



Bundesministerium  
für Umwelt, Naturschutz  
und Reaktorsicherheit

# SCHRIFTENREIHE REAKTORSICHERHEIT UND STRAHLENSCHUTZ

**VERURSACHERWAHRSCHEINLICHKEIT FÜR STRAHLENBEDINGTE  
ERKRANKUNGEN, TEIL: PRÜFUNG VON IREP**

**BMU - 2006-679**



WIR STEuern UM AUF ERNEUERBARE ENERGIEN

**BMU – 2006-680**

**„Verursacherwahrscheinlichkeit für  
strahlenbedingte Erkrankungen, Teil: Prüfung von  
IREP“**

**GSF-Institut für Strahlenschutz**

## **IMPRESSUM**

Dieser Band enthält einen Abschlussbericht über ein vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) gefördertes Vorhaben. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BMU übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Eigentümer behält sich alle Rechte an der weiteren Nutzung oder Vervielfältigung des Berichts vor.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BMU übereinstimmen.

### **Herausgeber:**

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit  
Referat RS I 2  
Postfach 12 06 29  
53048 Bonn

ISSN 1612-6386

Erscheinungsjahr: 2006

## Zusammenfassung

Das Computerprogramm IREP berechnet das Verursachungs-Risikos für Krebs und Leukämien durch ionisierende Strahlung in Form einer konditionellen Wahrscheinlichkeits-Verteilung. Grundlage dafür sind Modellannahmen für relative Risiken für verschiedene Formen von strahlenbedingtem Krebs. Diese wiederum werden auf der Basis von herausragenden epidemiologischen Datensätzen und einer Vielzahl von fundierten Annahmen zu relevanten Faktoren, die das Risiko modifizieren, abgeschätzt. IREP unterlief in den USA einen gründlichen gutachterlichen Prozess. Es liegt zur Zeit nicht in einer endgültigen Fassung vor, sondern soll nach der Publikation von neuen Inzidenz-Daten der Atombomben-Überlebenden und der neuen Dosimetrie DS02 für diese Kohorte verbessert werden.

Eine Übertragung von IREP auf die deutsche Bevölkerung könnte prinzipiell durch Anpassung der spontanen Inzidenz-Raten auf der Basis der Krebsregister des Saarlandes und der neuen Bundesländer durchgeführt werden. Allerdings hat IREP eine Reihe von in diesem Bericht besprochenen Schwächen, die folgende Empfehlungen nahelegen:

1) Es sollten neue deutsche strahlenepidemiologische Tabellen erstellt werden. 2) Die Modelle und die wesentlichen Parameter sollten deutschen Gremien, z.B. der SSK und Arbeits- und Umweltmedizinischen Gremien, vorgelegt werden. 3) Das Computerprogramm sollte publiziert werden, so dass jeder Interessierte die Details der Rechnung verfolgen kann. 4) Eine autorisierte Version sollte im Internet zur Verfügung gestellt werden.

5) Die Tabellen sollten mit Punktschätzungen (eventuell dem Median der Wahrscheinlichkeits-Verteilung) arbeiten, da hiermit eine größere Transparenz zu erzielen ist. 6) Das Resultat sollte im Detail begründet werden und alle dafür relevanten Parameter und Modelle sollten für den Nutzer leicht verständlich sein. 7) Falls der Gesetzgeber eine großzügigere Entschädigungs-Praxis als bisher wünscht, sollte er niedrigere Anforderungen an die geschätzte Verursachungswahrscheinlichkeit stellen. 8) Bei der Auswahl der relevanten Parameter und Modelle sollten Abschätzungen der Unsicherheiten mit eingehen.

9) Eine weite internationale Zusammenarbeit (USA, Europa und Japan) sollte gesucht werden. Dazu bietet sich als erster Schritt eine deutsche Beteiligung am Arbeitskreis der IAEO an, die zur Zeit den Bericht "Attributing radiation-linked disease to occupational exposure" verfaßt.

10) Es sollten auch alternative Methoden der Kompensation des Risikos durch berufliche Strahlenexposition, wie z.B. Entschädigung nach verllorener Lebenszeit, oder Risiko-Zuschläge für Arbeiten, die mit Strahlung in Berührung kommen, untersucht werden.

11) Es könnte diskutiert werden, die Verursachungswahrscheinlichkeit von Nicht-Krebs-Endpunkten (z.B. Herz-Kreislauf Krankheiten) abzuschätzen und gegebenenfalls in eigene Tabellen einzuarbeiten.

12) Angesichts der Komplexität und Bedeutung der Abschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeit nach Exposition durch ionisierender Strahlung sollte das Wissen der Details der dabei benützten Annahmen, Datensätze und Vereinfachungen durch Ausbildung entsprechender Doktoranden und/oder Postdocs in Deutschland erhalten werden.

## Summary

The computer program IREP calculates the probability of causation for cancer and leukemia due to ionizing radiation in the form of a conditional probability distribution. It is based on model assumptions for relative risks of various forms of radiation-induced cancer. These in turn are estimated on the basis of outstanding epidemiological data and a multitude of well-founded assumptions on relevant factors, which modify the risk. IREP has undergone a thorough reviewing process in the USA. Presently it has not yet reached its final form, but will be improved after the publication of new incidence data of the atomic bomb survivors, and of the new dosimetry system DS02 for this cohort.

A transfer of IREP to the German population could in principle be done by adjusting the spontaneous incidence rates based on the cancer registers of the Saarland, and of the new federal states. However this report discusses weaknesses of IREP which suggest the following recommendations:

1) New German radio-epidemiological tables should be provided. 2) The models and the relevant parameters should be presented to German committees, e.g. the SSK (German radiation protection committee) and occupational and environmental health committees. 3) The computer code should be published, so that all interested parties can follow the details of the calculation. 4) An authorized version should be made available in the Internet.

5) The tables should use point estimates (possibly the median of the probability distribution), as this provides a larger degree of transparency. 6) The result should be justified in detail, and all relevant parameters and models should be within easy reach of the user. 7) If the lawmakers wish to compensate more generously than at present, they should lower the required value for the causation probability. 8) The estimates of uncertainties should be included in the selection of the relevant parameters and models.

9) A wide international cooperation (USA, Europe and Japan) should be looked for. As a first step a German participation in a working group of the IAEA is suggested. It prepares the report "Attributing radiation-linked disease to occupational exposure".

10) Alternative methods of compensation of risk due to occupational radiation exposure should be studied. These include compensation according to lifetime lost, or additional pay for radiation-exposed workers.

11) It could be discussed to also estimate the probability of causation for non-cancer endpoints (e.g. circulatory diseases) and if necessary to include them in additional tables.

12) In view of the complexity and the importance of the estimation of the probability of causation after exposure to ionizing radiation, the know-how about the details of assumptions, data sets and simplifications should be preserved in Germany by training appropriate PhD students and/or post-docs.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zielsetzung und Lösungsweg</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Kompensationsregeln in anderen Ländern der OECD</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Beschreibung von IREP</b>	<b>6</b>
3.1	Risiko-Koeffizienten in IREP . . . . .	7
3.1.1	Solide Tumoren . . . . .	7
3.1.2	Leukämien . . . . .	11
3.1.3	Latenzzeit . . . . .	11
3.2	Korrektur von zufälligen und systematischen Fehlern in der Dosimetrie . . . . .	12
3.3	Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor (DDREF) . . . . .	13
3.4	Strahlenqualitäten . . . . .	14
3.5	Risiko-Übertragung auf die amerikanische Bevölkerung . . . . .	23
3.6	Korrektur für Rauchen . . . . .	24
3.7	Berücksichtigung mehrerer Expositionen . . . . .	26
3.8	Computer-Code von IREP . . . . .	26
3.9	Beispiele . . . . .	27
<b>4</b>	<b>Aufgabenstellung dieses Vorhabens</b>	<b>29</b>
4.1	Aufgabe 4.1.1: Risiko-Übertragung auf die deutsche Bevölkerung . . . . .	29
4.2	Aufgabe 4.1.2: Lungenkrebs-Risiko von Radon . . . . .	30
4.3	Aufgabe 4.1.3: Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor . . . . .	30
4.4	Aufgabe 4.1.4: Strahleneffektivitäts-Faktor . . . . .	30
<b>5</b>	<b>Weitere Punkte der Aufgabenstellung und Empfehlungen zur Anwendung</b>	<b>31</b>
5.1	Unterschiedliche Krebserkrankungen . . . . .	31
5.2	Zahl der Expositionszenarien . . . . .	32
5.3	Zeitkategorien . . . . .	33
5.4	Andere Risikofaktoren . . . . .	33
5.5	Geschlechtsunterschiede . . . . .	33
<b>6</b>	<b>Weitere Kommentare</b>	<b>34</b>
6.1	Punktschätzung oder Verteilungen . . . . .	34
6.2	Datenbasis . . . . .	34
6.3	Nicht berücksichtigte Unsicherheiten . . . . .	35
6.4	Transparenz der Berechnung . . . . .	35
6.5	Nicht berücksichtigte Krankheiten . . . . .	35
6.6	Kritik am Konzept der Verursachungswahrscheinlichkeit . . . . .	35
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen und Empfehlungen</b>	<b>36</b>
<b>A</b>	<b>Anhang</b>	<b>38</b>
A.1	Beispiel einer Ausgabe von NIOSH-IREP . . . . .	38

# 1 Zielsetzung und Lösungsweg

Dieser Abschlussbericht zum Thema "Verursachungswahrscheinlichkeiten für strahlenbedingte Erkrankungen, Teil: Prüfung von IREP" beschreibt zuerst - zum Vergleich mit den bekannten deutschen Richtlinien - das Vorgehen in anderen OECD-Ländern bei der Kompensation von strahlenbedingten Berufserkrankungen. Dann wird das US-amerikanische interaktive Rechenprogramm IREP, das zu diesem Zweck vom National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) beim National Cancer Institute (NCI) des National Institutes of Health (NIH) in Auftrag gegeben wurde, im logischen Zusammenhang beschrieben. Im weiteren werden die Aufgabenstellungen des Vorhabens präzise nach der Aufgabenbeschreibung behandelt, wobei zum Teil auf die systematische Beschreibung von IREP verwiesen wird. Danach folgen einige Kommentare zu IREP, die in der Leistungsbeschreibung des Forschungsvorhabens nicht erfasst sind. Schließlich folgen Schlussfolgerungen und Empfehlungen.

Die Abschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeiten für strahlenbedingte Erkrankungen wird benötigt, um Kompensationsregeln für Beschäftigte mit Strahlen-Exposition umzusetzen. Die deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen [1] von 1995 erlauben eine solche Abschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeiten. Sie benützten dazu Resultate aus damals vorliegenden Studien zum Strahlenrisiko. Sie liefern eine Punktschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeit von Krebserkrankungen durch eine vorausgehende Bestrahlung als Funktion des Tumortyps, des Geschlechts, des Alters bei der Exposition und des Alters bei der Diagnose. Sie liegen als mathematische Funktionen und als Grafiken vor.

Der amerikanische Gesetzgeber hat entschieden [2], daß bei der Berechnung der Verursachungswahrscheinlichkeit von ionisierender Strahlung nicht nur die Punktschätzung, sondern auch ein Vertrauensbereich benützt werden muss. Dazu hat NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) in den USA das interaktive Rechenprogramm IREP (Interactive RadioEpidemiological Program) im Internet zur Verfügung gestellt, das auf der Basis von Angaben des Benutzers eine Verteilung der strahlenbedingten Verursachungswahrscheinlichkeit berechnet und ausgibt. Als Grundlage dieses Programms wurden vom NCI (National Cancer Institute) Datensätze ausgewählt, die sich nach deren Meinung zur Schätzung des Krebsrisikos durch Strahlung besonders gut bewährt haben. Aus diesen Datensätzen wurden Verteilungen von Strahlen-Risiko-Koeffizienten für die Benutzung in IREP neu berechnet. Dabei wurde auf Risikomodelle in der Literatur zurückgegriffen. Die tatsächlich in IREP benützten Verteilungen selbst sind allerdings in dieser Form nicht in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben. Für weitere relevante Größen, wie Fehler in der Dosimetrie der Atombombenüberlebenden, Effekte der Dosisraten, unterschiedliche Wirkung verschiedener Strahlenqualitäten und die Übertragung des Risikos auf eine andere Bevölkerung wurden Annahmen über die Häufigkeits-Verteilung der jeweils relevanten Größen gemacht und in dem Programm verwendet. Diese Annahmen basieren auf Resultaten der wissenschaftlichen Literatur, die Wichtung wurde allerdings von den Autoren von IREP getroffen.

Für die meisten Tumortypen wird in IREP die Krebs-Inzidenz unter den Atombombenüberlebenden benützt. Der verwendete Datensatz ist eine nicht öffentlich zugängliche Fassung des Datensatzes, der für die letzte umfassende Veröffentlichung [3] zu diesem Thema genutzt wurde. Er benützt das Dosimetriesystem DS86. Inzwischen ist ein neues Dosimetriesystem entwickelt worden (DS02) und eine weitere umfassende Veröffentlichung zu der Krebsinzidenz unter den Atombombenüberlebenden ist in Vorbereitung. IREP wird vermut-

lich nach dieser Veröffentlichung auf die neueren Daten umgestellt. Insofern ist die jetzige Fassung von IREP nur vorläufig.

Das Programm durchlief in den USA einen Prozess der Begutachtung, dessen schriftliche Resultate ebenfalls öffentlich zugänglich sind. Ein Review der amerikanischen Akademie der Wissenschaften ist als Buch erschienen [4], siehe auch [5]. Allerdings standen den Gutachtern nicht der Programm-Code, sondern nur eine lauffähige Fassung des Programms und eine Beschreibung zur Verfügung. Die Gutachten und die schriftliche Reaktion der Programmentwickler wurden bei Abfassung dieses Berichts berücksichtigt.

Es gibt zwei Versionen von IREP

- eine vom NCI (siehe <http://www.irep.nci.nih.gov/>; version 5.3)
- und eine von NIOSH (<http://www.niosh-irep.com/irep%5Fniosh/>; version 5.4).

Wie unten im Detail beschrieben unterscheiden sich die beiden Versionen bei Risiko-Schätzung von strahlenbedingtem Lungenkrebs. Insbesondere ist die Wechselwirkung von Rauchen und ionisierender Strahlung unterschiedlich behandelt. Auch enthält NIOSH-IREP Empfehlungen zur Entscheidung zwischen akuter und chronischer Exposition, während NCI-IREP dies ganz dem Nutzer überlässt. Dieser Bericht bezieht sich im Zweifel auf die NCI-Version, da für diese eine genauere Beschreibung vorliegt [6].

Ziel dieses Vorhabens ist eine Prüfung, ob IREP auf deutsche Verhältnisse umgestellt werden kann und welche Aufwendungen dafür notwendig sind. Dazu soll IREP in Hinblick auf konkrete Parameter geprüft werden.

Die Analyse von IREP wurde für diesen Zweck so weit wie möglich auf der Basis der vorhandenen Literatur zur Beschreibung von IREP durchgeführt. Nur wo Unklarheiten über die Implementierung in das Programm auftraten, wurden Testläufe mit dem Programm zur Klärung und zur Kontrolle durchgeführt. In Zweifelsfällen wurden die Entwicklern von IREP um Auskunft über in IREP verwendete Annahmen gebeten. Diese Fragen wurden in allen Fällen beantwortet.

## 2 Kompensationsregeln in anderen Ländern der OECD

Kompensationsregeln existieren in den meisten Länder der OECD und normalerweise werden strahlenexponierte Beschäftigte nach den allgemeinen Kompensationsregeln für Beschäftigt behandelt und nicht nach speziellen Regeln für Strahlenexponierte. In den meisten Ländern bezieht sich die Gesetzgebung auf alle Beschäftigten, unabhängig von der Art ihrer Tätigkeit.

In einigen Ländern gibt es jedoch innerhalb der allgemeinen Kompensationsregeln Tabellen oder Listen solcher beruflichen Erkrankungen, bei denen eine Verursachung durch ionisierende Strahlung vermutet wird. Solche Tabellen oder Listen gibt es z.B. in Frankreich und in der Tschechischen Republik. Andere Länder (z.B. Dänemark) führen in ihrer Liste oder Tabelle von beruflichen Erkrankungen lediglich als Kategorie "Krankheiten verursacht bei Exposition durch ionisierender Strahlung", ohne weiter zu spezifizieren. Normalerweise wird eine Kompensation unabhängig vom Verschulden gewährt: Wenn die jeweils geforderten Kriterien erfüllt sind, muss der Beschäftigte keinen Nachweis eines Verschuldens des Arbeitgebers führen, um die Kompensation zu erhalten.

Es sollte herausgestellt werden, daß die Europäische Union keine Kompensationsregeln für Schäden durch Strahlenexposition im Kapitel 3 des Euratom-Vertrags und der abgeleiteten Gesetzgebung hat. Auch die EU-Gesetzgebung zu Energie enthält keine Regeln, die in diesem Zusammenhang angewendet werden könnten. Nach Auffassung der Europäischen Kommission liegen solche Regelungen im Bereich der nationalen Gesetzgebung. Eine Ausnahme davon sind lediglich Mitglieder der Europäischen Kommission, die an der gemeinsamen Forschungsstelle der Europäischen Gemeinschaft arbeiten: das Risiko von Kommission-Mitglieder wird vom hauseigenen Versicherungs-System abgedeckt und unterliegt nicht den nationalen Regeln der Mitgliedsländer.

