. Die Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Schwellenwert kann im Bereich der medizinischen Diagnostik sowie im Arbeitsschutz durchaus sinnvoll sein. Um unnötige Expositionen zu vermeiden, sollten die unterschiedlichen dentalen Röntgenuntersuchungen auch weiterhin nur bei entsprechender Indikation und von fachkundigem Personal durchgeführt werden. Unter diesen Voraussetzungen wird dann der Nutzen einer diagnostischen Röntgenaufnahme das mögliche Risiko immer überwiegen.



## 6 Literaturverzeichnis

Antony K, Genser D, Hiebinger C, Windisch F (2008). Haltbarkeit von Zahnamalgam im Vergleich zu Kompositkunststoffen. Deutsche Agentur für Health Technology Assessment.

Azzam EI, Raaphorst GP, Mitchel RE (1994). Radiation-induced adaptive response for protection against micronucleus formation and neoplastic transformation in C3H 10T1/2 mouse embryo cells. *Radiat. Res.* 138:S28–31.

Ballarini F, Biaggi M, Ottolenghi A, Sapora O (2002). Cellular communication and bystander effects: a critical review for modelling low-dose radiation action. *Mutat. Res.* 501:1–12.

Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, et al. (2009). Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro-Oncol.* 11:543–549.

Beck-Bornholdt H-P, Dubben H-H (2008). Der Hund, der Eier legt: Erkennen von Fehlinformation durch Querdenken. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt.

BEIR (2006). Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, D.C.: National Academies Press. Available at: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=11340](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11340) [Accessed November 17, 2013]

Bender R, Ziegler A, Lange S (2007). Logistische Regression. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 132:e33–e35.

Bernhard-Ströl C, Hachenberger C, Trugenberg-Schnabel A, Josef Peter J (2013). Umweltradiaktivität und Strahlenbelastung: Jahresbericht 2011. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS); Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU). Available at: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2013090511044>

Bhattacharjee D, Ito A (2001). Deceleration of carcinogenic potential by adaptation with low dose gamma irradiation. *Vivo Athens Greece* 15:87–92.

Blettner M, Schlehofer B, Samkange-Zeeb F, Berg G, Schlaefer K, Schüz J (2007). Medical exposure to ionising radiation and the risk of brain tumours: Interphone study group, Germany. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 43:1990–1998.

Bortz J, Döring N (2006). Forschungsmethoden und Evaluation: Für Human- und Sozialwissenschaftler. Springer DE.

Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. (2003). Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100:13761–13766.

Breslow NE, Day NE (1980). Statistical methods in cancer research. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

- Bronštejn IN, Semendjaev KA (1989). Taschenbuch der Mathematik. Teubner.
- Calnon WR (2013). Shortcomings of study on dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer* 119:464–465.
- Cea-Soriano L, Wallander M-A, García Rodríguez LA (2012). Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology* 39:27–34.
- Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M (2012). Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer* 118:4530–4537.
- Cornforth MN, Bailey SM, Goodwin EH (2002). Dose responses for chromosome aberrations produced in noncycling primary human fibroblasts by alpha particles, and by gamma rays delivered at sublimiting low dose rates. *Radiat. Res.* 158:43–53.
- Coughlin SS (1990). Recall bias in epidemiologic studies. *J. Clin. Epidemiol.* 43:87–91.
- Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M (1998). When can odds ratios mislead? *BMJ* 316:989–991.
- DeCoster J (2009). Meta-Analysis Notes. Available at: <http://www.stat-help.com/Meta%20analysis%202009-07-31.pdf>
- Drangsholt MT (2004). Measurement of lifetime dental radiographic radiation exposure to the cranial meninges. University of Washington. Available at: <https://digital.lib.washington.edu/dspace/handle/1773/10904> [Accessed July 18, 2013]
- Gadhia PK (1998). Possible age-dependent adaptive response to a low dose of X-rays in human lymphocytes. *Mutagenesis* 13:151–152.
- Glass GV (1976). Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ. Res.* 5:3–8.
- Hallquist A, Jansson P (2005). Self-reported diagnostic X-ray investigation and data from medical records in case-control studies on thyroid cancer: evidence of recall bias? *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* 14:271–276.
- Heidenreich WF, Paretzke HG, Jacob P (1997). No evidence for increased tumor rates below 200 mSv in the atomic bomb survivors data. *Radiat. Environ. Biophys.* 36:205–207.
- ICRP (1998). Genetic susceptibility to cancer. ICRP publication 79. Approved by the Commission in May 1997. International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP* 28:1–157.
- ICRP (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann. ICRP* 37:1–332.
- Ioannidis JPA (2005). Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med* 2:e124.