Im allgemeinen werden bleibende physische und psychische Verletzungen, wirtschaftliche Nachteile (z.B. Nachteile bei der Bezahlung) und medizinische Kosten kompensiert. Generell werden sowohl deterministische Schäden (z.B. strahleninduzierte Verbrennungen) als auch stochastische Effekte (Krebserkrankungen, die oft lange Zeit nach der Exposition auftreten) kompensiert. Die Kriterien für Kompensation unterscheiden häufig zwischen diesen beiden Situationen.

Medizinische Kosten werden in den meisten Ländern zu 100% kompensiert. In einigen Ländern wird eine Tagespauschale während der Erkrankung bezahlt. Oft gibt es einen festgesetzten Betrag für bestimmte Schäden, wie den Verlust eines Auges oder eines Beins, basierend auf dem Grad der bleibenden Schädigung. Manchmal spezifiziert die Gesetzgebung den Betrag der Kompensation für wirtschaftliche Schäden, basierend auf dem Verdienstaufschlag. Gelegentlich, z.B. in Australien, wird eine Obergrenze für die Kompensation von Verletzungen und wirtschaftlichen Schäden festgelegt. Überall gibt es Regeln für den Fall einer bleibenden Arbeits-Unfähigkeit.

Manche Ländern (z.B. Spanien) verlangen einen Beweis, dass Dosis-Grenzwerte überschritten wurden, während andere (z.B. Großbritannien) eine Kompensation auch gewähren können, wenn Dosis-Grenzwerte nicht überschritten wurden.

Der Beweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Schaden und der Tätigkeit des Geschädigten wird immer verlangt. Im allgemeinen gilt ein solcher kausaler Zusammenhang bei deterministischen Effekten als bewiesen, wenn der Schwellwert der Dosis (z.B. nach Tabelle IV-1 in [7]) überschritten ist. Im Fall von stochastischen Spätschäden können Tabellen oder individuelle Abschätzungen, oder beides, eingesetzt werden, um die berufliche Verursachung zu klären. Dazu gibt es in den USA das Computerprogramm IREP, das es erlaubt durch Ausfüllen einer Maske auf einer Seite im Internet eine Verursachungswahrscheinlichkeit auf der Basis der angegebenen Daten zu berechnen.

In Frankreich gibt es zwei Verfahren: zum einen gibt es eine Tabelle mit Schädigungen, die von ionisierender Strahlung verursacht werden, und beispielartig Tätigkeiten, die diese Schäden verursachen könnten. Wenn ein Geschädigter eine der aufgelisteten Krankheiten hat und eine der aufgelisteten Tätigkeiten ausübte und weitere Bedingungen wie Zeitlimits zutreffen, dann muss der Beschäftigte keinen weiteren Beweis der Verursachung seiner Krankheit durch die berufliche Tätigkeit führen. Wenn diese vereinfachte Situation nicht vorliegt, muss auch in Frankreich die berufliche Verursachung nachgewiesen werden.

Dort wo eine individuelle Abschätzung erfolgt, kann die Kompensation auf einer Berechnung der Verursachungswahrscheinlichkeit beruhen. In den meisten Ländern muss der berechnete Wert der Verursachungswahrscheinlichkeit 50% übersteigen. Ausnahmen für Werte unter 50% gibt es, wenn spezielle Voraussetzungen erfüllt sind, wie z.B. andere beruflich

bedingte Karzinogene, unvollständige Dosimetrie usw.

In Großbritannien sehen die Kompensationsregeln für Strahlen-bedingte Krankheiten (CSRLD) eine anteilige Kompensation ab einer Verursachungswahrscheinlichkeit (PC) von 20% vor, wobei die Höhe der Entschädigung gestaffelt ist:

$PC < 20\%$	Keine Kompensation
$20\% \leq PC < 30\%$	1/4 Kompensation
$30\% \leq PC < 40\%$	1/2 Kompensation
$40\% \leq PC < 50\%$	3/4 Kompensation
$50\% \leq PC$	volle Kompensation

Diese Regeln in Großbritannien sind freiwilliger Natur und nicht gesetzlich bindend. Ihre Benutzung wird allerdings von den Gewerkschaften empfohlen, welche das Verfahren zusammen mit den teilnehmenden Arbeitgebern durchführen. Es ist eine Alternative zu gerichtlichen Auseinandersetzungen.

In Japan erhalten die Überlebenden der Atombomben-Angriffe auf Hiroshima und Nagasaki spezielle Entschädigungen. Während die medizinische Betreuung allen Überlebenden zusteht, sind höhere Entschädigungen bei einer Krebserkrankung von einer geschätzten Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 10% abhängig.

In den USA hat der Kongress ein nationales Kompensations-Programm für Uran-Bergarbeiter, Militärs bei Atomtests in der Atmosphäre und amerikanische Bürger, die im Abwindbereich dieser Tests lebten, eingeführt. Es enthält spezielle Regeln für die Marine der USA. Es gibt Bestrebungen, Beschäftigte in der Produktion, Erforschung und dem Testen von Kernwaffen in einem nationalen Programm zu entschädigen. Für alle anderen Beschäftigten sind die einzelnen Bundesstaaten für die Entschädigungs-Regelung zuständig. Die US-Regierung interveniert nur, wenn in größerem Ausmaß mehrere Bundesstaaten betroffen sind.

Das nationale Kompensationsprogramm in den USA benützt entweder den Ansatz der Verursachungswahrscheinlichkeit, oder ein Verfahren von Vermutungen, basierend auf der Expositions-Geschichte und der Art der Krankheit. Der erste Ansatz benützt das oben erwähnte Programm IREP. In den einzelnen Bundesstaaten der USA sind die Regeln sehr unterschiedlich. Es ist die Aufgabe des Beschäftigten, den Schaden (die Krankheit) und ihre Verursachung nachzuweisen und jeder Fall wird gesondert behandelt. Je nach Bundesstaat kann der Beschäftigte beim Nachweis der Strahlen-Bedingtheit seiner Krankheit damit eine schwierige Beweislast tragen.

In Dänemark berücksichtigt die Gesetzgebung, daß nicht-beruflich bedingte Faktoren beitragen können. In solchen Fällen wird nur der von der beruflichen Exposition herrührende Teil der Krankheit kompensiert. Ähnlich die Situation in Norwegen: Dort muss bewiesen werden daß die Strahlenexposition so groß war, daß eine Haftung angemessen scheint, auch wenn die Strahlenexposition nicht notwendigerweise die primäre Ursache der Krankheit war.

Es gibt eine Reihe von Übereinstimmung der OECD-Länder bei der Kompensation von beruflich Strahlenexponierten:

- Die Kompensation wird unabhängig von Verschulden des Arbeitgebers behandelt.

- Der Forderung eines Beweises des kausalen Zusammenhangs zwischen dem Schaden und der beruflichen Tätigkeit. Allerdings sind die Methoden, wie solche Verursachungswahrscheinlichkeiten bestimmt werden, sehr unterschiedlich.
- Die Art der Kompensation, die der Beschäftigte erhalten kann, variiert in den verschiedenen Ländern.

Die Bereiche, in denen große Unterschiede bestehen, sind unter anderem:

- Das Vorhandensein von umfassenden oder repräsentativen Tabellen für Krankheiten, die berufliche Ursachen haben können.
- Die Bedeutung von nicht-beruflichen Risikofaktoren auf die Entscheidung über die Kompensation und ihre Höhe.
- Wie schwierig es ist, erfolgreich einen Kompensations-Anspruch durchzusetzen, insbesondere bei stochastischen Schäden.

### 3 Beschreibung von IREP

IREP ist ein Computerprogramm, das die Verursachungswahrscheinlichkeit PC (probability of causation) einer Krebserkrankung nach vorausgegangener Strahlenexposition, oder den geschätzten Anteil AS (assigned share) den die Strahlung für die Erkrankungsursache hat, aus dem zusätzlichen relativen Risiko ZRR nach der Formel

$$PC = AS = \frac{ZRR}{1 + ZRR} \quad (1)$$

bestimmt. Zusätzlich werden Vertrauensbereiche für die Verursachungswahrscheinlichkeit berechnet. Dazu wird die Wahrscheinlichkeits-Verteilung der Verursachungswahrscheinlichkeit durch Monte-Carlo Verfahren aus dem Produkt verschiedener Unter-Verteilungen erzeugt. Diese Unter-Verteilungen beschreiben die verschiedenen Schritte, welche in IREP benützt werden, um das Strahlen-Risiko eines Bewohners der USA zu schätzen.

Für durch Radon induzierten Lungenkrebs werden die Risiken von Arbeitern in Bergwerken der USA aus geeigneten Kohorten geschätzt und für Zwecke von IREP benützt.

Bei anderen Arten von Strahlen ist das verwendete Verfahren aufwendiger. Je nach Tumortyp und Strahlenqualität werden verschiedene Verfahren angewendet, die im weiteren detailliert werden. Hier soll zunächst nur ein erster Überblick gegeben werden:

- Im allgemeinen werden die Daten der Atombomben-Überlebenden als besonders zuverlässige Quelle betrachtet und für die Berechnung der Risiko-Koeffizienten benützt. Dabei geht Tumortyp, Geschlecht, Alter bei Diagnose und Alter bei Exposition ein.
- Die Konsequenzen für das relative Risiko von Unsicherheiten und systematischen Fehlern der Dosimetrie DS86 werden als Verteilungen geschätzt.
- Bei niedrigem LET (Photonen, Elektronen) wird eine Verteilung für den Einflussfaktor DDREF benützt.

- Bei den meisten Strahlen-Qualitäten (Ausnahme: Photonen mit mehr als 250 keV und Elektronen über 15 keV) wird eine Häufigkeits-Verteilung für einen eigens entwickelten Strahleneffektivitäts-Faktor REF benützt.
- Bei hohem LET (Neutronen und Alpha-Teilchen) geht in diesen Faktor REF bei chronischer Exposition zusätzlich eine Verteilung für den inverser Dosis-Raten-Effekt ein.
- Die Übertragung des Risikos von einer japanischen zu einer amerikanischen Bevölkerung wird durch eine weitere Verteilung von additiver und multiplikativer Risiko-Übertragung beschrieben.
- Für Lungentumoren führt Rauchen zu einer Verringerung des geschätzten relativen Risikos. Dafür wird eine Verteilung zwischen additiver und multiplikativer Wechselwirkung der Noxen benützt.

Diese einzelnen Verteilungen werden im Folgenden genauer beschrieben. Die Reihenfolge der Schritte folgt der oben benützten Abfolge. Nicht alle Schritte sind bei jeder Berechnung notwendig.

### 3.1 Risiko-Koeffizienten in IREP

Die deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen [1] teilen die Krebse in 8 Gruppen mit unterschiedlichem Strahlenrisiko ein, davon eine Gruppe (CLL) ohne Effekt und 7 Gruppen mit jeweils unterschiedlichem Risiko von Männern und Frauen. Dazu werden publizierte Risiko-Koeffizienten und ihre Abhängigkeit von Alter bzw. Alter bei Exposition betrachtet.

IREP geht auf Rohdaten zurück, die für diesen Zweck neu analysiert werden. Die Daten sind jeweils die nach dem Urteil des NCI besten Datensätze zu einem Tumortyp. Für die meisten Tumortypen sind das die Daten der Atombomben-Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki, als Basis für die Schätzung des relativen Risikos. Wenn ein Tumortyp mehr als 50 Fälle unter den Kohorten-Mitgliedern mit 10 mSv oder höherer Dosis hat, dann wird für diesen Tumortyp ein relatives Risiko geschätzt, andernfalls wird er "ähnlichen" Tumortypen zugeschlagen. Einen Überblick über die verwendeten Krebs-Endpunkte gibt Tabelle 1. Der Datensatz der Atombomben-Überlebenden ist zwar statistisch hinreichend mächtig um eine Risiko-Zahl zu den verschiedenen Tumortypen zu schätzen, aber erlaubt keineswegs für alle diese Krebstypen auch ein Abhängigkeit von Geschlecht, Alter bei Exposition und Zeit seit Exposition zu berechnen.

#### 3.1.1 Solide Tumoren

In IREP wurden für eine Reihe von soliden Tumortypen Informationen von allen soliden Tumoren für die Zeit-Variablen und das Geschlechts-Verhältnis benützt (Methode 2). Die Methode ist in einer Arbeit von Pierce und Preston [8] beschrieben. Nur bei einigen besonders häufigen Tumortypen werden diese Parameter nur aus Daten zu diesem Tumor hergeleitet (Methode 1). Das zugrundeliegende Schema ist, Tumortypen bezüglich einem Parameter gleich zu behandeln, solange sie sich in diesem Parameter nicht signifikant unterscheiden.

ICD9-code	Organ	IREP	Deutsche Tab.
140-199	Alle soliden Tumoren	nicht berechnet	BEIR V
140-149	Mund- und Rachenhöhle	Meth. 2	solide
150-159	Verdauungssystem	Meth. 1	BEIR V
150	Speiseröhre	Meth. 2	Verdauungss.
151	Magen	Meth.: w: 1; m: 2	Verdauungss.
153	Dickdarm	Meth. 2	berechnet
154	Mastdarm	Meth. 2	Verdauungss.
155	Leber	Meth. 1, m+w	Verdauungss.
156	Gallenblase	Meth. 2	Verdauungss.
157	Bauchspeicheldrüse	Meth. 2	Verdauungss.
152,158,159		wie Verdauungss.	
160-165	Atmungs-System	nicht berechnet	
162	Lunge	von Pierce ber.	BEIR V
162	Lunge Radon	berechnet	berechnet
160-161,163-165	Andere	Meth. 2	Lunge
173	Basal-Zellen Karzinom	von Preston ber.	solide
173	Andere Haut-Krebse	von Preston ber.	solide
174	Weibl. Brust	Meth. 1	Thompson et al.
175		wie andere sol. Krebse	solide
179-184	Weibliche Gonaden	nicht berechnet	solide
179-182	Andere weibliche Gon.	s.184	solide
183	Eierstöcke	Meth. 2	solide
184	Andere weibliche Gon.	modif. Meth. 2	solide
185-187	Männliche Gonaden	Meth. 2	solide
185	Prostata	berechnet	solide
186-187	Andere männliche Gon.	benützt 185-187	solide
188-189	Urinsystem	Meth. 2	solide
188	Blase	Meth. 2	solide
189.0-189.9	Niere und andere	Urinsystem	solide
191-192	Nervensystem	Meth. 2	solide
193	Schilddrüse	Daten von Ron et al.	Thompson et al.
170-172, 190, 194-199	Andere solide Krebse	Meth. 2	solide
200-203	Lymphome, Mult. Myel.	Meth. 2, m+w	solide?
204.0, 204.2-208	Leukämien	berechnet	
	CLL	keine Strahlenw.	keine Strahlenw.
204.0	ALL	berechnet	Leukämien
205.0	AML	berechnet	Leukämien
205.1	CML	berechnet	Leukämien

Tabelle 1: ICD-Code und verwendetes Risiko-Modell. Soweit nicht anders erwähnt werden Männer und Frauen getrennt betrachtet Für einige Tumore wurden die entsprechenden Modelle von Pierce bzw. Preston auf nicht allgemein zugängliche Datensätze angewendet. In der letzten Spalte werden zum Vergleich die Modelle der deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen aufgelistet

Bei beiden Methoden hat das zusätzliche relative Risiko ZRR für solide Tumortypen die Form:

$$\text{ZRR} = \alpha \exp(\beta I_s + \gamma f(e) + \delta g(a)) D$$

mit

$$f(e) = \begin{cases} -15 & e \leq 15 \\ e - 30 & 15 < e \leq 30 \\ 0 & e > 30 \end{cases} \quad g(a) = \begin{cases} \ln(a/50) & a < 50 \\ 1 & a \geq 50 \end{cases}$$

Dabei ist  $I_s$  ein Indikator für das Geschlecht,  $e$  das Alter bei Exposition und  $a$  das Alter bei Diagnose. Die Dosis  $D$  ist, wie bei Analysen von RERF üblich, die Summe aus der Gamma-Dosis  $D_\gamma$  und der Neutronen-Dosis  $D_n$ , mit einem Wichtungsfaktor von 10, also  $D = D_\gamma + 10D_n$ . Das steht im Widerspruch zu Annahmen, die über den REF in Abschnitt 3.4 gemacht werden. Der Parameter  $\beta$ , der das Risiko-Verhältnis zwischen den Geschlechtern bestimmt, wurde für Magen, Dickdarm und Leber aus den Daten geschätzt. Für Leber wurde keine Geschlechts-Abhängigkeit gefunden. Für die anderen nicht geschlechts-spezifischen Tumoren wurde der Parameter  $\beta = 0,843$  geschätzt. Das entspricht einem Verhältnis weiblich/männlich von 2,3. Außer den getrennt geschätzten Krebsarten sind alle Tumortypen mit dieser Zahl verträglich.

Die beiden Parameter  $\gamma$  und  $\delta$  bestimmen die Abhängigkeit vom Alter bei Exposition  $e$  und Alter bei Diagnose  $a$ . Sie werden, ebenso wie die Risikokoeffizienten  $\alpha$ , je nach Tumortyp auf zwei unterschiedliche Arten geschätzt.

Methode 1: Die Parameter  $\alpha$ ,  $\gamma$  und  $\delta$ , ihre Fehler und Korrelationen werden geschätzt. Daraus wird eine log-normal Verteilung für das ZRR berechnet.

Methode 2: Die Parameter  $\gamma$  und  $\delta$  werden auf die Werte für alle soliden Tumoren (außer Geschlechts-spezifische) gesetzt, nur  $\alpha$  und seine Verteilung wird geschätzt. Bei der Berechnung der Verteilung der Risiko-Koeffizienten benützt IREP diese Verteilung von  $\alpha$  und ein log-normale Verteilung für  $\exp(\gamma f(e) + \delta g(a))$ , die von einer Analyse aller soliden Tumoren stammt. Eine Schätzung von  $\beta$  und  $\delta$  für die einzelnen Tumortypen würde zu wesentlich breiteren Verteilungen und damit größeren Unsicherheiten bei den Risiko-Koeffizienten in IREP führen, die von den Parametern  $\gamma$  und  $\delta$  beeinflusst werden. Auch das Fixieren des Parameters  $\beta$  führt zu einer Verringerung der Unsicherheiten.

Wie man in Tabelle 1 sieht, werden mit diesen Methoden die meisten soliden Tumortypen behandelt. In Abb. 1 wird die Form der Abhängigkeit von Alter bei Diagnose und Alter bei Exposition wiedergegeben.

Einige Krebstypen allerdings werden anders behandelt:

**Lungenkrebs** wird in NCI-IREP und NIOSH-IREP unterschiedlich behandelt. In NIOSH-IREP wird die oben angegebene Formel benützt, mit den Parametern  $\beta = 0$  und  $\gamma = 0$ . Die analysierten Daten enthalten Raucher und Nichtraucher. In NCI-IREP wird ein anderer Datensatz benützt: In einer Arbeit von Pierce et al. [9] wurde das Risiko für Lungenkrebs bei den Atombombenüberlebenden für Raucher und Nichtraucher getrennt betrachtet. Für IREP analysierte Pierce diese (nicht öffentlich zugängliche) Datenbasis mit dem in IREP für Methode 2 benütztem Modell. Er fand keine signifikante Abweichung bei den Parametern, welche die Abhängigkeit des Risikos vom Geschlecht, Alter und Alter bei Exposition

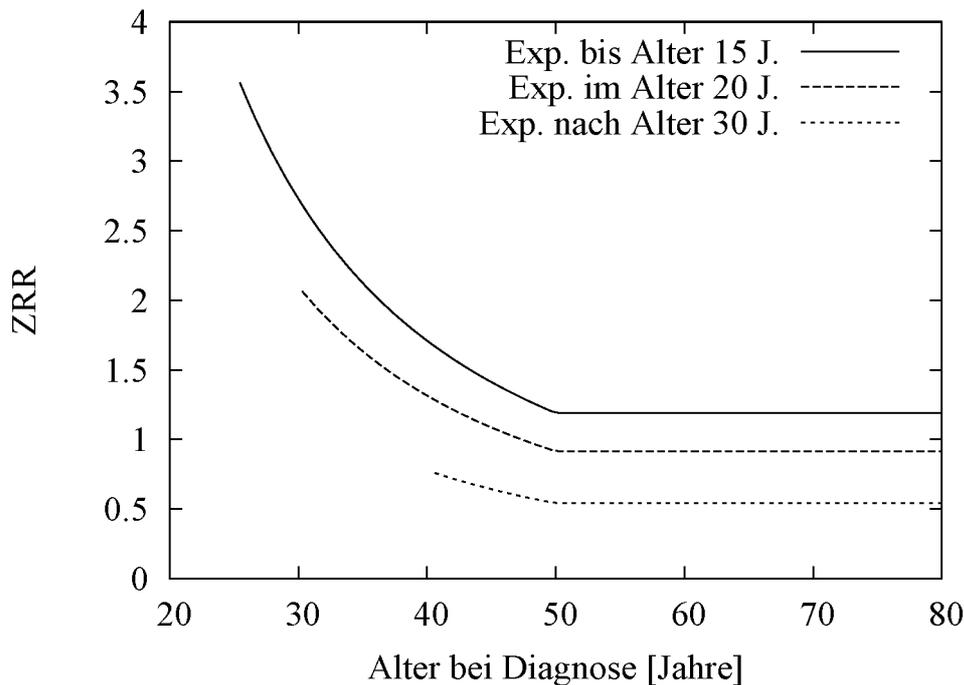


Abbildung 1: Das ZRR eines Mannes nach akuter Exposition durch 1 Sv mit dem Modell für des Strahlenkrebsrisiko für das Organ Dickdarm, vor allen Korrekturen.

beschreiben. Folglich wurden diese Parameter benützt, um die Verteilung des Risikoparameters  $\alpha$  für Nichtraucher beiderlei Geschlechts zu bestimmen. Für die Erweiterung auf Raucher siehe unten.

Das Risiko von Lungenkrebs durch Radon und seine Folgeprodukte wird nicht aus den Daten für die Atombombenüberlebenden abgeleitet (siehe unten).

**Weibliche Gonaden, mit Ausnahme der Eierstöcke,** bilden in IREP eine eigene Risiko-Gruppe. Für sie wird keine Abhängigkeit von Alter und Alter bei Exposition angenommen. Der Median des geschätzten ZRR ist negativ (das geschätzte Krebsrisiko nimmt mit zunehmender Dosis ab). Erst bei höheren Perzentilen ergibt sich ein positives zusätzliches Risiko durch Strahlung.

**Hautkrebs** wurde auf Drängen der Gutachter in IREP behandelt. Dafür wurde eine Datenbasis vom RERF in Japan benützt, auf deren Basis eine Arbeit von E. Ron et al. [10] publiziert wurde. Preston berechnete daraus die entsprechenden Risiko-Verteilungen für IREP.

**Schilddrüse:** Für diesen Krebs wurde ein Datensatz benützt, der in Ron et al. [11] beschrieben ist. Er umfasst neben Krebsinzidenz-Daten von Hiroshima und Nagasaki mehrere Kohorten, die aus medizinischen Gründen mit Röntgenstrahlung exponiert wurden. Nicht alle diese Daten sind öffentlich zugänglich. Es wird angenommen, daß die Effekte der unterschiedlichen Strahlenqualität und der unterschiedlichen Fraktionierungs-Muster keinen großen Effekt haben. Das steht teilweise im Widerspruch zu Annahmen, die über den REF

3.4 gemacht werden. Wiederum wurden die Verteilungen der Risiko-Koeffizienten für IREP speziell berechnet.

**Lungenkrebs von Radon:** Als Datenbasis werden nicht die internationalen Kohorten von BEIR VI benützt, sondern lediglich die Kohorten aus den USA. Raucher und Nichtraucher werden getrennt betrachtet. Das Modell für ZRR ist ähnlich wie bei soliden Tumoren, allerdings linear in  $WLM^{0.82}$  und mit Alter  $a$  und Zeit seit Exposition  $t$

$$ZRR = \alpha WLM^{0.82} \exp(\gamma f(a) + \delta g(t))$$

mit

$$f(a) = \begin{cases} 0 & a \leq 45 \\ a - 45 & 45 < a \leq 75, \\ 30 & a > 75 \end{cases}, \quad g(t) = \begin{cases} 0 & t < 5 \\ t - 5 & 5 < t \leq 25 \\ 20 & t > 25 \end{cases}$$

### 3.1.2 Leukämien

Leukämien wurden nach den Modellen und mit dem Datensatz von Preston et al. [12] behandelt. Dabei wird für Gamma-Strahlung eine linear-quadratische Dosisabhängigkeit benützt, während sie für Neutronen linear ist. Die Abhängigkeit von Alter und Alter bei Exposition wird ebenfalls anders behandelt, als bei soliden Tumoren. Die benützte Risikofunktion ist

$$ZRR = \alpha(D_\gamma + 10D_n + D_\gamma^2) \exp(\beta e + \gamma t + \delta e t),$$

wobei  $D_\gamma$  die Gamma-Dosis,  $D_n$  die Neutronen-Dosis,  $e$  das Alter bei Exposition und  $t$  die Zeit seit Exposition ist. Diese Parameter werden, je nach betrachteter Leukämie, unabhängig für Männer und Frauen geschätzt, oder für beide Geschlechter zusammen. Allerdings werden Parameter, die sich nicht signifikant von 0 unterscheiden, auf den Wert 0 gesetzt. Verteilungen wurden nur für  $\alpha$ , allerdings für verschiedene Kombinationen von  $e$  und  $t$  berechnet. Zwischen diesen Werten wird extrapoliert. Für alle Leukämien außer CLL zusammen werden z.B. Männer und Frauen gleich behandelt und  $\alpha$  für die Expositionsalter 20 und 30 Jahre in der Dokumentation angegeben und für die Zeit seit Ende der Exposition: 5, 10, 15, 25, 35, 45 Jahre. Sie wurden für mehr Gruppen berechnet. Gruppen mit Zeit seit Ende der Exposition über 40 Jahren wurden extrapoliert. Für CML werden Männer und Frauen getrennt betrachtet, für Zeit seit Ende der Exposition in fünf-Jahres Intervallen von 5 bis zu 50 Jahren. In Abb. 2 wird der Median des geschätzten Risiko-Koeffizienten für einige Situationen aufgetragen.

Wie bei den deutschen Tabellen wird CLL als nicht strahleninduzierbar behandelt. Es wird nicht versucht, eine Verteilung zu finden, deren höhere Perzentile positives ZRR haben könnten, wie das bei den weiblichen Gonaden gemacht wurde.

### 3.1.3 Latenzzeit

Die Daten der Krebs-Inzidenz bei den Atombombenüberlebenden beginnen für solide Krebse 1958 (13 Jahre nach Exposition) und für Leukämien 1950 (5 Jahre nach Exposition). In beiden Fällen steigen die relativen Risiken nach Studienbeginn nicht weiter an. Deshalb

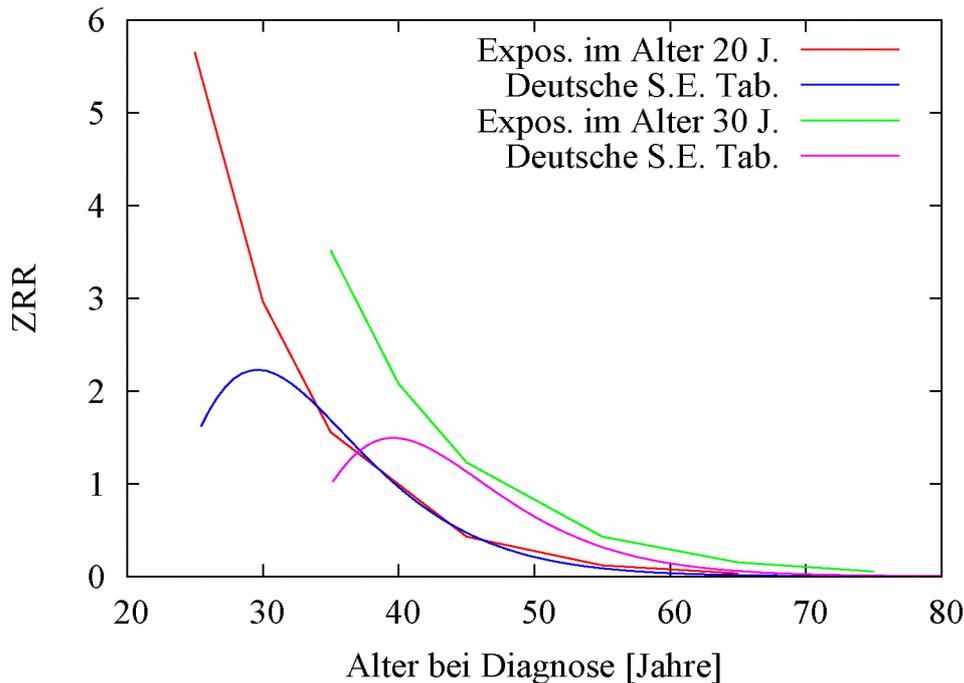


Abbildung 2: Das ZRR nach akuter Exposition durch 200 mSv Photonen, nach dem Modell für alle Leukämien, vor allen Korrekturen. Zum Vergleich ist das in den deutschen Strahlenepidemiologischen Tabellen genutzte ZRR eingezeichnet.

kann man aus diesen Datensätzen nur eine Obergrenze der minimalen Latenzzeit ablesen. Für die Zeit davor sind Annahmen zu machen.

Die deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen benützen bei soliden Tumoren im allgemeinen einen kontinuierlichen Anstieg der zusätzlichen relativen Raten im Zeitraum von fünf bis zehn Jahren nach Exposition. Ausnahme ist der Schilddrüsenkrebs für den ein stetiger Anstieg schon ein bis fünf Jahre nach Exposition benützt wird.

In IREP wird, abhängig vom Tumortyp, die minimale Latenzzeit über eine S-förmige Funktion beschrieben. Für solide Tumoren liegt der S-förmige Bereich im allgemeinen zwischen 4 und 11 Jahren, für Schilddrüsenkrebs zwischen 2 und 8 Jahren und für Leukämien ist er zwischen 1 und 5 Jahren. Diese Intervalle werden zusätzlich hin- und hergeschoben, wobei als Wahrscheinlichkeit der Verschiebung eine Dreiecks-Verteilung benützt wird.

### 3.2 Korrektur von zufälligen und systematischen Fehlern in der Dosimetrie

Die Dosimetrie der Atombomben-Überlebenden enthält zufällige und systematische Fehler, die so ähnlich korrigiert werden, wie das im Bericht NCRP 126 [13] gemacht wurde. Die zufälligen Fehler führen zu einer Unterschätzung des Risikos um etwa 9% für solide Tumoren und etwa 5.6% für Leukämien. Diese Zahlen wurden von Pierce et. al [14] übernommen. Diverse systematische Fehler in der DS86 Dosimetrie führen zu einer Unterschätzung der Dosis. Korrektur all dieser Fehler führt zu einem Faktor von etwa 0.8 (0.832 für solide

Tumoren, 0.807 für Leukämien), um den das Risiko berechnet aus den DS86-Dosen nach unten korrigiert wird. IREP benützt dazu normalverteilte Faktoren  $F(D)$ , mit Standard-Fehler 8.36 für solide Tumoren und 8.05 für Leukämien.

Dieses Verfahren lässt sich so nicht einfach mit den öffentlich zugänglichen Daten wiederholen, da dort der Effekt der zufälligen Fehler schon durch eine Verringerung der Dosen (adjustment) eingerechnet ist.

Die Dosen des neuen System DS02 geben nur geringfügige Veränderungen im Risiko, verglichen mit dem System DS86 [15]. Entweder wurden in IREP (bzw. NCRP 126) die systematischen Fehler, die oben skizziert wurden, falsch eingeschätzt, oder das DS02-System enthält sie ebenfalls. Da diese systematischen Fehlern zu einer Verringerung des geschätzten Risikos um etwa 25% führen, ist eine Klärung der zugrundeliegenden Probleme von Bedeutung.

Diese Korrektur wird nur bei den Krebsmodellen vorgenommen, die ausschließlich auf den Atombombenüberlebenden basieren. Nicht dagegen z.B. bei Schilddrüsenkrebs.

### 3.3 Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor (DDREF)

Die deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen benützen bei soliden Tumoren keine Korrektur für chronische Exposition und sie benützen eine lineare Dosis-Abhängigkeit. Bei Leukämien ist die Dosisabhängigkeit linear-quadratisch, mit gleichen Koeffizienten für den linearen und den quadratischen Term.

IREP benützt einen Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor (DDREF), um für solide Tumore die angenommene geringere Wirkung bei niedrigen Dosen und Dosisraten von Photonen und Elektronen (relativ zu den Atombombenüberlebenden und anderen akut Exponierten) zu beschreiben. Der DDREF ist unterschiedlich für die Endpunkte Strahlen-Karzinogenese in der weiblichen Brust und der Schilddrüse einerseits und die anderen soliden Krebse andererseits. Er wird durch eine diskrete Wahrscheinlichkeitsverteilung zwischen 0.5 und 4 bzw. 5, (s. Abb. 3) beschrieben.

Dieses DDREF wird auch bei akuten Dosen unter 200 mGy eingesetzt: Zwischen der Dosis 0 und einer Referenz-Dosis  $D_L$  zwischen 30 und 200 mGy wird DDREF S-förmig so eingeschaltet, dass es am oberen Ende 1 und am unteren Ende den vollen Wert hat, s. Abb. 4. Die benützte Verteilung der Referenz-Dosis  $D_L$  wichtet die Dosen bei 30 mGy etwa 5 mal höher als die bei 200 mGy, s. Abb. 4 unten.

Lymphome werden wie solide Tumoren behandelt.

Bei Leukämien ist eine entsprechender nichtlinearer Effekt durch die linear-quadratische Risikofunktion eingebaut.

Ob eine akute oder chronische Exposition vorliegt, wird vom Nutzer des Programms entschieden. In der Anleitung zu NIOSH-IREP wird eine akute Dosis definiert als solche, die in weniger als einem Tag von einer Person erhalten wird, als chronische eine solche, die über einen längeren Zeitraum verteilt ist. Daneben gibt es noch ein Kriterium, das eine Dosisrate von mehr oder weniger als 6 mGy pro Stunde benützt. Dieses Kriterium lässt jedoch Raum für Interpretationen.

Am Beispiel einer Frau die im Alter 30-35 Jahren chronischer Strahlung mit niedrigem LET ausgesetzt ist, gibt Land in einem Vortrag [16] die Verteilungen des ZRR für Magenkrebs bei 1 Gy, die bisher betrachtet sind (s. Abb. 5).

Subjective discrete probability distributions for DDREF applied to chronic, low-LET exposures in the present report.