- Joiner MC, Marples B, Lambin P, Short SC, Turesson I (2001). Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49:379–389.
- Kiefer H, Lambrecht JT, Roth J (2004). [Dose exposure from analog and digital full mouth radiography and panoramic radiography]. *Schweiz. Monatsschrift Für Zahnmed. Rev. Mens. Suisse Odonto-Stomatol. Riv. Mens. Svizzera Odontol. E Stomatol. SSO* 114:687–693.
- Robert Koch Institut (2013). Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin, 2013: Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
- Krieger H (2009). Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. 3. Auflage. Vieweg + Teubner.
- Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, et al. (1996). Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 14:2818–2825.
- Land CE (1980). Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* 209:1197–1203.
- Langholz B (2010). Case-control studies = odds ratios: blame the retrospective model. *Epidemiol. Camb. Mass* 21:10–12.
- Longstreth WT Jr, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD (1993). Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer* 72:639–648.
- Longstreth WT Jr, Phillips LE, Drangsholt M, Koepsell TD, Custer BS, Gehrels J-A, et al. (2004). Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study. *Cancer* 100:1026–1034.
- Maisin JR, Gerber GB, Vankerkom J, Wambersie A (1996). Survival and diseases in C57BL mice exposed to X rays or 3.1 MeV neutrons at an age of 7 or 21 days. *Radiat. Res.* 146:453–460.
- McCall JO (1957). Clinical dental roentgenology technic and interpretation, including roentgen studies of the child and the adolescent. Available at: <http://catalog.hathitrust.org/api/volumes/oclc/2398254.html> [Accessed July 3, 2013]
- Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M (2008). Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 248:254–263.
- Mossman KL (2012). The LNT Debate in Radiation Protection: Science vs. Policy. *Dose-Response Publ. Int. Hormesis Soc.* 10:190–202.
- Mühlendahl KE v. (1998). Odds Ratio (OR) und Relatives Risiko (RR). *Umweltmed. Forsch. Prax.* 3:124.

- Nagasawa H, Little JB (1999). Unexpected sensitivity to the induction of mutations by very low doses of alpha-particle radiation: evidence for a bystander effect. *Radiat. Res.* 152:552–557.
- Nair RRR, Rajan B, Akiba S, Jayalekshmi P, Nair MK, Gangadharan P, et al. (2009). Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health Phys.* 96:55–66.
- Nemes S, Jonasson JM, Genell A, Steineck G (2009). Bias in odds ratios by logistic regression modelling and sample size. *BMC Med. Res. Methodol.* 9:56.
- Nolan W (1953). Radiation hazards to the patient from oral roentgenography. *J. Am. Dent. Assoc.*:681–684.
- Oya S, Kim S-H, Sade B, Lee JH (2011). The natural history of intracranial meningiomas. *J. Neurosurg.* 114:1250–1256.
- Pearce N (1993). What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int. J. Epidemiol.* 22:1189–1192.
- Pflugbeil S, Pflugbeil C, Schmitz-Feuerhake I (2011). Risk estimates for meningiomas and other late effects after diagnostic X-ray exposure of the skull. *Radiat. Prot. Dosimetry* 147:305–309.
- Phillips LE, Frankenfeld CL, Drangsholt M, Koepsell TD, van Belle G, Longstreth WT Jr (2005). Intracranial meningioma and ionizing radiation in medical and occupational settings. *Neurology* 64:350–352.
- Pochin EE (1976). Problems involved in detecting increased malignancy rates in areas of high natural radiation background. *Health Phys.* 31:148–151.
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. (2007). Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat. Res.* 168:1–64.
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2003). Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat. Res.* 160:381–407.
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2012). Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. 2003. *Radiat. Res.* 178:AV146–172.
- Preston-Martin S, Bernstein L, Maldonado AA, Henderson BE, White SC (1985). A dental x-ray validation study. Comparison of information from patient interviews and dental charts. *Am. J. Epidemiol.* 121:430–439.
- Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE (1989). Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Res.* 49:6137–6143.

Preston-Martin S, Paganini-Hill A, Henderson BE, Pike MC, Wood C (1980). Case-control study of intracranial meningiomas in women in Los Angeles County, California. *J. Natl. Cancer Inst.* 65:67–73.

Preston-Martin S, White SC (1990). Brain and salivary gland tumors related to prior dental radiography: implications for current practice. *J. Am. Dent. Assoc.* 1939 120:151–158.

Preston-Martin S, Yu MC, Henderson BE, Roberts C (1983). Risk factors for meningiomas in men in Los Angeles County. *J. Natl. Cancer Inst.* 70:863–866.

Radiation Effects Research Foundation Life Span Study (LSS) Report Series - Radiation Effects Research Foundation. Available at: [http://www.rerf.jp/library/archives\\_e/lsstitle.html](http://www.rerf.jp/library/archives_e/lsstitle.html) [Accessed November 7, 2013]

Rathore M, Singh A, Pant VA (2012). The dental amalgam toxicity fear: a myth or actuality. *Toxicol. Int.* 19:81–88.

Rodvall Y, Ahlbom A, Pershagen G, Nylander M, Spännare B (1998). Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumours of the central nervous system. *Oral Oncol.* 34:265–269.

Ryan P, Lee MW, North B, McMichael AJ (1992). Amalgam fillings, diagnostic dental x-rays and tumours of the brain and meninges. *Eur. J. Cancer. B. Oral Oncol.* 28B:91–95.

Sawant SG, Randers-Pehrson G, Geard CR, Brenner DJ, Hall EJ (2001). The bystander effect in radiation oncogenesis: I. Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. *Radiat. Res.* 155:397–401.

Schwarz N (2007). Retrospective and Concurrent Self-Reports: The Rationale for Real-Time Data Capture. In *The Science of Real-Time Data Capture: Self-Reports in Health Research*. Oxford ; New York: Oxford University Press, pp. 11–26.

Sohrabi M, Babapouran M (2005). New public dose assessment from internal and external exposures in low- and elevated-level natural radiation areas of Ramsar, Iran. *Int. Congr. Ser.* 1276:169–174.

Storer JB, Serrano LJ, Darden EB Jr, Jernigan MC, Ullrich RL (1979). Life shortening in RFM and BALB/c mice as a function of radiation quality, dose, and dose rate. *Radiat. Res.* 78:122–161.

Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, McDermott MW, Parsa AT (2010). Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J. Neurosurg.* 113:1036–1042.

Tetradis S, White SC, Service SK (2012). Dental x-rays and risk of meningioma; the jury is still out. *J. Evid.-Based Dent. Pract.* 12:174–177.

Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM (2009). The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology* 251:13–22.

Ueno AM, Vannais DB, Gustafson DL, Wong JC, Waldren CA (1996). A low, adaptive dose of gamma-rays reduced the number and altered the spectrum of S1- mutants in human-hamster hybrid AL cells. *Mutat. Res.* 358:161–169.

Underhill TE, Chilvarquer I, Kimura K, Langlais RP, McDavid WD, Preece JW, et al. (1988). Radiobiologic risk estimation from dental radiology. Part I. Absorbed doses to critical organs. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 66:111–120.

Visser H, Hermann KP, Köhler B (1997). Phantomuntersuchungen zur Strahlenexposition des Patienten bei der intraoralen zahnärztlichen Diagnostik mit digitalen Röntgensystemen. *Med. Phys.*:177–8.

White RG, Raabe OG, Culbertson MR, Parks NJ, Samuels SJ, Rosenblatt LS (1993). Bone sarcoma characteristics and distribution in beagles fed strontium-90. *Radiat. Res.* 136:178–189.

White SC, Hildebolt CF, Lurie AG (2013). Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer* 119:464.