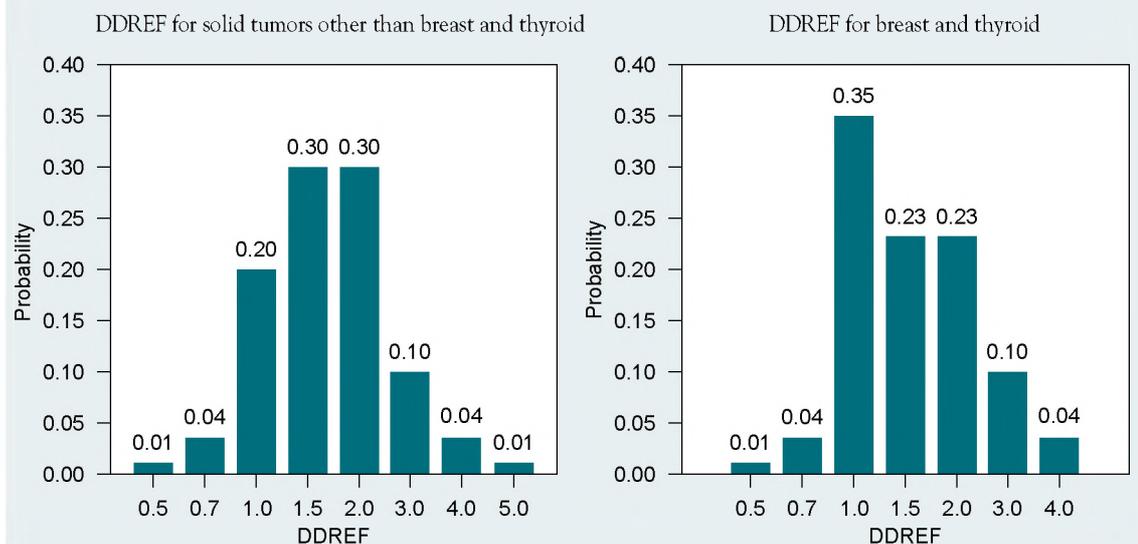


Abbildung 3: DDREF, wie es für solide Tumoren (links) und für Brust und Schilddrüse (rechts) in IREP benützt wird. Die Abb. ist dem Bericht [6] entnommen.

### 3.4 Strahlenqualitäten

Es ist bekannt, dass unterschiedliche Strahlenqualitäten bei gleicher Energie-Deposition (in Gy) unterschiedliche Krebsrisiken induzieren.

IREP führt einen Strahleneffektivitätsfaktor (REF, Radiation Effectiveness Factor) ein, der – abhängig von der Strahlenqualität und dem Tumortyp – das Risiko modifiziert. Auch für hohe und niedrige Dosen und Dosisraten kann er unterschiedlich sein. Das Risiko vor dieser Korrektur wird grundsätzlich auf der Basis der Organdosis (in Gy) berechnet. Die Eingabe in IREP erfolgt in cSv, das Programm rechnet diese Eingabe auf der Basis der ebenfalls angegebenen Strahlen-Qualität in die Organdosis um.

Die Schätzung der Verteilung der REF ist in einem Bericht von Kocher, Apostoaei und Hoffman beschrieben (“Radiation Effectiveness Factors (REFs) for use in Calculating Probability of Causation of Radiogenic Cancers”) [17, 18]. Der Bericht macht Gebrauch von publizierten Tierexperimenten. Hier wird eine Zusammenfassung der dort beschriebenen Verteilungen des REF gegeben:

- Photonen mit mehr als 250 keV sind die Referenz-Strahlung, haben also einen festen REF von 1
- Photonen von 30 bis zu 250 keV: eine breite Verteilung (etwa 1-5) wird benützt und mit 25% Wahrscheinlichkeit der Wert von 1. Die kumulierte Verteilung ist Abb. 6 oben wiedergegeben.
- Photonen von bis zu 30 keV: Produkt von 2 Verteilungen, der Verteilung für Photonen von 30 bis zu 250 keV, und einer Dreiecks-Verteilung mit Werten zwischen 1 und 1.6, mit Maximum bei 1.3. Für die resultierende Verteilung siehe Abb. 6 unten.

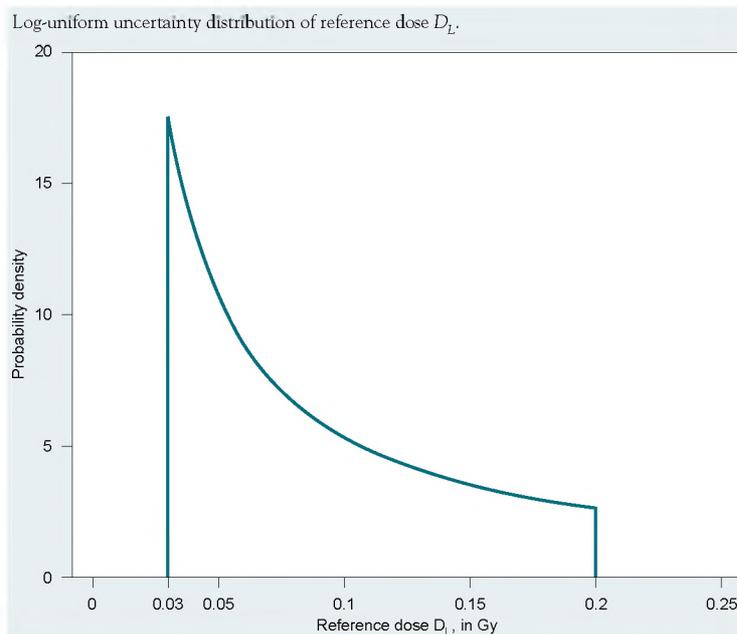
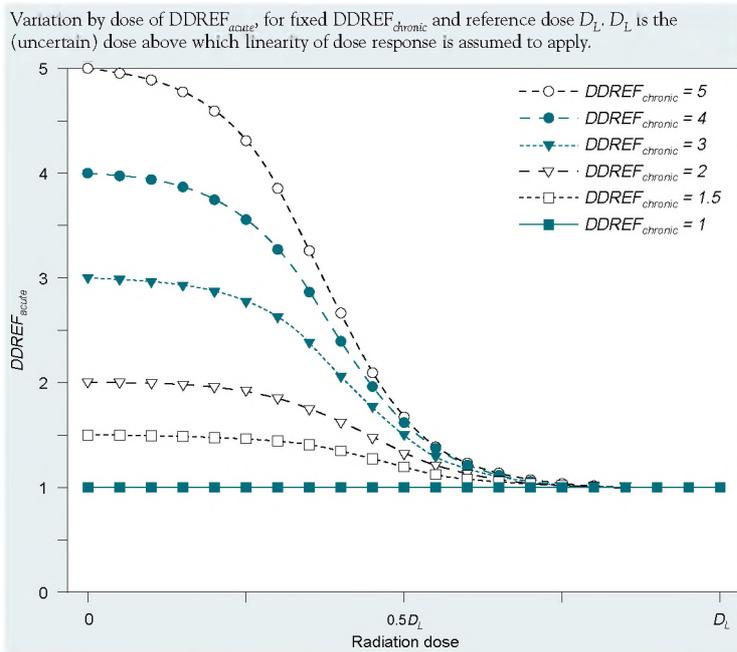


Abbildung 4: DDREF für akute Bestrahlung, als Funktion der Dosis, für verschiedene Werte des DDREF für chronische Bestrahlung.  $D_L$  ist die Referenzdosis, siehe untere Abbildung. Diese Abbildungen sind dem Bericht [6] entnommen.

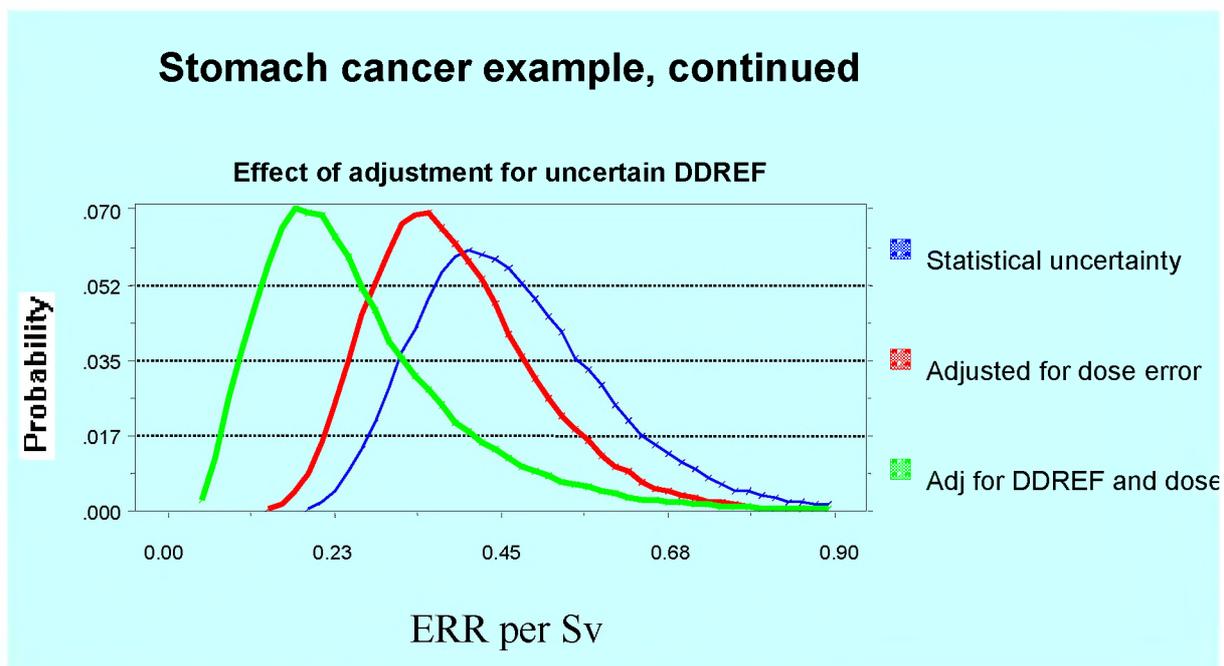
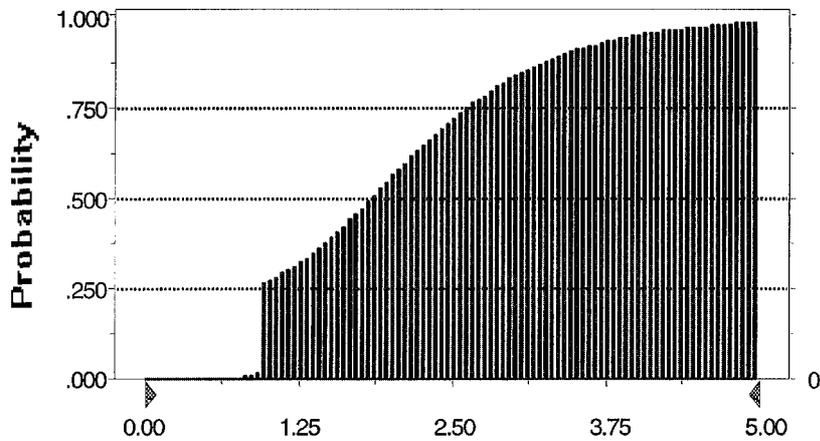
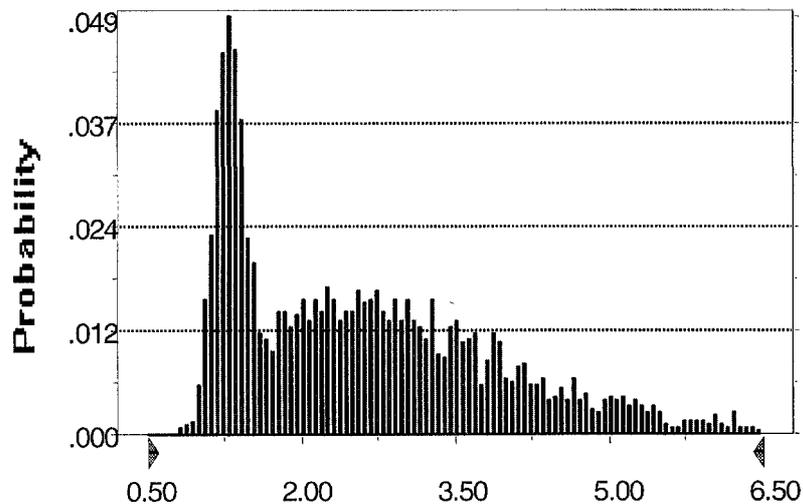


Abbildung 5: Verteilung des Risiko-Koeffizienten für Magenkrebs bei Frauen, wie sie aus den Daten geschätzt, nach Korrektur für Dosis-Fehler und nach Einführung von DDREF. Die hypothetische Exposition ist 120 mGy Strahlung mit niedrigem LET im Alter von 30-35 Jahren. Dargestellt ist das ZRR im Alter von 60 Jahren. Diese Abb. ist einem Vortrag von Land [16] entnommen.



Assumed probability distribution of  $REF_L$  for photons of energy 30-250 keV (25% weight to value 1.0; 75% weight to lognormal probability distribution having a 95% confidence interval between 1.0 and 5.0) displayed as a cumulative distribution; distribution applies to all cancers and at any dose and dose rate. Median of distribution is 1.9, and 95% confidence interval lies between 1.0 and 4.7; about 1.8% of values lie beyond 5.0.

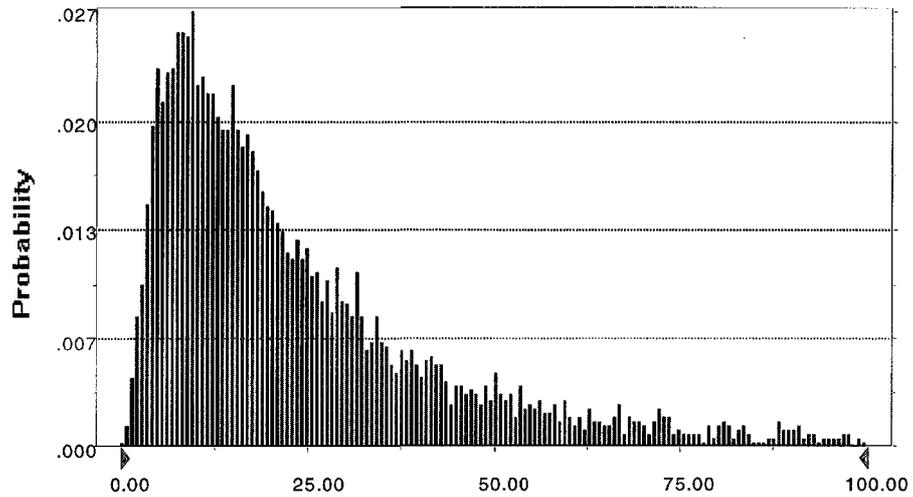


Assumed probability distribution of  $REF_L$  for photons of energy less than 30 keV; distribution applies to all cancers and at any dose and dose rate. Median of distribution is 2.4 and 95% confidence interval lies between 1.1 and 6.1; about 1.8% of values lie beyond 6.5.

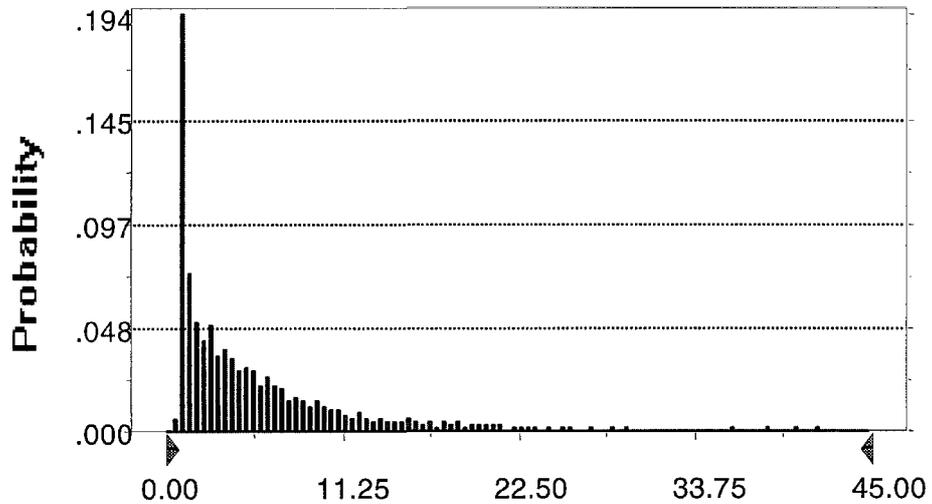
Abbildung 6: Kumulierte Verteilung von REF für Photonen von 30 bis zu 250 keV (oben). Verteilung von REF für Photonen bis zu 30 keV (unten). Diese Abbildungen sind dem Bericht [17] entnommen.

- Elektronen über 15 keV: REF=1
- Elektronen bis zu 15 keV: Eine Verteilung zwischen etwa 1.2 und 5.
- Alpha-Teilchen:
  - Bei Leukämien: 25% 1, 50% zwischen 1 und 15, 25% zwischen 2 und 60
  - Bei soliden Tumoren: Zwischen 3 und 80.
  - Zusätzlich wird ein Faktor für den inversen Dosis-Raten Effekt angenommen, von 1 (70%) bis zu einem Faktor 3 (2.4%). Da akute alpha-Exposition ausgeschlossen wird, ist dieser Faktor immer benützt. Die sich ergebenden Verteilungen sind in Abb. 7 für solide Tumoren (oben) und für Leukämien (unten) dargestellt. Diese Verteilung ist noch einmal kumuliert in Abb. 8 dargestellt.
- Neutronen
  - von 0.1-2 MeV: zwischen 1 und etwa 60 bei Leukämien und zwischen 1 und etwa 30 bei soliden Tumoren und Lymphomen. Die Verteilung für solide Tumoren ist in Abbildung 9 wiedergegeben.
  - von 10-100 keV und 2-20 MeV: zwischen 1 und etwa 40 bei Leukämien und zwischen 1 und etwa 20 bei soliden Tumoren und Lymphomen, siehe Abb. 11.
  - von <10 keV und >20 MeV: zwischen 1 und etwa 25 bei Leukämien und zwischen 1 und etwa 12 bei soliden Tumoren und Lymphomen
  - Bei chronischer Neutronen-Exposition wird eine Verteilung von 1 bis 3 für einen inverser Dosis-Raten Effekt angenommen. Für ein Beispiel für REF mit diesem Faktor für Neutronen von 0.1-2 MeV bei soliden Tumoren siehe Abb. 10. Ein weiteres Beispiel, analog zu Abb. 11 ist in Abb. 12 gezeigt.

Daneben benützt IREP bei Lungenkrebs Radon (in WLM) in einem eigenen Risikomodel. Bei internen Emitttern wird angenommen, daß die Organdosis in einer der vorgegebenen Strahlenqualitäten ausgedrückt wird. Der biologische Effekt von Isotopen, die Auger-Elektronen erzeugen und in der DNS inkorporiert sind, sollte separat behandelt werden und ist nicht in IREP integriert.

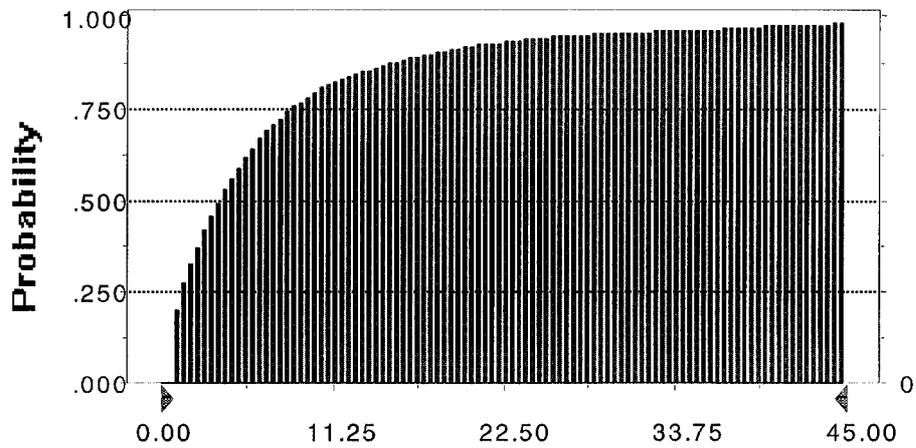


Assumed probability distribution of  $REF_L$  for alpha particles and solid tumors modified by an enhancement factor representing an inverse dose-rate effect under conditions of chronic exposure. Median of distribution is at 18, and 95% confidence interval lies between 3.4 and 101; about 2.5% of values lie beyond 100.



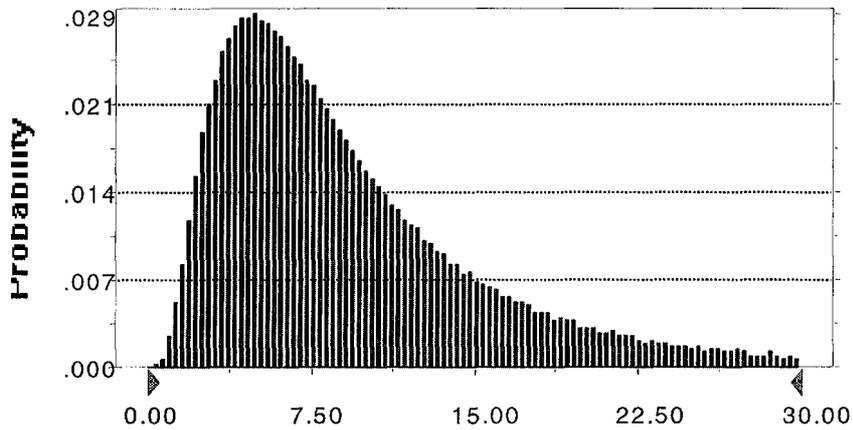
Assumed probability distribution of  $REF_L$  for alpha particles and leukemias modified by an enhancement factor representing an inverse dose-rate effect under conditions of chronic exposure. Median of distribution is at 4.1, and 95% confidence interval lies between 1.0 and 42; about 2.1% of values lie beyond 45.

Abbildung 7: Verteilung von  $REF$  mit inversen Dosis-Raten Effekt für chronische Alpha-Teilchen bei soliden Tumoren (oben) und analog für Leukämien (unten). Diese Abbildungen sind dem Bericht [17] entnommen.



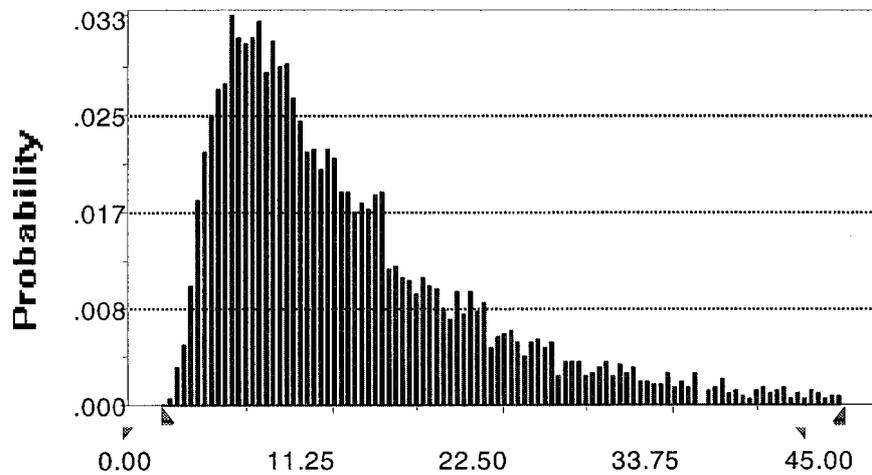
Assumed probability distribution of  $REF_L$  for alpha particles and leukemias modified by an enhancement factor representing an inverse dose-rate effect under conditions of chronic exposure shown in Fig. 16 displayed as a cumulative distribution.

Abbildung 8: Kumulierte Verteilung von REF mit inversen Dosis-Raten Effekt für chronische alpha-Teilchen bei Leukämien. Diese Abbildung ist dem Bericht [17] entnommen.



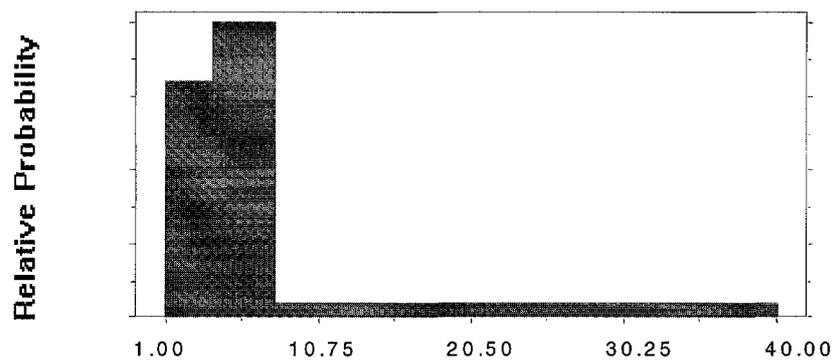
Assumed lognormal probability distribution of radiation effectiveness factor at high doses and high dose rates of reference high-energy gamma rays,  $REF_H$ , for induction of solid tumors by fission neutrons having a 95% confidence interval between 2.0 and 30. Median (50<sup>th</sup> percentile) of distribution is at 7.7, and 2.5% of values lie beyond 30.

Abbildung 9: Verteilung von REF mit für akute Exposition durch Neutronen von 0.1-2 MeV bei soliden Tumoren. Diese Abbildung ist dem Bericht [17] entnommen.



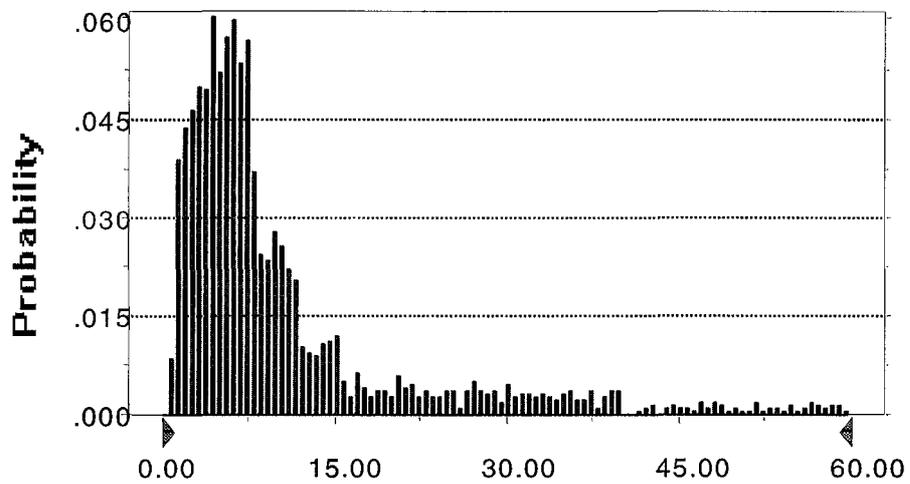
Assumed probability distribution of  $REF_{II}$  for fission neutrons and solid tumors shown in Fig. 6 modified by enhancement factor representing inverse dose-rate effect under conditions of chronic exposure. Median of distribution is at 10, and 95% confidence interval lies between 2.4 and 47; about 3% of values lie beyond 45.

Abbildung 10: Verteilung von REF mit für chronische Exposition durch Neutronen von 0.1-2 MeV bei soliden Tumoren. Siehe zum Vergleich Abb. 9 für akute Exposition. Diese Abbildung ist dem Bericht [17] entnommen.



Assumed piece-wise uniform probability distribution of radiation effectiveness factor at low doses and low dose rates of reference high-energy gamma rays,  $REF_L$ , for induction of leukemias by neutrons of energy 10-100 keV or 2-20 MeV. Other probability distributions of REFs for solid tumors and leukemias at neutron energies other than 0.1-2 MeV are similar.

Abbildung 11: Verteilung von REF mit für akute Exposition durch Neutronen von 10-100 keV und 2-20 MeV bei Leukämien. Diese Abbildung ist dem Bericht [17] entnommen.



Assumed probability distribution of  $REF_L$  for fission neutrons and leukemias shown in Fig. 10 modified by enhancement factor representing inverse dose-rate effect under conditions of chronic exposure. Median of distribution is at 7, and 95% confidence interval lies between 1.5 and 55;

Abbildung 12: Verteilung von REF mit für für chronische Exposition durch Neutronen von 10-100 keV und 2-20 MeV bei Leukämien. Siehe zum Vergleich Abb. 11 für akute Exposition. Diese Abbildung ist dem Bericht [17] entnommen.

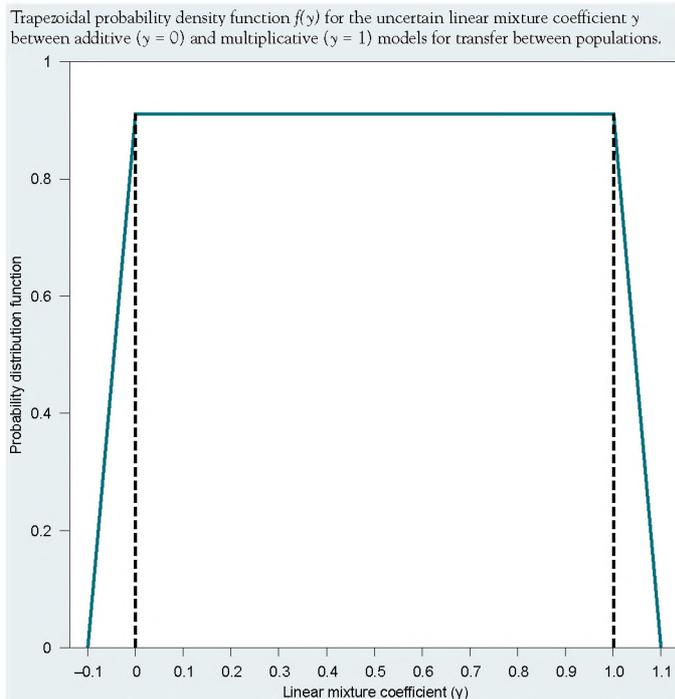


Abbildung 13: Verteilung des Koeffizienten  $y$ , der angibt wie additive und multiplikative Risiko-Übertragung gemischt wird. Die Abb. ist dem Bericht [6] entnommen.

### 3.5 Risiko-Übertragung auf die amerikanische Bevölkerung

Die spontanen Krebsraten unterscheiden sich stark zwischen verschiedenen Bevölkerungen. Die Risiko-Koeffizienten stammen zu einem großen Teil von den japanischen Atombombenüberlebenden. Dadurch ergibt sich die Frage, wie das Risiko von der japanischen auf die amerikanische Bevölkerung übertragen werden soll.

IREP benützt Linearkombinationen von absolutem und relativem Risiko für diese Übertragung des Risikos, in der Form

$$\text{ZRR}_{\text{US}} = y\text{ZRR}_{\text{multiplikativ}} + (1 - y)\text{ZRR}_{\text{additiv}}$$

Die Verteilung des Parameters  $y$  nimmt an, dass beide Risiko-Übertragungen und jede (normierte) Linear-Kombination dazwischen gleich wahrscheinlich ist. Sie erlaubt sogar mit geringer Wahrscheinlichkeit (jeweils 4.5%), daß die Verteilung etwas breiter ist, als die beiden Extreme (s. Abb. 13). Diese Trapez-Verteilung wird für alle Tumoren benutzt mit Ausnahme von:

- Brust und Lunge: 50% wird dem additiven Transfermodell zugeteilt, der Rest dem Trapez-Modell.
- Magen: 33% wird dem multiplikativen Transfermodell zugeteilt, der Rest dem Trapez-Modell.

	Dickdarm, m	Magen, w
Hiroshima	31.6	35.9
Nagasaki	25.7	31.3
SEER Weisse	28.1	3.1
SEER Schwarze	33.6	5.9

Tabelle 2: Alters-standardisierte Krebsinzidenz-Raten (pro  $10^5$ ), nach [19].

- Schilddrüse: Das Risiko wird von mehreren Studien aus verschiedenen Ländern berechnet. Deshalb wird das geschätzte ZRR für die US-Bevölkerung benützt.

Das ZRR bei der multiplikativen Risiko-Übertragung ist für die japanische und die amerikanische Bevölkerung gleich. Bei einer Übertragung des absoluten Risikos muss das relative Risikos der amerikanischen Bevölkerung berechnet werden. Dies geschieht mit Hilfe der Alters-standardisierten Inzidenzraten des Tumorregisters von Hiroshima und Nagasaki (als Ersatz für die Atombombenüberlebenden) und der Daten des amerikanischen Krebsregisters SEER. Die Alters-standardisierten Raten  $B$  sind in auf die Weltbevölkerung der WHO-Veröffentlichung “Cancer incidence in five continents VII” [19] bezogen. Die japanischen Register werden dabei mit dem  $2/3$  für Hiroshima und  $1/3$  für Nagasaki gewichtet. Die Daten von SEER spiegeln die Verteilung der Rassen in der Bevölkerung (11% Schwarze, 80% Weisse, 7% Asiaten usw.) wieder. Die benützte Formel ist

$$\text{ZRR}_{\text{additiv}} = \text{ZRR}_{\text{multiplikativ}} \frac{B_{\text{Japan}}}{B_{\text{USA}}}$$

Auch für Tumortypen, die für den Zweck der Risiko-Koeffizienten zusammen analysiert werden, wird die Übertragung des absoluten Risikos getrennt vorgenommen.

Bei Magenkrebs haben japanische Bevölkerungen einen wesentlich höheren spontane Tumorraten, als die US-amerikanische, siehe Tabelle 2. Deshalb ist in diesem Fall die Art der Risikoübertragung von großer Wichtigkeit. Für die schon oben diskutierte chronisch exponierte Frau mit Magenkrebs ergibt sich die Verteilung in Abb. 14 für verschiedene Annahmen über die Übertragung des Risiko. Dagegen sind die Raten bei Dickdarm recht ähnlich, siehe Tabelle 2, so dass der Einfluss des Risikotransfers gering ist.