Wiemels J, Wrensch M, Claus EB (2010). Epidemiology and etiology of meningioma. *J. Neurooncol.* 99:307–314.

Wolff S (1998). The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. *Environ. Health Perspect.* 106 Suppl 1:277–283.

Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Research Group (2006). Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J. Neurosurg.* 105:538–543.

## 7 Veröffentlichungen

D. Dirksen, C. Runte, L. Berghoff, P. Scheutzel, L. Figgener (2013). Dental X-Rays and Risk of Meningioma – Anatomy of a Case-Control Study. *J. Dental Res* 92(5): 397-398

D. Dirksen, C. Runte, L. Berghoff, P. Scheutzel, L. Figgener (2013). Hirntumore nach zahnärztlichem Röntgen – Ein Nachtrag. *Zahnärztliche Mitteilungen* 103(13): 36-38

## 8 Anhang

### 8.1 Parameter: Abbildungen 7-8

n controls	controls in %	OR	RR
33	18	2	1,7
89	48	1,4	1,2
89	48	0,8	0,9
98	53	0,9	0,9
6	3	1	1
126	68	1	1
54	29	1,7	1,4
61	33	0,8	0,9
17	9	1,9	1,8
89	48	1,2	1,1
35	19	2,8	2,1
37	20	2,4	1,9
17	9	1,4	1,4
67	36	2,8	1,7
81	44	1,4	1,2
31	17	1,6	1,5
9	5	1,5	1,4
11	6	1,3	1,3
65	35	1,4	1,2
43	23	1,5	1,3
170	92	0,7	1
104	56	1,1	1
72	39	0,8	0,9
37	20	1,6	1,4
80	43	1,5	1,2

Vgl. Preston-Martin et al. (1980), Tabelle 1: „Odds ratios for various exposures“



## 8.2 Parameter: Abbildungen 9-10

n controls	controls in %	OR	RR
83	81	1,2	1
37	27	1,6	1,4
49	19	4	2,6
58	40	2,1	1,5

Vgl. Preston-Martin et al. (1980), Tabelle 2: „Odds ratios for exposure to full-mouth dental X-rays”

## 8.3 Parameter: Abbildungen 11-13

n controls	controls in %	OR	OR'	RR
29	28	1	1,4	1,3
50	48	0,6	0,7	0,8
26	25	0,8	1,1	1
5	5	1	0,8	0,8
12	12	1,1	0,9	0,9
6	6	1,8	1,4	1,3
24	23	1	1,6	1,4
38	36	0,6	0,7	0,8
19	18	0,6	0,9	0,9
60	57	1	0,9	1
31	30	0,9	0,8	0,9
14	13	1,5	1,5	1,4
13	12	1	0,8	0,8
6	6	1,5	1	1
4	4	2,6	1,5	1,5
47	45	1	1	1
25	24	0,8	0,8	0,8
9	9	1,4	1,5	1,4
83	79	1	1,1	1
19	18	0,7	0,6	0,7
3	3	2,3	2,8	2,7
17	16	1	1	1

5	5	0,3	0,2	0,2
1	1	3,1	5,2	5
65	62	1	1,1	1
14	13	0,8	0,8	0,8
2	2	1,3	1,5	1,5

Vgl. Preston-Martin (1983), Tabelle 2: „Exposure to full mouth dental X-rays during various time periods by tumor location of case“

#### 8.4 Parameter: Abbildungen 14-16

n controls	controls in %	OR	OR'	RR
84	42	1	0,7	0,8
74	37	1,5	1,3	1,2
36	18	1,4	1,1	1,1
177	88	1	0,7	0,9
15	7	1,6	1,4	1,3
3	2	3	2,4	2,3
38	54	1	0,9	0,9
22	31	1,1	0,9	1
8	11	1,5	1,4	1,4
58	83	1	0,6	0,9
9	13	2	1,9	1,7
1	1	2,5	2	2

Vgl. Preston-Martin (1989), Tabelle 3: „Comparison of male brain tumor cases (glioma and meningioma) and controls on frequency of exposure to dental radiography, Los Angeles County, 1980-1984“