### 3.6 Korrektur für Rauchen

Es ist bekannt, dass Rauchen ein starkes Lungen-Karzinogen ist. Deshalb ist es bei der Abschätzung des Strahlen-induzierten Lungenrisikos wichtig, wie Rauchen und Strahlung wechselwirken. Eine multiplikative Wechselwirkung zwischen Rauchen und Strahlung würde keinen Einfluss von Rauchen auf die Verursachungswahrscheinlichkeit bedeuten, da das relative Risiko durch Strahlung unabhängig vom Rauchen ist. Eine additive Wirkung von Rauchen  $r$  und Strahlung  $D$  nach der Formel

$$R(D, r) = R_0 + \text{ZR}(D) + \text{ZR}(r)$$

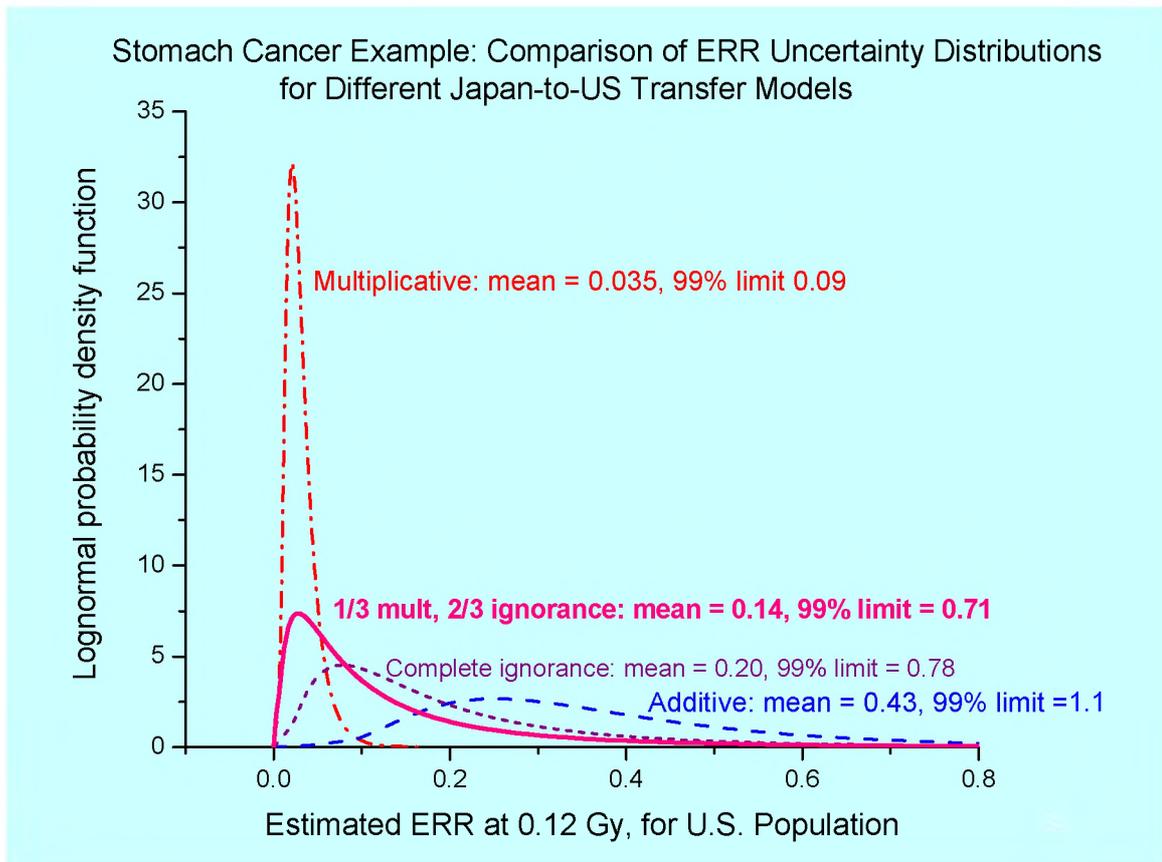


Abbildung 14: Verteilung des Risiko-Koeffizienten für Magenkrebs bei Frauen, nach Exposition von 120 mGy Strahlung mit niedrigem LET im Alter von 30-35 Jahren. Dargestellt ist die Verteilung die Verteilung des ZRR im Alter von 60 Jahren, für verschiedene mögliche Modelle der Risiko-Übertragung auf die Bevölkerung der USA. Diese Abb. ist einem Vortrag von Land [16] entnommen.

für das spontane Risiko  $R_0$  und die zusätzlichen Risiken  $ZR$  dagegen bewirkt für das Risiko von Rauchen und Strahlung, relativ zu nur Rauchen,

$$\text{ZRR}(D|r) = \frac{R_0 + \text{ZR}(D) + \text{ZR}(r)}{R_0 + \text{ZR}(r)} - 1 = \frac{\text{ZR}(D)}{R_0 + \text{ZR}(r)} = \frac{\text{ZRR}(D)}{1 + \text{ZRR}(r)}.$$

Damit haben Raucher also ein Strahlen-Risiko, das mit dem relativen Risiko des Rauchens nach unten skaliert wird.

Der BEIR VI Bericht [20] findet bei Bergarbeitern eine Wechselwirkung von Radon und Rauchen, die zwischen additiv und multiplikativ liegt. IREP beschreibt dies durch eine Dreiecks-Verteilung, die der additiven Wechselwirkung wenig Gewicht gibt, das maximal-Gewicht bei einer multiplikativen Wechselwirkung hat und sogar eine schwache super-multiplikative Wechselwirkung zulässt. Beim Median dieser Verteilung ist das ZRR von Strahlung für Nichtraucher etwas mehr als doppelt so groß, als das von Rauchern.

NIOSH-IREP benützt dieses Modell zur Modifikation des Lungenkrebs-Risikos durch Rauchen.

In der bereits oben zitierten Arbeit von Pierce et al. [9] wurde gefunden, dass eine multiplikative Wechselwirkung von Strahlung und Rauchen nicht mit den Daten der Atombomben-Überlebenden vereinbar ist, während eine additive Wirkung recht konsistent mit den Daten ist.

NCI-IREP wichtet deshalb die beiden recht unterschiedlichen Modelle zur Wechselwirkung von Rauchen und Strahlung zu je 50%.

Das Risiko wird getrennt betrachtet für Nichtraucher, Ex-Raucher und aktuelle Raucher mit <10, 10-20, 20-40 und >40 Zigaretten am Tag. Dabei ist das relative Risiko von Rauchen zu Nichtrauchern etwa 23.6 bei Männern und 24.4 bei Frauen.

Ein Beispiel für den Effekt dieser Wechselwirkung in den beide Versionen von IREP ist in Tabelle 4 angegeben. Welche Version als besser anzusehen ist, wird auch in den USA diskutiert.

Wie oben ausgeführt wurde bei Lungenkrebs durch Radon das Risiko für Raucher und Nichtraucher getrennt aus Daten von Bergarbeitern in der USA geschätzt.

### 3.7 Berücksichtigung mehrerer Expositionen

Mehrere zeitlich unabhängige Expositionen werden in IREP durch unabhängige Schätzungen von ZRR behandelt, die aufaddiert werden. Gleiches gilt für Exposition mit mehreren Strahlenqualitäten.

### 3.8 Computer-Code von IREP

IREP wurde von der Firma SENES Oak Ridge Inc. in Oak Ridge, Tennessee, USA geschrieben. Ihr Präsident, F. Owen Hoffman, Ph.D., war sehr willig, Details zu beschreiben. Die Software ist in der Computersprache Analytica geschrieben. IREP funktioniert mit dem internet explorer von Microsoft unter Windows XP. Die Funktion unter Linux mit aktuellen Versionen von Mozilla und Firefox wurde auf unseren Hinweis hin ermöglicht. Es ist nicht möglich, eine Serie von Berechnungen durchzuführen, jeder einzelne Fall muss getrennt eingegeben werden. Das Programm gibt nur das Endergebnis aus, Zwischen-Ergebnisse werden nicht angegeben.

Der Quellcode ist nicht öffentlich zugänglich. Änderungen können anscheinend nur von SENES Oak Ridge Inc. vorgenommen werden. Nach Auskunft von Hoffman ist der Code Eigentum von NCI.

IREP ist – trotz der ausführlichen Beschreibungen – ein geschlossenes System. Es ist nicht einfach zu verfolgen, wie das Resultat erzeugt wird und welche Annahmen dabei eingehen. Nicht alle Parameter sind in der Beschreibung angegeben.

### 3.9 Beispiele

IREP gibt keine Zwischenresultate. Aber man kann durch Variation der Eingabe-Parameter die Wirkung verschiedener Annahmen testen. Zu diesem Zweck werden in den Tabellen 3 bis 5 die Werte für das ZRR für eine Reihe von Situationen angegeben. Die Werte von “IREP roh” sind die in der Dokumentation von IREP angegebenen Werte vor Korrektur des Dosis-Unsicherheiten. Die anderen Werte für IREP sind aus der berechneten Verursachungswahrscheinlichkeit zurückgerechnet. Wie man in Tabelle 3 für Dickdarm sieht, wird für diesen Tumortyp das IREP-Resultat für das 50% Perzentil recht gut durch die Rohdaten und dem Korrektur-Faktor für die DS86-Dosimetrie beschrieben. Diese Werte sind allerdings deutlich niedriger, als die veröffentlichten Werte für ZRR [3]. Für chronische Exposition wird das geschätzte ZRR noch einmal deutliche niedriger durch die Wirkung des DDREF. Neutronen (in Sv) ergeben ebenfalls ein niedrigeres ZRR da der Faktor für die Strahlenqualität (REF) niedriger ist als der entsprechende Wichtungsfaktor für Neutronen. Chronische Neutronen-Exposition erhöht die Schätzung des ZRR wegen der implementierten Verteilung für den inversen Dosis-Raten Effekt. Am zweiten Beispiel in Tabelle 3 (Magen) sieht man, dass das geschätzte ZRR in IREP durchaus deutlich über dem Roh-Wert von den Atombomben-Überlebenden liegen kann. Den Effekt der Dosis-Fehler kann man für dieses Beispiel in der Abbildung 5 sehen (DDREF spielt bei 1 Gy akut keine Rolle). Das höhere ZRR kommt von der Wahl der Risikoübertragung auf die US-Bevölkerung, wie man in Abbildung 14 im Detail verfolgen kann.

Am Beispiel für Lungenkrebs in Tabelle 4 sieht man zunächst, dass die beiden Versionen von IREP recht substanzielle Unterschiede beim Strahlen-induzierten Risiko von Rauchern aufweisen. Das ZRR nach NIOSH-IREP ist mehr als sieben mal höher als in NCI-IREP. Allerdings sind die 99% Perzentile in diesem Fall ähnlich, nicht jedoch bei den Nie-Rauchern. Die 50% Wahrscheinlichkeit für die additive Wechselwirkung von Rauchen und Strahlung im NCI-IREP ist hierfür verantwortlich.

Das Beispiel für Leukämie in Tabelle 5 zeigt, dass die Annahmen in IREP zum Teil deutlich andere Resultate ergeben, als die deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen: Während das ZRR in IREP 25 Jahre nach Exposition deutlich niedriger liegt, ist es 5 Jahre nach Exposition wesentlich höher als der entsprechende Wert in den deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen. Wie man in Abb. 2 und der Beschreibung der in IREP benützten Latenzzeiten in Abschnitt 3.1.3 sieht, kommt dieser starke Unterschied hauptsächlich von der unterschiedlichen Behandlung der ersten Jahre nach Exposition und der Risiko-Übertragung von der japanischen Bevölkerung.

Beschreibung	ZRR	99% Perzentil
Dickdarm, männlich		
Thompson et al. [3]	0.66	
Deutsche S.E. Tabellen [1]	1.40	
IREP roh	0.54	1.30
Mit Faktor 0.83 von Dosisunsicherheit:	0.45	
Photonen >250 keV akut	0.47	1.19
Mit DDREF von etwa 1.7:		
chronisch	0.29	1.20
Mit REF von etwa 3.8/10:		
Neutronen 200 keV akut	0.18	1.18
Mit inversen Dosis-Raten-Effekt von etwa 1.4:		
chronisch	0.23	1.76
Magen, weiblich		
Thompson et al. [3]	0.62	
Deutsche S.E. Tabellen [1]	0.80	
IREP roh	0.45	
Photonen >250 keV akut	1.05	5.31

Tabelle 3: Vergleich der geschätzten ZRR aus verschiedenen Quellen. Es wird angenommen, dass die Person 1940 geboren ist, 1970 mit 1 Sv exponiert wurde und der Tumor im Jahr 2000 auftrat.

Beschreibung	ZRR	99% Perzentil
Lunge, männlich, Photonen >250 keV akut		
Thompson et al. [3]	0.24	
Deutsche S.E. Tabellen [1]	0.35	
NCI-IREP roh (Nichtraucher)	0.56	1.05
NCI-IREP		
Nie-Raucher	0.40	0.81
Raucher >40 Zig./Tag	0.035	0.70
NIOSH-IREP		
Nie-Raucher	0.63	2.32
Raucher >40 Zig./Tag	0.25	0.66

Tabelle 4: Vergleich der geschätzten ZRR aus verschiedenen Quellen. Es wird angenommen, dass die Person 1940 geboren ist, 1970 mit 1 Sv exponiert wurde und der Tumor im Jahr 2000 auftrat. Die Resultate von NCI-IREP und NIOSH-IREP unterscheiden sich sehr stark.

Beschreibung	ZRR	99% Perzentil
Alter 25		
Deutsche S.E. Tabellen [1]	1.50	
IREP roh	5.65	14.4
IREP	3.76	9.86
Alter 45		
Deutsche S.E. Tabellen [1]	0.50	
IREP roh	0.43	0.84
IREP	0.29	0.62

Tabelle 5: Vergleich der geschätzten ZRR für Leukämien außer CLL für einen Mann der 1940 geboren ist und 1960 mit 200 mGy akuter Photonen >250 keV exponiert wurde. Bei den deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen wurde der Wert aus den Graphiken entnommen.

	Dickdarm, m	Magen, w
Hiroshima	31.6	35.9
Nagasaki	25.7	31.3
SEER Weisse	28.1	3.1
Neue Länder	15.5	10.5
Saarland	25.5	9.0

Tabelle 6: Alters-standardisierte Krebsinzidenz-Raten (pro  $10^5$ ), nach [19].

## 4 Aufgabenstellung dieses Vorhabens

Die Leistungsbeschreibung dieses Forschungsvorhabens umfasst konkrete Aufgaben. Dieser Abschnitt folgt genau der in der Leistungsbeschreibung vorgegebenen Abfolge.

### 4.1 Aufgabe 4.1.1: Risiko-Übertragung von einer japanischen auf die deutsche Bevölkerung

Das von IREP benützte Verfahren des Risikotransfers ist detailliert im Abschnitt 3.5 beschrieben. Bei einer deutschen Bevölkerung muss selbstverständlich die Krebsinzidenz in Deutschland benützt werden. In Deutschland existieren die Krebsregister des Saarlandes und von Hamburg, sowie (bis 1989) das Krebsregister der DDR. Diese sollten für eine solche Risiko-Übertragung an Stelle des SEER-Registers benützt werden. Für zwei Beispiele sind die Alters-standardisierten Raten in Tabelle 6 angegeben. Wie man schon daran sieht, sind die Krebsraten innerhalb Deutschlands durchaus unterschiedlich, und anders als in Japan, bzw. den USA.

Die gewählte Verteilung des Risiko-Transfers in IREP muss vor einem Einsatz in Deutschland auf Plausibilität vor dem Hintergrund deutscher Kohorten geprüft werden.

## 4.2 Aufgabe 4.1.2: Lungenkrebs-Risiko von Radon

IREP benützt nicht die Ergebnisse von BEIR VI, da eine Anpassung an IREP als zu aufwendig angesehen wurde. Einfachere Modelle wurden an Daten angepasst, die in einem Bericht für das amerikanische Justizministeriums verwendet wurden [21]. Die Daten stammen von Lubin (NIH). Nach Auskunft von Hoffman umfassen die in IREP benützten Daten nur Bergarbeiter aus den USA mit einer Exposition von weniger als 3200 WLM. Das in IREP verwendete Risiko-Modell ist in Abschnitt 3.1.1 skizziert.

In neuen deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen sollten europäische Studien zumindest mitberücksichtigt werden. Sie sollten offen sein, um Ergebnisse der deutschen Wismut-Studien aufzunehmen. Ob dabei das von IREP verwendete Risiko-Modell, eines der Modelle von BEIR VI, das Modell der vorhandenen deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen [1, 22] oder ein anderes benützt wird, ist von der ausgewählten Datenbasis abhängig. Nach Auskunft von Hoffmann ist eine Integration solcher Risiko-Modelle in IREP einfach. Hier ein wörtlicher Auszug aus einer e-mail

```
<<There are several European miners studies (French, Czech), and a big German one is in preparation (Wismut). How difficult would it be, to use such databases in a modified version of IREP?>>
```

```
It shouldn't be difficult at all. One needs only to account for age at time of exposure, attained age, gender, and smoking history. Obviously, more weight should be given to those studies with high statistical power, the best personal dose monitoring protocols, and populations most closely related to those being considered for compensation.
```

Danach wären Resultate der Wismut-Studien erste Wahl, wenn sie vorliegen.

## 4.3 Aufgabe 4.1.3: Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor

Die von IREP benützte Verteilung des Dosis- und Dosisraten-Effektivitäts-Faktors (DDREF) ist detailliert im Abschnitt 3.3 beschrieben. Wie man in Abb. 3 sieht, liegt der Median des DDREF zwischen 1.5 und 2. Das ZRR bei chronischer Exposition und bei sehr niedrigen akuten Dosen wird dadurch entsprechend verringert.

Zumindest diese effektive Nicht-Linearität der angenommenen Strahlenwirkung bei akuter Exposition erfordert Diskussion. Der DDREF ist in den deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen [1] bewusst nicht benützt worden. Der DDREF bei niedrigen akuten Dosen spielt kaum eine Rolle, wenn Punktschätzungen des Risikos berechnet werden, da ein relatives Risiko von zwei erst bei höheren Dosen geschätzt wird. Wenn – wie bei IREP – Perzentile berechnet werden, ist er bei den Krebstypen mit schwacher Datenbasis relevant. Die unterschiedliche Behandlung von DDREF und inversen Dosis-Raten Effekten (siehe nächsten Abschnitt) ist etwas unglücklich.

## 4.4 Aufgabe 4.1.4: Strahleneffektivitäts-Faktor

Die von IREP benützte Verteilung des Strahleneffektivitäts-Faktors REF ist detailliert im Abschnitt 3.4 beschrieben. Er hat die gleiche Funktion wie die Strahlungs-Wichtungsfaktoren

Strahlenqualität	$w_R$	Median von REF		inverser DR-Effekt	Verteilung
		Solide	Leuk.		
Photonen, < 30 keV	1	2.4	2.4	1	Abb. 6 unten
Photonen, 30 keV-250 keV	1	1.9	1.9	1	Abb. 6 oben
Photonen, > 250 keV	1	1	1		
Elektronen, < 15 keV	1	2.4	2.4	1	$\approx$ Abb. 6 unten
Elektronen, > 15 keV	1	1	1		
Neutronen <10 keV, >20 MeV	5	1.9	2.8	1.4	$\approx$ Abb. 11
Neutronen 10-100 keV, 2-20 MeV	10	3.8	5.6	1.4	Abb. 11,12
Neutronen 100 keV-2 MeV	20	7.7	11	1.4	Abb. 9,10
Alpha-Teilchen (nur chronisch)	20	15	3.6	1.2	Abb. 7,8

Tabelle 7: Vergleich der Strahlungs-Wichtungsfaktoren  $w_R$  von ICRP60 mit den Strahlen-effektivitäts-Faktoren in IREP. Die Faktoren des inversen Dosisraten-Effekts (DR-Effekt) werden in IREP für chronische Expositionen benützt. Alpha-Teilchen werden nur chronisch exponiert.

$w_R$  von ICRP60 [23]. Tabelle 7 vergleicht den Median der REF mit den Wichtungsfaktoren für die verschiedenen in IREP benützten Strahlenqualitäten.

Die benützten Verteilungen von REF basieren auf Tier- und anderen experimentellen Daten, statistisch wenig aussagekräftigen epidemiologischen Daten und dem Urteilsvermögen der Autoren. Sie sollten für neue deutsche strahlenepidemiologische Tabellen im Detail überprüft und von einem geeigneten nationalen oder internationalen Gremium akzeptiert werden. Auch wäre es sinnvoll, den DDREF mit zu integrieren.

## 5 Weitere Punkte der Aufgabenstellung und Empfehlungen zur Anwendung von IREP

Die Leistungsbeschreibung umfasst weitere konkrete Punkte, die geprüft werden sollen. Dieser Abschnitt folgt wiederum genau der vorgegebenen Reihenfolge der Aufgabenstellung.

### 5.1 Unterschiedliche Krebserkrankungen

IREP benützt Krebsarten mit mehr als 50 Fällen bei den Atombombenüberlebenden mit  $\geq 10$  mSv. Konkret sind das (mit ICD-9 Code): Mund- und Rachenhöhle (140-149), Speiseröhre (150), Magen (151), Dickdarm (153), Mastdarm (154), Leber (155), Gallenblase (156), Bauchspeicheldrüse (157), Lunge (162), weibliche Brust (174), Gebärmutterhals (180), Eierstöcke (183), Prostata (185), Blase (188) und Nervensystem (191, 192). Schilddrüsenkrebs (193) und nicht-melanomer Hautkrebs (173) erfüllten das Kriterium ebenfalls, aber für diese beiden wurden umfangreichere Daten von Ron et al. [11] und von Ron et al. [10] verwendet. Um weitere Tumore einzubeziehen, für die dieses Kriterium nicht zutrifft, wurde anderen Krebse der weiblichen Gonaden (179-182, 184) zu Gebärmutterhals geschlagen und andere Krebse der männliche Gonaden (185-187) zu Prostata. Weitere betrachtete Kategorien sind andere Krebsarten des Verdauungs-Systems (152, 158, 159); des Atmungs-System

(160-161, 163-165); des Urologischen System einschließlich Niere (189) und eine Restgruppe weiterer solider Krebsarten (170-172, 174 bei Männern, 175, 190, 194-199).

Für Krebsarten des Blutbildungs-Systems werden alle Leukämien mit Ausnahme von CLL) (204.0, 204.2-208) und getrennt AML (205.0), ALL (204.0) und CML (205.1) betrachtet. Zusätzlich sind Lymphome und multiple Myelome eigene Klassen. Einige dieser Tumortypen haben weniger als 50 exponierte Fälle bei den Atombombenüberlebenden.

In IREP werden die einzelnen Tumoren nach Organ und ICD-Code aufgelistet und abgefragt. Das Programm bildet sie auf eine der oben definierten Tumortypen ab und benützt das entsprechende Risiko. Eine Liste dieser Zuordnungen und der direkt berechneten Tumortypen ist in Tabelle 1 angegeben.

Bei der Abhängigkeit des Risikos von Geschlecht, Alter und Alter bei Exposition benützen die Verfasser von IREP die Technik, nur solche Tumortypen getrennt zu studieren, die signifikant von den anderen unterschieden sind [8]: Dazu wurden die entsprechenden Parameter mit ihren Unsicherheiten für einzelne Tumortypen und Gruppen von nicht Geschlechtsspezifischen Tumortypen zunächst getrennt geschätzt. Nur wenn die Schätzungen für einen Tumortyp signifikant von der Schätzung für die Gruppe der Tumortypen abwich, wurde dieser Wert benützt, ansonsten der Wert für die Gruppe der Tumortypen.

Ein entsprechendes Vorgehen bei den Risiko-Koeffizienten könnte die Zahl der Tumor-Modelle und die geschätzten Unsicherheiten verringern. Es ist zu erwarten, dass die geplante Veröffentlichung der Krebs-Inzidenzdaten der Atombomben-Überlebenden ebenfalls die Technik benützen wird, einen Teil der Parameter der Risikofunktionen für einzelne Tumortypen zu schätzen, einen anderen Teil aber für eine Gruppe von Tumortypen [8].

## 5.2 Zahl der Expositionsszenarien

IREP unterscheidet zwischen akuter und chronischer Exposition. Es werden 11 Strahlenqualitäten von Elektronen, Photonen verschiedener Energie, Neutronen verschiedener Energie und Alpha-Teilchen betrachtet. Bei Lungenkrebs wird Radon und seine Folgeprodukte (in WLM) berücksichtigt.

Die Entscheidung darüber, ob eine Exposition als chronisch, oder akut eingestuft wird, bleibt bei NCI-IREP dem Benutzer überlassen. Nach der Dokumentation sollten fraktionierete akute Expositionen mit mehr als 5 Stunden Zeitunterschied als unabhängige Expositionen behandelt werden. Wie oben ausgeführt wird in NIOSH-IREP eine akute Dosis definiert als solche, die in weniger als einem Tag von einer Person erhalten wird, als chronische wenn sie in einem längeren Zeitraum verteilt ist. Daneben gibt es noch ein Kriterium, das eine Dosisrate vom mehr oder weniger als 0.006 Gy pro Stunde benützt, das jedoch Raum für Interpretationen lässt. Ein solches Vorgehen ist für die neuen deutschen Tabellen nicht empfehlenswert. Wenn DDREF und inverser Dosis-Raten Effekt eingebaut sind, sollten klare Kriterien gegeben werden, wann sie eingeschaltet werden sollten.

Die verschiedenen Szenarien basieren auf einer subjektiven Einschätzung der Faktoren DDREF (Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor), REF (Strahleneffektivitätsfaktor) und des inversen Dosis-Raten-Effekts.

Das Modell für Radon sollte zukünftige Resultate der Wismut-Studie aufnehmen. Das Radon-Modell benützt die Zeit seit Ende der Exposition. Das könnte bei Berücksichtigung

von Radon in Innenräumen problematisch sein. Das benützte Radon-Modell sollte gleichermaßen auf Bergarbeiter und Radon in Innenräumen anwendbar sein.

### 5.3 Zeitkategorien

IREP beschreibt bei den meisten Tumortypen die Zeitabhängigkeit des ZRR mit stetigen Funktionen (ohne Sprünge). Deshalb wären beliebig genaue Zeitinformation möglich. Allerdings erfragt das Programm nur das Geburtsjahr, das Diagnosejahr und das Jahr, in dem eine Exposition auftrat. Dies gilt auch für die hochgeladenen Excel-files.

Insbesondere bei der kurzen Latenzzeit von Leukämien wäre eine genauere Abfrage angebracht.

### 5.4 Andere Risikofaktoren

Die Beschreibung von IREP betont, daß eine frühe erste Schwangerschaft vor Brustkrebs schützt. Im Programm spielt das allerdings keine Rolle, da die Wechselwirkung als multiplikativ angenommen wird und deshalb keine Folgen für das relative Risiko hat.

Die Wechselwirkung von ionisierender Strahlung mit Rauchen wird im Abschnitt 3.6 im Detail geschildert. Sie ist zwischen NCI-IREP (v. 5.3) und NIOSH-IREP (v. 5.4) deutlich unterschiedlich, was auf breitere Unsicherheiten hindeutet. Möglicherweise können Resultate der Wismut-Studien helfen, diese Unsicherheiten zu verringern.

Bei Hautkrebs unterscheiden sich die Hintergrundraten der verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA um einen Faktor von mehr als hundert. Deshalb wird diese Zugehörigkeit beim Risikotransfer benützt. In Deutschland ist die ethnische Zusammensetzung wesentlich homogener und ein solches Vorgehen scheint unnötig.

Da Wechselwirkungen von ionisierender Strahlung und anderen Risikofaktoren potentiell sehr wichtig sein können (siehe z.B. Tabelle 4), sollte ein deutsches Programm so angelegt sein, daß neue Erkenntnisse einfach berücksichtigt werden können.

### 5.5 Geschlechtsunterschiede

IREP behandelt bei einigen Tumoren (Leber, AML, ALL, alle Leukämien außer CLL) beide Geschlechter gleich, bei anderen Tumoren (Verdauungssystem, Magen bei Frauen, CML) werden sie getrennt geschätzt. Bei den meisten soliden Tumoren wird ein feste Verhältnis von 2.3 zwischen den ZRR von Frauen und Männern angenommen. Details sind in Abschnitt 3.1 beschrieben. Wie bei der Abhängigkeit von Alter und Alter bei Exposition werden Geschlechts-Effekte grundsätzlich dann Tumor-spezifisch geschätzt, wenn sie sich signifikant von den anderen Tumoren unterscheiden.

Das allgemeine Verfahren, Geschlechtsunterschiede zu berücksichtigen sollte in den neuen deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen beibehalten werden, allerdings sollte das Kriterium auf die neuen Inzidenz-Daten angewendet werden.

Tumortyp	Alter bei Diagnose	99% Dosis	PC
Leukämie außer CLL	45	65 mSv	31%
CML	45	12 mSv	22%
Magen	55	640 mSv	8%
Dickdarm	55	900 mSv	21%
Leber	55	230 mSv	14%
Pankreas	55	2260 mSv	12%
Weibl. Brust	55	800 mSv	17%
Schilddrüse	55	340 mSv	7%

Tabelle 8: Dosis, bei der das 99% Perzentil die 50% Verursachungswahrscheinlichkeit erreicht (“99% Dosis”) und das entsprechende 50% Perzentil der Verursachungswahrscheinlichkeit PC für eine Reihe von Tumoren. Angenommen wird ein Mann (Ausnahme Brust), der im Alter von 40 Jahren mit Photonen von mehr als 250 keV chronisch bestrahlt wurde.

## 6 Weitere Kommentare

### 6.1 Punktschätzung oder Verteilungen

In den USA wird vom Gesetzgeber vorgegeben [2], daß bei der Entschädigung von potentiell durch Strahlung verursachten Tumoren die Unsicherheiten bei der Berechnung der Verursachungswahrscheinlichkeit eingehen müssen. Relevant ist, ob 50% Verursachungswahrscheinlichkeit mit mehr als 1% Wahrscheinlichkeit übertroffen wird (99% Perzentil). In anderen Ländern, wie z.B. Großbritannien, wird stattdessen bei einer geringeren Verursachungswahrscheinlichkeit als 50% teilweise entschädigt. Tabelle 8 ermöglicht einen Vergleich dieser Konzepte. Wie man sieht entspricht nach den Modellen in IREP für viele Tumortypen das US-Verfahren einer Entschädigungs-Grenze im Bereich einer Verursachungswahrscheinlichkeit von etwa 10-20%.

### 6.2 Datenbasis

Das NCI hat, um die Verteilung der Risiko-Koeffizienten zu berechnen, sämtliche Analysen der relevanten Datensätze wiederholt. Diese Verteilungen sind nicht in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht. Auch sind nicht alle benützten Datensätze öffentlich zugänglich. Das NCI ist dabei in einer weltweit einmaligen Situation.

Dagegen werden Punktschätzungen des relativen Risikos für die wesentlichen Studien in regelmäßigen Abständen veröffentlicht.

Der Leiter der Statistik-Abteilung am japanischen RERF (Radiation Effects Research Foundation), Dr. J. Cologne ist interessiert an Methodenentwicklung für Verursachungswahrscheinlichkeit und verwandte Konzepte. Dafür können auch nicht publizierte Daten der Atombombenüberlebenden benützt werden. Tabellen selber müssen auf Daten basieren, die vorher vom RERF publiziert sind.

### **6.3 Nicht berücksichtigte Unsicherheiten**

Es gibt eine Reihe von in IREP nicht behandelten Punkte, welche die Unsicherheit der Verursachungswahrscheinlichkeit erhöhen können: Die Beschreibung von IREP nennt mögliche Probleme der Daten der Atombombenüberlebenden, wie Unterschiede in der Klassifikation von Krebstypen, oder die Extrapolation des relativen Risikos auf mehr als 40 Jahre nach der Exposition.

Hinzu kommt z.B. das bei der Berechnung der Verteilung der Risiko-Koeffizienten der Atombomben-Überlebenden angewendete Verfahren, die Alters- und Geschlechts-Abhängigkeit von einer größeren Gruppe von Tumortypen zu übernehmen, wenn diese nicht signifikant unterschiedlich sind. Damit wird ein Wissen vorgegaukelt, das wir nicht haben.

Schließlich gibt es sicherlich individuelle Unterschiede in der Strahlen-Empfindlichkeit durch Lebensgewohnheiten, genetische Prädisposition, oder Unterschiede im Krebsrisiko durch die stochastische Natur der Krebs-Entwicklung, welche durch die Unsicherheits-Analyse in IREP nicht abgedeckt sind. IREP basiert auf Bevölkerungs-bezogenen Daten und auch die Benutzung von Verteilungen kann nicht die individuelle Verursachungswahrscheinlichkeit schätzen.

### **6.4 Transparenz der Berechnung**

Wie oben ausgeführt ist IREP – trotz der ausführlichen Beschreibungen – kein transparentes System. Durch die Vielzahl der notwendigen Annahmen und die vielen Sonderfälle muss der Nutzer auf die richtigen Entscheidungen des NCI, der Programm-Entwickler und der Gutachter vertrauen, ohne die Schritte im Detail nachvollziehen zu können. Ein System, das Zwischenergebnisse angibt und die jeweils benützten Annahmen dokumentiert, könnte möglicherweise die Akzeptanz der Methode erhöhen.

Neue deutsche strahlenepidemiologische Tabellen sollten auf jeden Fall durch ein deutsches Gutachter-Gremium abgesichert werden, das die Annahmen zu den Parametern und Modellen glaubwürdig vertritt.

### **6.5 Nicht berücksichtigte Krankheiten**

IREP betrachtet bisher nur Krebs als Endpunkt, obwohl eine Beeinflussung anderer Todesursachen durch mittlere Strahlendosen von neueren epidemiologischen Studien nahegelegt wird, z.B. bei den Atombomben-Überlebenden [24, 25, 26].

### **6.6 Kritik am Konzept der Verursachungswahrscheinlichkeit**

Greenland und andere haben prinzipielle Kritik an dem Konzept geübt, von Risikoschätzungen aus mittleren Bevölkerungs-bezogenen Daten Aussagen über eine individuelle Verursachungswahrscheinlichkeit (d.h. für die Größe “probability of causation”, aber auch “assigned share”) zu berechnen [27, 28]. Wir haben - im Rahmen des laufenden EU-Vorhabens RiscRad (s. <http://www.riscrad.org>) - die Unterschiede im Risiko von Einzelpersonen einer Altersgruppe als Folge der stochastischen Natur des Prozesses der Krebsentstehung abgeschätzt. Dabei finden wir Unterschiede im strahlenbedingten relativen Risiko von mehr als einen

Faktor von 10. Die Aussage von Greenland, daß eine Obergrenze für die individuelle Verursachungswahrscheinlichkeit nicht gegeben werden kann, findet insofern Unterstützung durch unsere mechanistischen Studien.

Leider ist nicht zu erwarten, dass individuelle Verursachungswahrscheinlichkeiten auf absehbare Zeit geschätzt werden können. Mangels eines besseren Konzepts und mangels biologischer Indikatoren werden zumindest mittelfristig Bevölkerungs-bezogene Daten die Basis von Abschätzungen der Verursachungswahrscheinlichkeiten bleiben. Umso wichtiger ist es aber, strahlenepidemiologische Tabellen so anzulegen, dass zukünftig neue Informationen über Heterogenität im Risiko – sei es von Wechselwirkung mit anderen Noxen, von genetischer Prädisposition, oder von anderen Quellen, dann nach ihrer wissenschaftlichen Akzeptanz in die Berechnung der Verursachungswahrscheinlichkeit eingehen könnten.