## 8.5 Parameter: Abbildungen 17-19

n controls	controls in %	OR	OR'	RR
139	33	1	1,06	1,04
222	53	0,42	0,36	0,55
102	24	0,42	0,56	0,63
139	33	1	0,79	0,85
222	53	1,37	1,32	1,13
102	24	0,49	0,69	0,75

Vgl. Ryan et al. (1992), Tabelle 5ii: „Estimated risks of glioma [and meningioma], adjusted for age and sex, for (ii) exposure to ordinary dental X-rays, relative to subjects never exposed”

## 8.6 Parameter: Abbildungen 20-21

n controls	controls in %	RR	RR'
134	40	1	1
140	41	0,6	0,8
65	19	1,1	1,5
134	40	1	1
142	41	0,7	0,9
65	19	1	1,4
134	40	1	1
140	41	0,7	0,7
65	19	2,1	1,7
134	40	1	1
140	41	0,4	0,7
65	19	0,7	1,2

Vgl. Rodvall et al. (1998), Tabelle 3: „Relative risk of central nervous system (CNS) tumours diagnosed 1987-1990, associated with dental radiography among subjects aged 25-74 years in the Uppsala region, Sweden”

## 8.7 Parameter: Abbildungen 22-24

n controls	controls in %	OR	OR'	RR
27	6,8	1	1,04	1,04
75	18,7	1,6	1,64	1,46
298	74,5	1	0,65	0,88
161	40,9	1	1,05	1,03
212	53,8	0,88	0,8	0,9
21	5,3	2,06	1,94	1,85
247	61,9	1	1,16	1,05
120	30,1	0,93	0,93	0,93
32	8	0,76	0,75	0,76
384	96	1	1,14	1
16	4	0,88	0,88	0,88

Vgl. Longstreth et al. (2004), Tabelle 3: „Associations between Meningioma and Dental X-Rays during Participants‘ Lifetimes“

## 8.8 Parameter: Abbildungen 25-27

n controls	controls	OR	OR'	RR
403	33,3	0,9	0,8	0,8
709	58,6	1	1,1	1,1
109	9	1,3	1,3	1,3
234	19,3	0,8	1,1	1
1026	84,3	0,8	0,9	1
209	23,3	1,3	1,1	1,1
620	61,2	1,4	1,2	1,1
964	87,5	1,7	1,3	1,1
677	82,7	1,2	1	1
1043	92,2	2	1,4	1,1
692	76,8	1	0,8	0,9
97	10,8	1,3	1,1	1,1
112	12,4	1,4	1,2	1,1
393	38,8	1	0,8	0,9
357	35,2	1,3	1	1

263	25,9	1,6	1,2	1,2
138	12,5	1	0,7	0,7
625	56,7	1,6	1	1
339	30,8	1,9	1,3	1,2
142	17,3	1	0,9	0,9
406	49,6	1,1	0,9	0,9
271	33,1	1,5	1,2	1,2
90	9,3	1,2	1,1	1,1
352	34,8	1,1	1	1
706	65,4	1	1,1	1
469	58,2	1,1	1	1
833	75	1	1	1
882	90,7	1	0,7	0,9
64	6,6	1,2	1,1	1
26	2,7	1,3	1,2	1,2
660	65,2	1	0,9	1
274	27,1	1,1	1	1
78	7,1	1,2	1,2	1,2
374	34,6	1	1	1
593	54,9	1	1	1
113	10,5	1,1	1,1	1,1
337	41,8	1	0,9	1
367	45,5	1,1	1	1
102	12,7	1,1	1	1
5	0,4	4,9	4,4	4,3
69	6,1	1,5	1,3	1,3
355	31,5	0,9	1	1
223	27	1,2	1,1	1,1
541	46,7	1	1	1
5	0,4	4,9	4,4	4,3
1054	93,7	1	0,8	1
63	5,6	1,3	1,2	1,1
6	0,5	3	2,8	2,7
773	68,5	1	1	1
341	30,2	0,9	0,9	0,9
14	1,2	2,7	2,7	2,7
603	73	1	0,9	1
209	25,3	1	1	1
14	1,7	3	2,8	2,7

Vgl. Claus et al. (2012), Tabelle 2: „Dental X-Ray Histories of Meningioma Cases and Controls”