Greenland verwies in Diskussionen auf die Möglichkeit, dass andere Konzepte, wie eine Entschädigung nach erwartetem Verlust an Lebenszeit, weniger von unbekanntem individuellen Parametern abhängig sein könnten. Dies sollte geprüft werden.

Bei der IAEO gibt es zur Zeit einen Arbeitskreis, der den Bericht “Attributing radiation-linked disease to occupational exposure” verfasst. Ein solcher internationaler Rahmen könnte geeignet sein, die Entwicklungen auf diesem Gebiet zu verfolgen und wissenschaftlich zu beeinflussen.

## 7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die **Prüfung** von IREP ergab eine Reihe von Schwächen, die es nicht angebracht erscheinen lassen, dieses Programm – nach einfacher Adaption – in Deutschland zur Berechnung von Verursachungswahrscheinlichkeiten von strahlenbedingten Erkrankungen zu verwenden. Hier soll nur beispielhaft an die oben ausführlicher besprochenen Kritikpunkte erinnert werden:

S.13: Die Dosen des neuen System DS02 für die Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki geben nur geringfügige Veränderungen im Risiko, verglichen mit dem alten System DS86 [15]. Entweder wurden in IREP (bzw. NCRP 126) die systematischen Fehler, die oben skizziert wurden, falsch eingeschätzt, oder das DS02-System enthält sie ebenfalls. Da diese systematischen Fehler in IREP zu einer Verringerung des geschätzten Risikos um etwa 25% führen, ist eine Klärung der zugrundeliegenden Probleme von Bedeutung.

S.13: Ob eine akute oder eine chronische Exposition vorliegt, wird vom Nutzer des Programms entschieden. In der Anleitung zu NIOSH-IREP wird eine akute Dosis definiert als solche, die in weniger als einem Tag von einer Person erhalten wird, als chronische eine solche, die über einen längeren Zeitraum verteilt ist. Daneben gibt es noch ein weiteres Kriterium, das eine Dosisrate von mehr oder weniger als 6 mGy pro Stunde benützt. Dieses Kriterium lässt dem Nutzer jedoch Raum für Interpretationen und kann zu ambivalenten Ergebnissen führen.

S.24 und 27: Die Wechselwirkung zwischen Rauchen und Strahlenwirkung wird in IREP unterschiedlich behandelt. Dies ist zu klären und ergänzend die Rolle von Passiv-Rauchen zu quantifizieren.

S.27: IREP ist – trotz der ausführlichen Beschreibungen – ein geschlossenes System. Es ist nicht einfach zu verfolgen, wie das Resultat erzeugt wird und welche Annahmen dabei eingehen. Nicht alle dabei benützten Parameter sind in der Beschreibung angegeben.

S.29: Die gewählte Verteilung des Risiko-Transfers von einer auf eine andere Bevölkerung muss vor einem Einsatz in Deutschland auf Plausibilität vor dem Hintergrund deutscher Kohortendaten geprüft werden.

S.30: Zumindest die von IREP benützte effektive Nicht-Linearität der angenommenen Strahlenwirkung bei akuter Exposition erfordert Diskussion. Der DDREF ist in den gegenwärtigen deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen [1] bewusst nicht benützt worden. Der DDREF bei niedrigen akuten Dosen spielt kaum eine Rolle, wenn Punktschätzungen des Risikos berechnet werden, da ein relatives Risiko von zwei erst bei höheren Dosen geschätzt wird. Wenn – wie bei IREP – Perzentile berechnet werden, ist er bei den Krebstypen mit schwacher Datenbasis (also großen Unsicherheitsbereichen) relevant. Die unterschiedliche Behandlung von DDREF und inversen Dosis-Raten Effekten ist etwas unglücklich.

S.33: IREP beschreibt bei den meisten Tumortypen die Zeitabhängigkeit des ZRR mit stetigen Funktionen (ohne Sprünge). Deshalb wären beliebig genaue Zeitinformation möglich. Allerdings erfragt das Programm nur das Geburtsjahr, das Diagnosejahr und das Jahr, in dem eine Exposition auftrat. Dies gilt auch für die hochgeladenen Excel-Files. Insbesondere bei der kurzen Latenzzeit von Leukämien wäre eine zeitlich genauere Abfrage angebracht.

S.34: Das NCI hat, um die Verteilung der Risiko-Koeffizienten zu berechnen, sämtliche Analysen der relevanten Datensätze wiederholt. Diese Verteilungen sind nicht in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht. Auch sind nicht alle benützten Datensätze öffentlich zugänglich. Nur die Punktschätzungen des relativen Risikos werden für die wesentlichen Studien in regelmäßigen Abständen veröffentlicht.

S.35 und 35: Es gibt individuelle Unterschiede in der Strahlen-Empfindlichkeit durch Lebensgewohnheiten, genetische Prädisposition, oder Unterschiede im Krebsrisiko durch die stochastische Natur der Krebs-Entwicklung, welche durch die Unsicherheits-Analyse in IREP nicht abgedeckt sind. IREP basiert auf Bevölkerungs-bezogenen Daten und auch die Benutzung von Verteilungen kann nicht die tatsächliche individuelle Verursachungswahrscheinlichkeit schätzen.

Nach dieser Analyse von IREP macht der Auftragnehmer folgende **Vorschläge** für ein weiteres Vorgehen in Deutschland zu diesen Themen:

Es sollten neue deutsche strahlenepidemiologische Tabellen erstellt werden. Die wesentlichen Modelle und Parameter für die Berechnung sollten deutschen Gremien, z.B. der SSK und Arbeits- und Umweltmedizinischen Gremien, vorgelegt werden. Das Computerprogramm sollte publiziert werden, so dass jeder Interessierte die Details der Rechnung verfolgen kann. Eine autorisierte Version sollte im Internet zur Benutzung zur Verfügung gestellt werden.

Die Tabellen sollten mit Punktschätzungen (eventuell dem Median der Wahrscheinlichkeits-Verteilung) arbeiten, da hiermit eine größere Transparenz zu erzielen ist, als mit Abschätzung der Unsicherheiten. Das Resultat sollte im Detail begründet werden und alle dafür relevanten Parameter und Modelle sollten für den Nutzer leicht verständlich sein.

Falls der Gesetzgeber eine großzügige Entschädigungs-Praxis wünscht, sollte er niedrigere Anforderungen an die geschätzte Verursachungswahrscheinlichkeit stellen. Nur bei der Auswahl der relevanten Parameter und Modelle sollten Abschätzungen der jeweiligen Unsicherheiten mit eingehen.

Eine weite internationale Zusammenarbeit (USA, Europa, Japan) sollte gesucht werden. Dazu bietet sich z.B. eine deutsche Beteiligung am Arbeitskreis der IAE0 an, welche den Bericht “Attributing radiation-linked disease to occupational exposure” verfaßt.

Alternative Methoden, wie z.B. Entschädigung nach verlorener Lebenszeit, oder Risiko-Zuschläge für Arbeiten, die mit Strahlung in Berührung kommen, sollten untersucht und publiziert werden.

Bei der Erstellung deutscher strahlenepidemiologischer Tabellen sollte geprüft werden, ob das in IREP verwandte Kriterium von mindestens 50 Fällen in den Datensätzen der Atombombenüberlebenden sinnvoll ist. Bei der Abhängigkeit des Risikos von Geschlecht, Alter und Alter bei Exposition benützen die Verfasser von IREP ferner die Technik, nur solche Tumortypen getrennt zu studieren, die signifikant von den anderen unterschieden sind [8]: Ein entsprechendes Vorgehen bei den Risiko-Koeffizienten für Deutschland könnte die Zahl der Tumor-Modelle und die geschätzten Unsicherheiten verringern. Weiterhin wird zu prüfen sein, ob die Expositions-Szenarien von IREP für Deutschland anwendbar sind oder nicht.

In neuen deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen sollten zusätzlich europäische Studien zumindest mitberücksichtigt werden. Sie sollten offen sein, um zukünftige Ergebnisse der deutschen Wismut-Studien aufzunehmen. Ob dabei das von IREP verwendete Risiko-Modell, eines der Modelle von BEIR VI, das Modell der vorhandenen deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen [1, 22] oder ein anderes benützt wird, wird von der ausgewählten Datenbasis abhängig sein.

Bei Hautkrebs unterscheiden sich die Hintergrundraten der verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA um einen Faktor von mehr als hundert. Deshalb wird diese Zugehörigkeit beim Risikotransfer auf ein amerikanisches Individuum benützt. In Deutschland ist die ethnische Zusammensetzung wesentlich homogener und ein solches Vorgehen scheint unnötig.

Da Wechselwirkungen von ionisierender Strahlung und anderen Risikofaktoren potentiell sehr wichtig sein können (siehe z.B. Tabelle 4), sollte ein deutsches Programm so angelegt sein, daß neue Erkenntnisse hierüber einfach berücksichtigt werden können.

Derart komplexe Fragestellungen brauchen für die Bearbeitung selbst durch erfahrene Arbeitsgruppen zur Erzielung öffentlich belastbarer Ergebnisse bei finanziell hohen Konsequenzen einen signifikanten Arbeitsaufwand. Dieser ist aus der Erfahrung bei der Erstellung der gegenwärtig benutzten deutschen strahlenepidemiologischen Tabellen auf 6 Wissenschaftler-Jahre und 2 Programmierer-Jahre zu schätzen.

## **A Anhang**

### **A.1 Beispiel einer Ausgabe von NIOSH-IREP**

### NIOSH-Interactive RadioEpidemiological Program Probability of Causation Results

Date of Run: 6/16/2005  
 Time of Run: 10:51:28 AM  
 NIOSH ID #: 1  
 Claimant Name: Claudia SSK

DOL District Office: DE  
 NIOSH-IREP version: 5.4  
 Analytica/ADE version: 3.0  
 Claimant SSN:

Claimant Cancer Diagnoses:

Primary Cancer #1: <u>N/A</u>	Date of Diagnosis: <u>N/A</u>
Primary Cancer #2: <u>N/A</u>	Date of Diagnosis: <u>N/A</u>
Primary Cancer #3: <u>N/A</u>	Date of Diagnosis: <u>N/A</u>
Secondary Cancer #1: <u>N/A</u>	Date of Diagnosis: <u>N/A</u>
Secondary Cancer #2: <u>N/A</u>	Date of Diagnosis: <u>N/A</u>
Secondary Cancer #3: <u>N/A</u>	Date of Diagnosis: <u>N/A</u>

Claimant Information Used In Probability of Causation Calculation:

Gender: Female Race (skin cancer only): N/A  
 Birth Year: 1940 Year of Diagnosis: 2000  
 Cancer Model: Colon (153) Should alternate cancer model be run?: No  
 Smoking history (trachea, bronchus, or lung cancer only): N/A

NIOSH-IREP Assumptions and Settings:

User Defined Uncertainty Distribution: Lognormal(1,1)  
 Number of Iterations: 2000 Random Number Seed: 99

General Exposure Information:

Exposure #	Exposure Year	Organ Dose (cSv)	Exposure Rate	Radiation Type
1	1970	Constant =100	acute	photons E>250keV

Radon Exposure Information:

N/A (applies only to cases of Lung Cancer with Radon Exposures)

Results of NIOSH-IREP

Probability of Causation:

Abbildung 15: Resultat von IREP an einem Beispiel.

1st percentile	8.39 %
5th percentile	15.55 %
50th percentile	33.00 %
95th percentile	48.63 %
99th percentile	54.11 %

To perform another calculation, please logout and close your browser: [End Session](#)

To calculate PC from multiple primary cancers, click here: [Multiple Primary](#)

---

Name of Analyst:

Title:

Signature:

Date:

Name of Reviewer:

Title:

Signature:

Date:

Abbildung 16: Resultat von IREP an einem Beispiel, Fortsetzung.

## Literatur

- [1] D. Chmelevsky, E. Nekolla, and D. Barclay. Strahlenepidemiologische Tabellen. Technical report, BMU-1995-420, 1995.
- [2] US Department of Health and Human Services. Guidelines for determining the probability of causation under the energy employees occupational illness compensation program act of 2000; final rule. Technical report, Federal Register, 2002.
- [3] D. E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron, M. Soda, M. Tokunaga, S. Ochikubo, S. Sugimoto, T. Ikeda, M. Terasaki, S. Izumi, and D. L. Preston. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987. *Radiat. Res. Supplement*, 137:S17–S67, 1994.
- [4] Board on Radiation Effects Research. *A Review of the Draft Report of the NCI-CDC Working Group to Revise the 1985 Radioepidemiological Tables*. National Academy Press, Washington, 2000.
- [5] R. Wakeford. A review of the draft report of the nci-cdc working group to revise the 1985 radioepidemiological tables. *J. Radiol. Prot.*, 21:203–204, 2001.
- [6] C. Land, E. Gilbert, and J.M. Smith. Report of the NCI-CDC working group to revise the 1985 NIH radioepidemiological tables. Technical report, National Cancer Institute, 2003.
- [7] International Basic Safety Standards for Protection Against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. Technical report, IAEA Safety Series No. 115, 1996.
- [8] D. A. Pierce and D. L. Preston. Joint analysis of site-specific cancer risks for the atomic bomb survivors. *Radiat. Res.*, 134:134–142, 1993.
- [9] D.A. Pierce, G.B. Sharp, and K. Mabuchi. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat. Res.*, 159:511–520, 2003.
- [10] E. Ron, D. L. Preston, M. Kishikawa, M. Iseki, S. Tokuoka, M. Tokunaga, and K. Mabuchi. Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes Control*, 9:393–401, 1998.
- [11] E. Ron, J. H. Lubin, R. E. Shore, K. Mabuchi, B. Modan, L. M. Pottern, A. B. Schneider, M. A. Tucker, and J. D. Boice Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. *Radiat. Res.*, 141:259–277, 1995.
- [12] D. L. Preston, S. Kusumi, M. Tomonaga and S. Izumi, E. Ron, A. Kuramoto, N. Kamata, H. Dohy, and T. Matsui and H. Nonaka. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1958–1987. *Radiat. Res. Supplement*, 137:S68–S97, 1994.
- [13] Uncertainties in fatal cancer risk estimates used in radiation protection. Technical report, NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements) Report No. 126, 1997.

- [14] D. A. Pierce, D. O. Stram, and M. Vaeth. Allowing for random errors in radiation dose estimates for the atomic bomb survivor data. *Radiat. Res.*, 123:275–284, 1990.
- [15] D. L. Preston, D. A. Pierce, Y. Shimizu, H.M. Cullings, S. Fujita, and S. Funamoto an K. Kodama. Effects of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat. Res.*, 162:377–489, 2004.
- [16] Charles Land, Ethel Gilbert, Jim Smith, Owen Hoffman, Iulian Apostoaei, David Kocher, and Brian Thomas. Report of the NCI-CDC working group to revise the 1985 NIH radioepidemiological tables. Technical report, Vortrag von C. Land, Internet: [http://www-dceg.ims.nci.nih.gov/corps/pdf/Land\\_3.pdf](http://www-dceg.ims.nci.nih.gov/corps/pdf/Land_3.pdf), 2004.
- [17] D.C. Kocher, A.I. Apostoaei, and F.O. Hoffman. Radiation effectiveness factors (refs) for use in calculating probability of causation of radiogenic cancers. Technical report, Draft report submitted by SENES Oak Ridge, Inc., Oak Ridge, Tennessee, to the National Institute of Occupational Safety and Health, June 17, 2002. Internet posting, <http://www.cdc.gov/niosh/ocas/pdfs/irepref.pdf>, 2002.
- [18] D.C. Kocher, A.I. Apostoaei, and F.O. Hoffman. Radiation effectiveness factors (refs) for use in calculating probability of causation of radiogenic cancers. *Health Phys.*, 89:3–32, 2005.
- [19] D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo, and D.B. Thomas. *Cancer Incidence in five Continents. Vol. VII.* IARC No. 155, Lyon, 2002.
- [20] National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). *Health Effects of Exposure to Radon.* National Academy Press, Washington D.C., 1999.
- [21] Final report of the radiation exposure compensation act committee submitted to the human radiation interagency working group, july 1996. Technical report, US department of energy, internet: <http://www.eh.doe.gov/ohre/roadmap/uranium>, 1996.
- [22] W. Jacobi, K. Henrichs, and D. Barclay. Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch die berufliche Strahlenexposition von Uran-Bergarbeitern der Wismut AG. Technical report, GSF-Bericht S-14/92, 1992.
- [23] ICRP, Pub. 60. The 1990-1991 recommendations of the international commission on radiological protection. *Ann. ICRP*, 21, 1991.
- [24] Y. Shimizu, D. A. Pierce, D. L. Preston, and K. Mabuchi. Studies of the mortality of atomic bomb survivors Report 12, Part II. Noncancer: 1950–1990. *Radiat. Res.*, 152:347–389, 1999.
- [25] D. L. Preston, D. A. Pierce, and Y. Shimizu. Age-time patterns for cancer and noncancer excess risks in the atomic bomb survivors. *Radiat. Res.*, 154:733–734, 2000.
- [26] D. L. Preston, Y. Shimizu, D. A. Pierce, S. Suyama, and K. Mabuchi. Studies of mortality of atomic bomb survivors. report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat. Res.*, 160:381–407, 2003.

- [27] S. Greenland and J.M. Robins. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol*, 128:1186–1197, 1988.
- [28] S. Greenland. Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: A methodologic error that has become a social problem. *Am J Public Health*, 89:1166–1169, 1999.